



Препоръки за Миокардна Реваскуларизация на ESC/EACTS 2014

Работна група по миокардна реваскуларизация на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) и Европейската асоциация по кардиоторакална хирургия (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS)

Разработени със специалното участие на Европейската асоциация по перкутанти сърдечносъдови интервенции (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI)

Автори/Членове на работната група: Stephan Windecker* (Председател на ESC) (Швейцария), Philippe Kolh* (Председател на EACTS) (Белгия), Fernando Alfonso (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Jochen Cremer (Германия), Volkmar Falk (Швейцария), Gerasimos Filippatos (Гърция), Christian Hamm (Германия), Stuart J. Head (Холандия), Peter Jüni (Швейцария), A. Pieter Kappetein (Холандия), Adnan Kastrati (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Ulf Landmesser (Швейцария), Günther Laufer (Австрия), Franz-Josef Neumann (Германия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Patrick Schauerte (Германия), Miguel Sousa Uva (Португалия), Giulio G. Stefanini (Швейцария), David Paul Taggart (Обединено кралство), Lucia Torrassa (Италия), Marco Valgimigli (Италия), William Wijns (Белгия), Adam Witkowski (Полша).

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от АстраЗенека България ЕООД.

* Автори за кореспонденция: Stephan Windecker, Cardiology, Bern University Hospital, Freiburgstrasse 4, CH-3010 Bern, Switzerland. Tel: +41 31 632 47 70; Fax: +41 31 632 42 99; Email: stephan.windecker@insel.ch
Philippe Kolh, Cardiovascular Surgery Department, University Hospital (CHU, ULg) of Liege, Sart Tilman B 35, 4000 Liege, Belgium. Tel: +32 4 366 7163; Fax: +32 4 366 7164; Email: philippe.kolh@chu.ulg.ac.be

Рецензенти от националните кардиологични дружества: посочени в приложение

Съдържанието на тези препоръки на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) се публикува само за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от препоръките на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) не може да бъде превеждана или размножавана, под каквато и да е форма, без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи чрез изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и на страната, упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

‡ **Други подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:**

Дружества: 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).

Работни групи: 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.

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

Отказ от отговорност 2014: Препоръките на ESC представят вижданията на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и на доказателствата налични към момента на написването.

ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки, публикувани от съответните обществени здравни органи, особено във връзка с правилното приложение на здравни или терапевтични стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да вземат препоръките на ESC изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC, обаче, в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки пациент, след обсъждане с него и, когато е подходящо или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Препоръките на ESC не освобождават здравните специалисти от подробно и внимателно запознаване със съответните официални, актуализирани препоръки или насоки, публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подхолят към всеки отделен пациент в съответствие с научно приетите данни, съобразно етичните и професионалните си задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се за лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

© Европейско дружество по кардиология 2014. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Европейски комитет за практически препоръки (ESC Committee for Practice Guidelines): Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Вак (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Çetin Erol (Турция), Robert Fagard (Белгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израел), Arno W. Hoes (Холандия), Paulus Kirchhof (Германия/Обединено кралство), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Ales Linhart (Чешка република), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Полша), Adam Torbicki (Полша), William Wijns (Белгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Комитет за клинични препоръки на EACTS (EACTS Clinical Guidelines Committee): Miguel Sousa Uva (Председател) (Португалия).

Рецензенти: Stephan Achenbach (Координатор по рецензиите за ESC) (Германия), John Pepper (Координатор по рецензиите за EACTS) (Обединено кралство), Anelechi Anyanwu (САЩ), Lina Badimon (Испания), Johann Bauersachs (Германия), Andreas Vaumbach (Обединено кралство), Farzin Veugui (Франция), Nikolaos Vornaros (Австрия), Marco De Carlo (Италия), Christi Deaton (Обединено кралство), Dobromir Dobrev (Германия), Joel Dunning (Обединено кралство), Eric Eeckhout (Швейцария), Stephan Gielen (Германия), David Hasdai (Израел), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Heuman Luckraz (Обединено кралство), Heiko Mahrholdt (Германия), Gilles Montalescot (Франция), Domenico Paparella (Италия), Ardawan J. Rastan (Германия), Marcelo Sanmartin (Испания), Paul Sergeant (Белгия), Sigmund Silber (Германия), Juan Tamargo (Испания), Jurrien ten Berg (Холандия), Holger Thiele (Германия), Robert-Jan van Geuns (Холандия), Hans-Otto Wagner (Германия), Sven Wassmann (Германия), Olaf Wendler (Обединено кралство), and Jose Luis Zamorano (Испания).

Редактор: доц. д-р Арман Постаджиян, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“, FESC, член на УС на Дружеството на кардиолозите в България.

Декларациите за интерес на авторите и рецензентите са достъпни в уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

Публикувано онлайн преди отпечатването на 29 август 2014

Ключови думи Остри коронарни синдроми • Голи метални стентове • Аорто-коронарен байпас • Коронарна артериална болест • Медикамент-излъчващи стентове • EuroSCORE • Препоръки • Сърдечен тим • Миокарден инфаркт • Миокардна исхемия • Миокардна реваскуларизация • Лекарствена терапия • Перкутанна коронарна интервенция • Препоръка • Реваскуларизация • Рискава стратификация • Стентове • Стабилна ангина • Стабилна коронарна артериална болест • Миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента • SYNTAX скор

Съдържание

Съкращения и акроними	04	6.3.1. Проксимална болест на лява предна десцендентна артерия.....	19
1. Предисловие.....	06	6.3.2. Стволова коронарна болест.....	19
2. Увод.....	08	6.3.3. Триклонова коронарна болест.....	21
3. Скорове и рискава стратификация.....	08	7. Реваскуларизация при остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента.....	22
4. Процес на вземане на решение и информиране на пациента.....	11	7.1. Ранна инвазивна срещу консервативна стратегия.....	22
4.1. Информация за пациента и информирано съгласие.....	11	7.2. Срок на ангиографията и интервенцията.....	23
4.2. Мултидисциплинарно вземане на решение (сърдечен тим).....	13	7.3. Тип реваскуларизация.....	23
4.3. Срок на реваскуларизацията и ad hoc перкутанна коронарна интервенция.....	13	7.3.1. Аорто-коронарна байпас хирургия.....	24
5. Диагностични стратегии: функционални тестове и образни методи.....	14	7.3.2. Перкутанна коронарна интервенция.....	24
5.1. Неинвазивни изследвания.....	14	8. Реваскуларизация при миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.....	25
5.2. Инвазивни изследвания.....	14	8.1. Времена (закъснения).....	25
5.3. Установяване на витален миокард.....	15	8.2. Избор на реперфузионна стратегия.....	25
6. Реваскуларизация при стабилна коронарна артериална болест.....	15	8.3. Първична перкутанна коронарна интервенция.....	26
6.1. Обосновка на реваскуларизацията.....	15	8.4. Фибринолиза.....	28
6.2. Доказателствена основа на реваскуларизацията.....	16	8.5. Вторична перкутанна коронарна интервенция.....	29
6.2.1. Реваскуларизация чрез перкутанна коронарна интервенция.....	16	8.6. Аорто-коронарна байпас операция.....	29
6.2.2. Перкутанна коронарна интервенция с медикамент-излъчващи стентове спрямо голи метални стентове.....	18	9. Реваскуларизация при пациенти със сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок.....	30
6.2.3. Реваскуларизация чрез аорто-коронарен байпас.....	18	9.1. Хронична сърдечна недостатъчност.....	30
6.3. Перкутанна коронарна интервенция срещу аорто-коронарен байпас.....	19	9.1.1. Реваскуларизация.....	30
		9.1.2. Миокарден виталитет и реваскуларизация.....	30
		9.1.3. Камерна реконструкция.....	30
		9.2. Кардиогенен шок.....	31
		9.2.1. Реваскуларизация.....	31
		9.2.2. Механична циркулаторна подкрепа.....	31
		9.2.3. Деснокамерна недостатъчност.....	32
		9.2.4. Механични усложнения.....	32

10. Реваскуларизация при пациенти с диабет.....	33	15.2.3. Следоперативно предсърдно мъждене и риск от инсулт.....	49
10.1. Данни за миокардната реваскуларизация.....	33	15.3. Съпътстващи хирургични процедури за лечение на предсърдно мъждене или инсулт.....	49
10.1.1. Стабилна коронарна артериална болест.....	33	16. Процедурни аспекти на аорто-коронарния байпас.....	50
10.1.2. Остри коронарни синдроми.....	34	16.1. Предоперативно поведение.....	50
10.2. Тип миокардна реваскуларизация.....	34	16.2. Поведение по отношение на кръвта.....	50
10.2.1. Рандомизирани клинични изпитвания.....	34	16.2.1. Мероприятия за кръвоспестяване.....	50
10.2.2. Мета-анализи.....	36	16.2.2. Фармакологични стратегии.....	50
10.3. Реваскуларизация чрез перкутанна коронарна интервенция.....	36	16.2.3. Кръвопреливане.....	50
10.4. Реваскуларизация чрез аорто-коронарен байпас.....	36	16.3. Хирургични процедури.....	50
10.5. Антитромбозна фармакотерапия.....	36	16.3.1. Отпрепарирани на съдови кондюити.....	50
10.6. Противодиабетни лекарства.....	36	16.3.2. Коронарната артерия.....	51
11. Реваскуларизация при пациенти с хронично бъбречно заболяване.....	37	16.3.3. Пълна реваскуларизация.....	51
11.1. Доказателствена основа на реваскуларизацията.....	37	16.3.4. Конструиране на централна анастомоза.....	51
11.1.1. Пациенти с умерено хронично бъбречно заболяване.....	37	16.3.5. Байпас графтове.....	51
11.1.2. Пациенти с тежко хронично бъбречно заболяване и терминално хронично бъбречно заболяване или на хемодиализа.....	38	16.3.6. On-pump и off-pump процедури.....	52
11.2. Превенция на контраст-индуцираната нефропатия.....	38	16.3.7. Минимално инвазивни процедури.....	52
12. Реваскуларизация при пациенти нуждаещи се от клапни интервенции.....	39	16.4. Съобщаване на периперативния изход.....	53
12.1. Първично показание за клапни интервенции.....	39	17. Процедурни аспекти на перкутанната коронарна интервенция.....	53
12.2. Първично показание за коронарна реваскуларизация.....	41	17.1. Средства за перкутанна коронарна интервенция.....	53
13. Придружаваща каротидна/периферна артериална болест.....	41	17.1.1. Балонна ангиопластика.....	53
13.1. Съчетана коронарна и каротидна болест.....	41	17.1.2. Коронарни стентове.....	53
13.1.1. Рискови фактори за инсулт свързан с миокардна реваскуларизация.....	41	17.1.3. Биорезорбируеми стентове.....	54
13.1.2. Превантивни мерки за намаляване на риска от инсулт след аорто-коронарен байпас.....	41	17.1.4. Медикамент-излъчващи балони.....	54
13.1.3. Каротидна реваскуларизация при пациенти с планирана миокардна реваскуларизация.....	42	17.1.5. Други средства.....	54
13.1.4. Тип реваскуларизация при пациенти със съчетана каротидна и коронарна болест.....	43	17.2. Допълнителни инвазивни диагностични средства.....	54
13.2. Съчетана коронарна и периферна съдова болест.....	43	17.2.1. Вътресъдов ултразвук.....	54
14. Повторна реваскуларизация и хибридни процедури.....	44	17.2.2. Оптична кохерентна томография.....	56
14.1. Ранна недостатъчност на графтовете.....	44	17.2.3. Произведен на наляганията фракционен резерв на кръвотока.....	56
14.2. Напредване на болестта и късна недостатъчност на графтовете.....	44	17.3. Специфични видове лезии.....	57
14.3. Неуспешна остра перкутанна коронарна интервенция.....	45	17.3.1. Бифуркационна стеноза.....	57
14.4. Повторна перкутанна коронарна интервенция.....	45	17.3.2. Хронична тотална коронарна оклузия.....	58
14.5. Хибридни процедури.....	46	17.3.3. Остиални лезии.....	58
15. Аритмии.....	48	18. Антитромбозно лечение.....	59
15.1. Камерни аритмии.....	48	18.1. Перкутанна коронарна интервенция при стабилна коронарна артериална болест.....	59
15.1.1. Реваскуларизация за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти със стабилна коронарна артериална болест и понижена левокамерна функция.....	48	18.1.1. Перорална антитромбоцитна терапия.....	59
15.1.2. Реваскуларизация за лечение на електрическа буря.....	48	18.1.2. Интравенозна антитромбоцитна терапия.....	60
15.1.3. Реваскуларизация след извънболничен сърдечен арест.....	48	18.1.3. Антикоагулация.....	60
15.2. Предсърдни аритмии.....	48	18.2. Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента.....	60
15.2.1. Предсърдно мъждене усложняващо перкутанната коронарна интервенция.....	48	18.2.1. Перорална антитромбоцитна терапия.....	60
15.2.2. Предсърдно мъждене усложняващо аорто-коронарния байпас.....	49	18.2.2. Интравенозна антитромбоцитна терапия.....	61
		18.2.3. Антикоагулация.....	63
		18.3. Миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.....	63
		18.3.1. Перорална антитромбоцитна терапия.....	63
		18.3.2. Интравенозна антитромбоцитна терапия.....	64
		18.3.3. Антикоагулация.....	64
		18.4. Точки на интерес и специални състояния.....	66
		18.4.1. Предварително лечение с P2Y ₁₂ инхибитори.....	66
		18.4.2. Интравенозни P2Y ₁₂ инхибитори.....	67
		18.4.3. Антикоагулация след перкутанна коронарна интервенция при пациенти с остър коронарен синдром.....	67
		18.4.4. Антикоагулация по време на перкутанна коронарна интервенция при пациенти на перорални антикоагуланти.....	68
		18.4.5. Антитромбозна терапия след перкутанна коронарна интервенция при пациенти нуждаещи се от перорална антикоагулация.....	68

18.4.6.	Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция.....	70
18.4.7.	Лекарствени взаимодействия: във връзка с клопидогрел.....	71
18.4.8.	Бъбречна дисфункция.....	71
18.4.9.	Хирургия при пациенти на двойна антитромбоцитна терапия.....	72
18.4.10.	Мониторирание на антитромбоцитната терапия и генетично тестване.....	73
18.4.11.	Пациенти със свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина.....	74
18.4.12.	Хепарин-индуцирана тромбоцитопения.....	75
19.	Зависимост обем – клиничен изход при реваascularизационните процедури.....	75
19.1.	Аорто-коронарен байпас.....	75
19.2.	Перкутанна коронарна интервенция.....	75
20.	Медикаментозно лечение, вторична превенция и стратегии на проследяване.....	77
21.	Приложения.....	78
	Източници.....	79

Съкращения и акроними

ACC/AHA	American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association
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)
ACE	angiotensin-converting enzyme
ACEF	age, creatinine, ejection fraction
ACS	acute coronary syndromes
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
ADAPT-DES	Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents
AF	atrial fibrillation
APPRAISE-2	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events
aPTT	activated partial thromboplastin time
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 one year after stenting
ARMYDA	Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty
ARTS	Arterial Revascularization Therapies Study
ASA	acetylsalicylic acid
ASCERT	American College of Cardiology Foundation–Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration
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
ATOLL	Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischaemic and bleeding events at short and

AVR	Long-term follow-up aortic valve replacement
AWESOME	Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation
b.i.d.	<i>bis in diem</i> (twice daily)
BARI-2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BASKET–PROVE	BASKET–Prospective Validation Examination
BMS	bare-metal stent
BRAVE	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation
BRIDGE	Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery
CABG	coronary artery bypass grafting
CAD	coronary artery disease
CARDIA	Coronary Artery Revascularization in Diabetes
CAS	carotid artery stenting
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CE	Conformité Europe'enne
CEA	carotid endarterectomy
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled]–Vascular disease, Age 65–74 and Sex category [Female]
CHAMPION	Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition
CI	confidence interval
CIN	contrast-induced nephropathy
CKD	chronic kidney disease
COMFORTABLE-AMI	Comparison of Biolimus Eluted From an Stent Coating With Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
COX	cyclo-oxygenase
CREDO	Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation
CRT	cardiac resynchronization therapy
CT	computed tomography
CTO	chronic total occlusion
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
CURRENT-OASIS 7	Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes 7
CYP P450	cytochrome P450
DANAMI	DANish trial in Acute Myocardial Infarction
DAPT	dual antiplatelet therapy
DEB-AMI	Drug Eluting Balloon in Acute Myocardial Infarction
DELTA	Drug Eluting stent for Left main coronary Artery disease
DES	drug-eluting stent
DI–DO	door-in to door-out time
DIGAMI	Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
DPP-4	dipeptidyl peptidase 4
DTB	door-to-balloon time
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery

EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions	LMWH	low-molecular-weight heparin
EARLY-ACS	Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome	LoE	level of evidence
ECG	electrocardiogram	LV	left ventricle/left ventricular
EF	ejection fraction	LVAD	left ventricular assist device
EMS	emergency medical service	LVEF	left ventricular ejection fraction
ESC	European Society of Cardiology	LVESVI	left ventricular end-systolic volume index
EUROMAX	European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography	MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular event
EXAMINATION	Everolimus-eluting stent vs. BMS in ST-segment elevation myocardial infarction	MACE	major adverse cardiac event
EXCELLENT	Efficacy of Xience/Promus vs. Cypher in reducing Late Loss After stenting	MADIT II	Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial II
FAME	Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation	MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy
FFR	fractional flow reserve	MASS II	Medical, Angioplasty or Surgery Study II
FINESSE	Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events	MDCT	multi-detector computed tomography
FMCTB	first medical contact to balloon time	MI	myocardial infarction
FRISC-2	Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2	MIDCAB	minimally invasive direct coronary artery bypass
FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus	MPS	myocardial perfusion stress
GFR	glomerular filtration rate	MRI	magnetic resonance imaging
GP IIb/IIIa	glycoprotein IIb/IIIa	MT	medical therapy
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events	NCDR	CathPCI National Cardiovascular Database Registry
GRAVITAS	Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay: Impact on Thrombosis And Safety	NOAC	non-vitamin K antagonist oral anticoagulant
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries	NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol	NSTE-ACS	non-ST-segment elevation acute coronary syndrome
HbA _{1c}	glycated haemoglobin A _{1c}	NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction
HEAT-PCI	How Effective are Antithrombotic Therapies in PPCI	NYHA	New York Heart Association
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction	o.d.	<i>omni die</i> (every day)
HR	hazard ratio	OASIS	Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions
iFR	instantaneous wave-free ratio	OCT	optical coherence tomography
i.v.	intravenous	On-TIME-2	Continuing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation
IABP	intra-aortic balloon pump	OPTIMIZE	Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice
IABP-SHOCK	Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock	OR	odds ratio
ICD	implantable cardioverter defibrillator	p.o.	<i>per os</i> (by mouth)
IMA	internal mammary artery	PACCOCATH	Paclitaxel-Coated Balloon Catheter
INR	international normalized ratio	PAD	peripheral artery disease
ISAR-CABG	Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts	PARIS	Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens In Stented Patients
ISAR-REACT	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment	PCAT	Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis
ISAR-SAFE	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And eEfficacy of a 6-month after drug-Eluting stenting	PCI	percutaneous coronary intervention
DAT	after drug-Eluting stenting	PEPCAD	Paclitaxel-Eluting PTCA–Catheter In Coronary Disease
IVUS	intravascular ultrasound imaging	PES	paclitaxel-eluting stent
LAA	left atrial appendage	PET	positron emission tomography
LAD	left anterior descending	PLATO	Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes
LCx	left circumflex	PRAMI	Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	PRECOMBAT	Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease
LM	left main	PROCAT	Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest
		PRODIGY	PROlonging Dual Antiplatelet Treatment In Patients With Coronary Artery Disease After Graded Stent-induced Intimal Hyperplasia study
		PROTECT AF	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation

RCT	randomized clinical trial
REPLACE	Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events
RESET	Real Safety and Efficacy of a 3-month Dual Antiplatelet Therapy Following Zotarolimus-eluting Stents Implantation
RIVAL	Radial Vs. femoral access for coronary intervention
RR	risk ratio
RRR	relative risk reduction
s.c.	subcutaneous
SAVOR-TIMI	Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
SCAD	stable coronary artery disease
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
SCD-HEFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial SES sirolimus-eluting stent
SHOCK	Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPECT	singlephotonemissioncomputedtomography
STE-ACS	ST-segment elevation acute coronary syndrome
STEEPLE	Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomized Evaluation
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
STREAM	Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
STS	Society of Thoracic Surgeons
SVG	saphenous vein graft
SVR	surgical ventricular reconstruction
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.
TACTICS-TIMI 18	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy–Thrombolysis in Myocardial Infarction
TARGET	Do Tirofiban and Reo-Pro Give Similar Efficacy Outcome Trial
TASTE	Thrombus Aspiration during PCI in Acute Myocardial Infarction
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TIA	transient ischaemic attack
TIMACS	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes
TIME	Trial of Invasive Medical therapy in the Elderly
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRIGGER-PCI	Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel
TRITON-TIMI-38	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
TVR	target vessel revascularization
UFH	unfractionated heparin
VAD	ventricular assist device
VF	ventricular fibrillation
VKA	vitamin K antagonist
VSD	ventricular septal defect
VT	ventricular tachycardia

WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting
ZEST-LATE/REAL LATE	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

1. Предисловие

Препоръките обобщават и подлагат на оценка всички различни към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Препоръките трябва да подпомогнат лекаря при вземане на решения в ежедневната практика, но окончателните решения относно конкретния пациент трябва да се вземат от лекувания(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и евентуалния придружител.

В последните години Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) и Европейската асоциация за кардиоторакална хирургия (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS), както и други дружества и организации публикуваха голям брой указания. Поради значението им за клиничната практика, при разработката на указания бяха установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на указания на ESC/EACTS могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Препоръките на ESC/EACTS представят официалната позиция на тези две дружества върху дадената тема и се осъвременяват редовно.

Членовете на тази Работна група са избрани от ESC и EACTS, така че да представляват специалистите, полагащи медицински грижи за пациенти с това заболяване. Избраните експерти в областта са направили подробен преглед на публикуваните доказателства за поведението (включително диагностиката, лечението, превенцията и рехабилитацията) при дадено заболяване в съответствие с политиката на Комитета за практически указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC и Комитета за препоръки (Guidelines Committee) на EACTS. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. При наличие на данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Нивата на доказателственост и тежестта (класа) на препоръките за специфични терапевтични подходи са измерени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в *таблицы 1 и 2*.

Експертите в групите на авторите и рецензентите са попълнили Декларация за интерес, с цел установяване на всички реални и възможни източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в един общ файл и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени касаещи декларациите за интерес, които възникват по време на периода на писане на

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

документа, трябва да бъдат съобщени в ESC/ EACTS и да бъдат актуализирани. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC и EACTS, без каквото и да е участие на свързаната със здравеопазването индустрия.

Комитетът за практически указания (CPG) на ESC упражнява контрол и координира подготовката на нови указания, изготвени от работни групи, експертни групи или консенсусни групи. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези указания. Препоръките на ESC и обединените препоръки се подлагат на подробен преглед от CPG, Комитетът за препоръки (Guidelines Committee) на партньора и външни експерти. След съответни повторни преразглеждания, те се одобряват от всички експерти участващи в Работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG/EACTS за едновременно публикуване в European Heart Journal и изданието на присъединения партньор, в този случай European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Той е бил изработен след внимателно проучване на научните и медицински знания и доказателствата съществуващи по същото време.

При разработката на препоръки на ESC/EACTS целта е както включване на най-новите научни изследвания, така и създаване на образователни инструменти и програми за приложение на препоръките. За внедряване на препоръките се изготвят сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи презентации, брошури с основни послания, обобщаващи карти за неспециалисти, електронни версии за дигитални приложения (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят трябва винаги да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайтовете на ESC и EACTS. Националните дружества влизащи в ESC и EACTS се насърчават да одобряват, преведат и внедрят препоръките на ESC. Програмите за внедряване са необходими, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да се повлияе благоприятно при задълбочено прилагане на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, за да се удостовери, че обичайната ежедневна практика следва указанията в препоръките, за да бъде затворен цикълът клинично изпитване – изработване на писмени препоръки – разпространяване – приложение на тези препоръки в клиничната практика.

Здравните специалисти са насърчавани да вземат препоръките на ESC/EACTS изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC, обаче, в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки пациент, след обсъждане с него и, когато е подходящо или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

2. Увод

Петдесет години миокардна реваскуларизация

През 2014 г. аорто-коронарният байпас (АКБ, CABG) отбелязва 50-та годишнина от първата процедура, извършена през 1964 г.¹ Тринадесет години по-късно е направена първата перкутанна коронарна интервенция (ПКИ, PCI).² Оттогава и двата реваскуларизационни метода са подложени на непрекъснато подобрение, а именно, що се отнася до АКБ, системна употреба на артериални кондюити, и въвеждането на стентове. Междувременно, ПКИ стана една от най-често извършваните терапевтични интервенции в медицината,³ а прогресът доведе до устойчиво намаляване на перипроцедурните усложнения, което води до отличен клиничен изход и при двата реваскуларизационни метода. Все пак, трябва да бъде призната разликата между двата вида реваскуларизационни процедури. При АКБ, дистално от виновната(ите) лезия(и), към средата на коронарния съд се поставят байпасграфтове, осигуряващи допълнителен източник на кръвоток към миокарда и предотвратяващи последствията от евентуално задълбочаване на проксималната обструктивна болест. Напротив, коронарните стентове целят възстановяване на нормалния кръвоток в нативното коронарно русло чрез локално лечение на обструктивните лезии, без да осигуряват протекция при развитие на нови промени проксимално от стента.

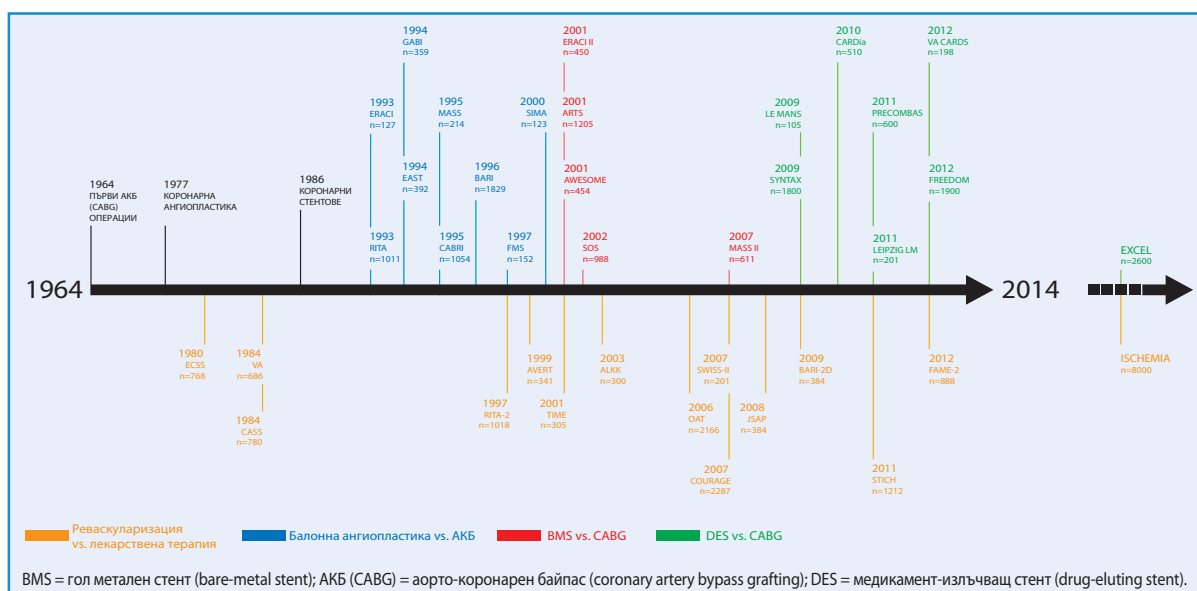
Миокардната реваскуларизация стана обект на повече рандомизирани клинични изпитвания (РКИ, RCTs) от почти всички други интервенции (фигура 1). С цел осигуряване на информация за настоящите Препоръки, Работната група извърши систематичен преглед на всички проведени от 1980 г. РКИ, сравняващи пряко различните реваскуларизационни стратегии, включително АКБ, балонна ангиопластика и ПКИ с голи метални стентове (bare-metal stents, BMS) или с различни одобрени от FDA (US Food and Drug Administration) медикамент-излъчващи стентове (drug-eluting stents, DES),

с лекарственото лечение, както и различни реваскуларизационни стратегии, като обработи 100 РКИ, включващи 93 553 пациенти с общ срок на проследяване 262 090 пациент-години.⁴

Формулирането на най-добрия възможен реваскуларизационен подход, съобразен и със социалните и културални условия, често налага взаимодействие между кардиолози и сърдечни хирурзи, насочващи лекари или други съответни специалисти. Пациентите се нуждаят от помощ, за да вземат информирано решение за лечението си и най-ценният съвет вероятно ще им се даде от т.нар. „сърдечен тим“ (Heart Team).⁵ Оценявайки значението на взаимодействието между кардиолози и сърдечни хирурзи, ръководствата на ESC и EACTS, заедно със съответните си Комитети за клинични препоръки и рецензентите на този документ, вмениха на Обединената работна група задача да разработи балансиранни, фокусирани върху пациента, основаващи се на доказателства практически препоръки за миокардна реваскуларизация. Председателите на двете дружества и председателят на Комитета за клинични препоръки (CPG) получиха задача да се съобразят с политиката за деклариране на интерес и да осигурят спазването ѝ от членовете на Работната група в процеса на разработка на препоръките. В случай, че някой от членовете на Работната група е имал потенциален конфликт на интерес за деклариране, той/тя не е участвал(а) в окончателното решение на Работната група по съответната тема.

3. Скорове и рисковата стратификация

Миокардна реваскуларизация в планов порядък е подходяща, когато очакваната полза, изразяваща се в преживяемост или здравен изход (симптоматика, функционален статус и/или качество на живота), превишава очакваните негативни



Фигура 1: Рандомизирани изпитвания върху миокардната реваскуларизация през последните пет десетилетия.

Таблица 3: Насоки за изчисляване на SYNTAX скор

Стъпки	Оценяван показател	Описание										
Стъпка 1	Доминиране	Относителната тежест на всеки отделен коронарен сегмент варира според доминирането на коронарната артерия (десен или ляв тип). Балансираният тип (ко-доминиране) не съществува като опция в SYNTAX скор.										
Стъпка 2	Коронарен сегмент	<p>Засегнатият коронарен сегмент влияе пряко на скоря, тъй като на всеки коронарен сегмент се дава относителна тежест; в зависимост от локализацията му, тя варира между 0.5 (напр. постеро-латерален клон) и 6 (напр. ствол на лява коронарна артерия при лява доминация).</p>										
Стъпка 3	Диаметър на стенозата	<p>Скорът на всеки засегнат коронарен сегмент се умножава по 2 при стеноза 50–99% и по 5 в случай на тотална оклузия.</p> <p>При наличие на тотална оклузия се добавят допълнителни точки, както следва:</p> <table border="0"> <tr> <td>Давност >3 месеца или неизвестна</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>Blunt stump (гладко чукачче)</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>Bridging (vasa vasorum)</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>Първи сегмент, който е видим дистално</td> <td>+1 за всеки невидим сегмент</td> </tr> <tr> <td>Страничен клон в мястото на оклузията</td> <td>+1 при диаметър <1.5mm +1 при диаметър и на двата съда <1.5 или ≥1.5mm +0 при диаметър ≥1.5mm (т.е. бифуркационна лезия)</td> </tr> </table>	Давност >3 месеца или неизвестна	+1	Blunt stump (гладко чукачче)	+1	Bridging (vasa vasorum)	+1	Първи сегмент, който е видим дистално	+1 за всеки невидим сегмент	Страничен клон в мястото на оклузията	+1 при диаметър <1.5mm +1 при диаметър и на двата съда <1.5 или ≥1.5mm +0 при диаметър ≥1.5mm (т.е. бифуркационна лезия)
Давност >3 месеца или неизвестна	+1											
Blunt stump (гладко чукачче)	+1											
Bridging (vasa vasorum)	+1											
Първи сегмент, който е видим дистално	+1 за всеки невидим сегмент											
Страничен клон в мястото на оклузията	+1 при диаметър <1.5mm +1 при диаметър и на двата съда <1.5 или ≥1.5mm +0 при диаметър ≥1.5mm (т.е. бифуркационна лезия)											
Стъпка 4	Трифуркация	<p>Наличието на трифуркационна лезия прибавя допълнителни точки, въз основа на броя на засегнатите сегменти:</p> <table border="0"> <tr> <td>1 сегмент</td> <td>+3</td> </tr> <tr> <td>2 сегмента</td> <td>+4</td> </tr> <tr> <td>3 сегмента</td> <td>+5</td> </tr> <tr> <td>4 сегмента</td> <td>+6</td> </tr> </table>	1 сегмент	+3	2 сегмента	+4	3 сегмента	+5	4 сегмента	+6		
1 сегмент	+3											
2 сегмента	+4											
3 сегмента	+5											
4 сегмента	+6											
Стъпка 5	Бифуркационна лезия	<p>Наличието на бифуркационна лезия прибавя допълнителни точки въз основа на типа бифуркация по класификацията на Medina:29</p> <p>Medina 1,0,0 или 0,1,0, или 1,1,0: добавя се 1 допълнителна точка</p> <p>Medina 1,1,1 или 0,0,1, или 1,0,1, или 0,1,1: добавят се 2 допълнителни точки</p> <p>Допълнително, наличието на бифуркационен ъгъл <70° добавя 1 допълнителна точка</p>										
Стъпка 6	Аорто-остиялна лезия	Наличието на аорто-остиялна лезия добавя 1 допълнителна точка										
Стъпка 7	Тежка тортуозност	Наличието на тежка тортуозност проксимално от засегнатия сегмент добавя 2 допълнителни точки										
Стъпка 8	Дължина на лезията	Лезия >20 mm прибавя 1 допълнителна точка										
Стъпка 9	Калциноза	Наличието на калциноза добавя 2 допълнителни точки										
Стъпка 10	Тромб	Наличието на тромб добавя 1 допълнителна точка										
Стъпка 11	Дифузна болест/тънки съдове	Наличието на дифузна болест и изтънени сегменти дистално от лезията (т.е. когато поне 75% от дължината на сегмента дистално от лезията е със съдов диаметър <2mm) добавя 1 точка за всеки такъв сегмент										

последствия от процедурата. Дали да се предпочете лекарствена терапия, ПКИ или АКБ трябва да се определи от отношението риск-полза при тези терапевтични стратегии, да се претегли относителната тежест на риска от перипроцедурна смърт, миокарден инфаркт и инсулт, спрямо подобрението в зависимост от здравния статус качество на живота, както и дългосрочното намаляване на риска от смърт, миокарден инфаркт или повторна реваскуларизация. Сърдечният тим трябва да се съобрази с коронарната анатомия, болестта, възрастта и придружаващите заболявания, предпочитанията на пациента и опита на болницата/оператора.

Разработени са многобройни модели за рисковата стратификация, фокусиращи се върху сложността на анатомията или клиничния риск, които са показали стойността си при вземането на решение.⁶ Тези модели, използвани най-често в клинични условия, са обобщени в таблиците на препоръките [рискови модели за оценка на краткосрочния (вътреболничен или 30-дневен) и средносрочния или дългосрочния (≥ 1 година) клиничен изход].

(1) EuroSCORE предсказва хирургичната смъртност.^{7,8} Базира се на остарял набор от данни и, както се установи, надценява риска от смърт, следователно не трябва вече да се използва.^{9,10}

Рискови модели за оценка на краткосрочния (вътреболничен или 30-дневен) клиничен изход

Скор	Проучена група (пациенти, дизайн)	Период на включване	Коронарни процедури	Брой параметри		Клиничен изход	Препоръки		Потвърждаващи проучвания	Изчисление	Изт ^a
				Клинични	Анатомични		АКБ	ПКИ			
STS Score	n = 774 881 Многоцентрово	01/2006 – 12/2006	100% (i)АКБ	40	2	Вътреболничен или 30-дневна смъртност и вътреболничен заболяемост ^c	I B		5–10	http://riskcalc.sts.org	15, 16
Euro-SCORE II	n = 16 828 Многоцентрово	05/2010 – 07/2010	47% (i)АКБ	18	0	Вътреболничен смъртност	IIa B	IIb C	>10	www.euroscore.org/calc.html	11
ACEF	n = 4 557 Едноцентрово	2001 – 2003	-	3	0	Вътреболничен или 30-дневна смъртност	IIb C	IIb C	5–10	[Age/ejection fraction (%)] + 1 ^d	22
NCDR CathPCI	181 775 Многоцентрово	01/2004 – 03/2006	100% ПКИ	8	0	Вътреболничен смъртност		IIb B	<5	-	21
Euro-SCORE	n = 19 030 Многоцентрово	09/1995 – 11/1995	64% (i)АКБ	17	0	Оперативна смъртност	III B	III C	>50	www.euroscore.org/calcold.html	7, 8

ACEF = възраст, креатинин, изтласкваща фракция (age, creatinine, ejection fraction); (i)АКБ = (изолиран) аорто-коронарен байпас; NCDR = National Cardiovascular Data Registry; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STS = Society of Thoracic Surgeons.

^aИзточници.

^bКое то настъпи последно.

^c(Перманентен) инсулт, бъбречна недостатъчност, продължителна вентилация, дълбока инфекция на стернотомията, реоперация, продължителност на престоя <6 или >14 дни.

^dПри креатинин >2 mg/dL.

Рисков модел за оценка на средносрочния и дългосрочния (≥ 1 година) клиничен изход

Скор	Проучена група (пациенти, дизайн)	Период на включване	Коронарни процедури	Брой параметри		Клиничен изход	Препоръки		Потвърждаващи проучвания	Изчисление	Изт ^a
				Клинични	Анатомични		АКБ	ПКИ			
SYNTAX	не, експертно мнение	-	-	0	11 (3 общи, 8 на лезия)	MACCE	I B	I B	>50	www.syntaxscore.com	30
SYNTAX II	1 800 Многоцентрово	03/2005 – 04/2007	50% АКБ, 50% ПКИ	6	12	4-годишна смъртност	IIa B	IIa B	<5	-	25
ASCERT CABG	174 506 Многоцентрово	01/2002 – 12/2007	100% (i)АКБ	23	2	Смъртност >2 години	IIa B		<5	-	27
ASCERT PCI	206 081 Многоцентрово	2004 – 2007	100% ПКИ	17	2	Смъртност >1 година		IIa B	<5	-	28
Logistic Clinical SYNTAX	6 508 Многоцентрово	03/2005 – 04-2007	100% ПКИ	3	11	1-годишни MACCE и смъртност		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)АКБ = (изолиран) аорто-коронарен байпас; MACCE = големи неблагоприятни сърдечни и мозъчно-съдови събития (major adverse cardiac and cerebrovascular events); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery.

^aИзточници.

- (2) EuroSCORE II е актуализиран логистичен модел на EuroSCORE и се основава на по-съвременни данни, които отразяват по-добре съвременната хирургична практика.¹¹ Стойността му беше демонстрирана при специфични групи пациенти, подложени на АКБ.¹² В сравнение с първоначалната си версия, EuroSCORE II показва по-добри възможности за предсказване на смъртността.¹²⁻¹⁴
- (3) Скорът на Дружеството по торакална хирургия (Society of Thoracic Surgeons, STS score) е модел за предсказване на риска, валидиран при пациенти подложени на кардиохирургия, включващ специфичен модел за АКБ хирургия и комбинирана АКБ и клапна хирургия.^{15,16} Може да се използва за предсказване на вътреболничната или 30-дневната смъртност (която настъпи последна) и вътреболничната заболяемост.
- (4) SYNTAX score (таблица 3) беше разработен с цел степенуване на анатомичната сложност на коронарните лезии при пациенти със стволова или триклонова болест и се доказва като независим дългосрочен предиктор на големи неблагоприятни сърдечни и мозъчно-съдови събития (major adverse cardiac and cerebro-vascular events, MACCE) при пациенти, лекувани с ПКИ, но не и с АКБ.^{17,18} Той улеснява избора на оптимално лечение, като идентифицира пациентите с най-висок риск от неблагоприятни събития след ПКИ. Установяват се сигнификантни вариации в получения от различни оператори SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) скор,¹⁹ въпреки че разработването на неинвазивни оценки може да опрости изчисляването на SYNTAX скор.²⁰
- (5) Рисковият скор NCDR (National Cardiovascular Database Registry) CathPCI е разработен с цел предсказване на риска при пациенти с ПКИ и следва да се използва само в тези случаи.²¹
- (6) Моделът ACEF (age, creatinine, ejection fraction: възраст, креатинин, изтласкваща фракция) е прост скор, тъй като включва само три параметъра; разработен е въз основа на данните при кохорта хирургични пациенти.²² ACEF е валидиран метод за предсказване на смъртността и при пациенти, лекувани с ПКИ.²³
- (7) Клиничният SYNTAX скор представлява комбинация от скоровете ACEF и SYNTAX. Първоначално е въведен като допълнителен модел, но последвалата разработка на логистичен модел прави оценката на риска по-точна.²⁴
- (8) SYNTAX II скор е комбинация от анатомични и клинични фактори [възраст, креатининов клирънс, левокамерна (ЛК, LV) функция, пол, хронична обструктивна белодробна болест и периферно-съдова болест] и предсказва отдалечената смъртност при пациенти с комплексна триклонова или стволова (LM) коронарна артериална болест (КАБ, CAD).²⁵ Установи се, че в изпитването SYNTAX той е превъзхождал конвенционалния SYNTAX скор при избора на решение между АКБ и ПКИ, а впоследствие това беше потвърдено в регистър DELTA (drug-eluting stent for left main coronary artery disease).
- (9) В проучването ASCERT (American College of Cardiology Foundation – Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration)²⁶ бяха използвани две големи групи данни – на NCDR (National Cardiovascular Data Registry) и STS – за разработка на няколко модела за предсказване на смъртността в различни срокове след АКБ и ПКИ.^{27,28}

Сравнителните анализи на тези модели са малко, тъй като наличните проучвания оценяват предимно отделните рискови модели при различни групи пациенти, при което за различните срокове се установяват различни стойности на клиничния изход, а повечето модели се ограничават в рамките на един тип реваскуларизация. Допълнително, няколко важни показатели, като физическа немощ, физическа независимост и „порцеланова“ аорта, не са включени в съществуващите рискови скорове. Идеалният модел риск-полза позволява сравняване на краткосрочните ползи от ПКИ с дългосрочните ползи от АКБ, но, въпреки че рисковите модели могат да дадат полезна информация за предсказване на смъртността и големите неблагоприятни събития, предсказването кои пациенти ще имат полза по отношение на качеството на живота си е засега невъзможно.

Тези недостатъци ограничават възможността да бъде препоръчан един единствен рисков модел. Важно е да се осъзнае, че нито един рисков скор не може да предскаже точно събитията при даден пациент. Нещо повече, ограничения съществуват във всички бази данни, използвани за изработване на рискови модели, а разликите в дефинициите и разнородното съдържание могат да повлияят на точността на рисковите скорове, когато те се прилагат при различни популации. В крайна сметка, рисковата стратификация трябва да се използва като насока, докато клиничната преценка и мултидисциплинарният диалог (сърдечен тим) остават най-важни.²⁵

4. Процес на вземане на решение и информиране на пациента

4.1. Информация за пациента и информирано съгласие

Процесът на вземане на медицинско решение и информиране на пациента се ръководи от подхода на „четирите принципа“ към етиката на здравеопазването: самостоятелност, доброжелателност, безвредност и справедливост.³¹ Процесът на информирано съгласие не трябва да се разглежда като необходимо законово изискване, а като възможност за оптимизиране на вземането на решение. Фактори от страна на пациента, институционални фактори и механизми на насочване могат да окажат влияние върху процеса на вземане на решение.

Информираното съгласие изисква прозрачност, особено ако съществува спор относно различни терапевтични опции. Колаборативният подход налага като предварително условие комуникативност, разбиране и доверие. Терапевтичните решения не трябва да почиват единствено на научните резултати и лекарската преценка на обстоятелствата, свързани с пациента, защото активното участие на пациента в процеса на вземане на решение може да доведе до по-добри резултати. Пациентите се влияят от квалификации относно коронарната реваскуларизация,³² а предпочитанията на пациента могат понякога да противоречат на доказаната най-добра практика. Възможно е пациентите да имат ограничено разбиране за заболяването си и понякога неразумни очаквания към клиничния изход от дадена интервенция. Цели 68% от пациентите не знаят за алтернативната реваскуларизацион-

Таблица 4: Мултидисциплинарни пътища за решение, информирано съгласие на пациента и срок на интервенцията

	ОКС			Многоклонова СКАБ	СКАБ с показания за ad-hoc ПКИ, съгласно предефинирани протоколи на сърдечния тим
	Шок	STEMI	NSTE-ACS		
Мултидисциплинарно вземане на решение	Не е задължително в острата фаза. Механична циркулаторна подкрепа съгласно протокол на сърдечния тим	Not mandatory during the acute phase.	Не е задължително в острата фаза. След стабилизация се препоръчва както при стабилна многоклонова КАБ.	Задължително.	Не е задължително.
Информирано съгласие	Устно пред свидетели информирано съгласие или семейно съгласие по възможност незабавно.	Устно пред свидетели информирано съгласие, освен ако по закон не се изисква писмено съгласие.	Писмено информирано съгласие. ^a	Писмено информирано съгласие. ^a	Писмено информирано съгласие. ^a
Срок на реваскуларизацията	Спешно: незабавно.	Спешно: незабавно.	Неотложно: по възможност в рамките на 24 часа, но не по-късно от 72 часа.	При пациенти с тежка симптоматика (CCS 3) и при високорискова анатомия (стволова болест или еквивалент, триклонова болест или проксимална LAD или потисната левокамерна функция) реваскуларизацията (ПКИ или АКБ) трябва да се проведе до 2 седмици. При останалите пациенти със СКАБ, реваскуларизацията (ПКИ или АКБ) трябва да се проведе до 6 седмици.	Ad hoc
Процедура	Преминава се към интервенция въз основа на най-добрите доказателства/достъпността. Невиновните лезии се третират съгласно институционалния протокол или решението на сърдечния тим.	Преминава се към интервенция въз основа на най-добрите доказателства/достъпността. Невиновните лезии се третират съгласно институционалния протокол или решението на сърдечния тим.	Преминава се към интервенция въз основа на най-добрите доказателства/достъпността. Невиновните лезии се третират съгласно институционалния протокол или решението на сърдечния тим.	Планира се най-подходящата интервенция позволяваща достатъчно време между диагностичната катетеризация и интервенцията.	Преминава се към интервенция съгласно институционалния протокол дефиниран от сърдечния тим

ОКС = остри коронарни синдроми; АКБ = аорто-коронарен байпас; CCS = Canadian Cardiovascular Society (Канадско сърдечно-съдово дружество); LAD = left anterior descending (лява предна десцендентна артерия); NSTE-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; СКАБ = стабилна коронарна артериална болест; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

^aТова не се отнася за страни, които не изискват по закон писмено информирано съгласие. ESC и EACTS са защитници на документирането на съгласието на пациента при всички реваскуларизационни процедури.

на стратегия.³³ Краткосрочните перипроцедурни и дългосрочните рискове и ползи, като преживяемост, облекчаване на ангина, качество на живота, потенциална необходимост от по-късна интервенция и несигурностите, свързани с различни терапевтични стратегии, трябва да бъдат обсъдени подробно. Единствено пациентите, в зависимост от личната си ценностна система и културна среда, могат да определят относителната тежест на тази информация, и следователно

трябва да разполагат с време, за да обмислят какви последиствия би имал за тях всеки възможен клиничен изход.

На пациента трябва да бъде осигурено достатъчно време – при нужда до няколко дни след диагностичната катетеризация и преди интервенцията – за да потърси второ мнение или да обсъди установените данни и последиствия с лекуващия лекар. Информацията за пациента трябва да бъде безпристрастна, почиваща на доказателства, актуална, надеждна, достъпна, приложима и съвместима със законите

изисквания. Последователната употреба на разбираема за пациента терминология е от основно значение. Изисква се информация за пациента в писмена форма. Тези препоръки се отнасят за пациенти в стабилно състояние, при които съществуват различни терапевтични опции и които могат да вземат решение без да са ограничени от спешна или критична ситуация (таблица 4).

Анонимното лечение трябва да се избягва. Пациентът има право да получи информация за нивото на експертиза на оператора, обемната натовареност на центъра и дали всички терапевтични възможности, включително хирургични, са възможни на място. Пациенти, показани за реваскуларизация, трябва също да бъдат ясно информирани относно продължителната нужда от медицинско лечение, както и от промяна в начина на живот и други стратегии за вторична превенция (точка 20).

4.2. Мултидисциплинарно вземане на решение

Сърдечният тим, включващ клинични или неинвазивни кардиолози, сърдечни хирурзи и интервенционални кардиолози, осигурява балансиран, мултидисциплинарен процес на вземане на решение.⁵ Допълнително може да се наложи включване на други специалности, участващи в лекуването на пациента. Сърдечният тим трябва да се събира редовно за анализирани и интерпретация на наличните диагностични данни в контекста на клиничното състояние на пациента, да определи нуждата или не от интервенция и вероятността за безопасна и ефективна реваскуларизация чрез ПКИ или АКБ. *Ad hoc* срещите на сърдечния тим улесняват и поддържат ефикасен клиничен работен процес.

Необходимостта от интердисциплинарен подход се подчертава от докладите за (i) липса на прилагане на показани реваскуларизационни процедури при 18 – 40% от пациентите с КАБ (CAD),³⁴ и (ii) неуместно приложение на реваскуларизационни стратегии и липса на обсъждане на конкретния случай.³⁵ Широката вариабилност в съотношението ПКИ-АКБ в европейските страни (между 2.0 и 8.6 през 2007 г.) породи тревога по отношение на правилния избор на реваскуларизация в Европа.³⁶ Има публикации за неправилна употреба на ПКИ (11 – 15%) или съмнения относно правилността на ПКИ (40 – 50%)^{5,37} и в по-малка степен – на АКБ (съответно: 1–2% и 0 – 9%).^{5,38} Нарастващото подценяване на АКБ се обяснява отчасти с това, че пациенти с показания за хирургия се лекуват с ПКИ.^{39,40} Мултидисциплинарният подход за вземане на решение от сърдечен тим свежда до минимум възможността за нарушаване на оптималните грижи чрез пристрастни решения на съответните специалисти или самонасочване.^{32,41} При обичайни клинични сценарии могат да се използват стандартни, почиващи на доказателствата интердисциплинарни институционални протоколи, за да се избегне необходимостта от систематичен преглед на всяка отделна диагностична ангиография, но комплексните случаи трябва да се обсъждат индивидуално. При тях реваскуларизацията не трябва да се извършва едновременно с диагностичната ангиография, за да има достатъчно време за получаване на цялата налична информация и за ясно обясняване и обсъждане на находката с пациента.⁴¹ Мотивите за решението и консенсуса върху оптималното реваскуларизационно лечение трябва да се отрази в листа на пациента. В болници без отделение по сърдечна хирургия или в амбу-

латорни условия трябва да се изработят протоколи в colaborация с опитен интервенционален кардиолог и сърдечен хирург. Решенията взети от сърдечния тим обикновено са възпроизводими.⁴²

4.3. Срок на реваскуларизацията и *ad hoc* перкутанна коронарна интервенция

Проучвания при пациенти, планирани за реваскуларизация, установяват, че удължаването на срока до лечението е свързано със значителна заболяемост и смъртност.^{43,44} Следователно, периодът на изчакване на диагностичната катетеризация трябва да бъде минимален. Веднага след вземането на решение за реваскуларизация след диагностична коронарна ангиография, Работната група препоръчва при пациенти с тежка симптоматика, клас 3 по дефиницията на Канад-

Препоръки за вземането на решение и информацията за пациента при планова процедура

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се всички пациенти подлежащи на коронарна ангиография да бъдат информирани за ползите и рисковете, както и потенциалните терапевтични последици преди процедурата.	I	C	-
Препоръчва се всички пациенти да бъдат информирани подробно за краткосрочните и дългосрочните ползи и рискове от реваскуларизационната процедура, както и за терапевтичните възможности. Трябва да се осигури достатъчно време за информирано вземане на решение.	I	C	-
Препоръчва се сърдечният тим да изработи институционални протоколи за приложение на подходящи реваскуларизационни стратегии съответстващи на актуалните препоръки. В случай че ПКИ-центърът не разполага със сърдечна хирургия на място, институционалните протоколи трябва да се съгласуват с договорните институции осигуряващи кардиохирургия.	I	C	-
Препоръчва се пациенти, при които вземането на решение е сложно или чиито случаи не са обхванати от институционални протоколи, да бъдат обсъждани от сърдечния тим.	I	C	-

ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

ското сърдечно-съдово дружество (Canadian Cardiovascular Society, CCS), и при тези с високорискова анатомия [стволова болест и еквивалент; триклонова болест или проксимална стеноза на лявата предна десцендентна артерия (ЛАД, LAD), или понижена левокамерна функция], ревакуларизацията (ПКИ или АКБ) да се проведе в рамките на 2 седмици. При всички други пациенти със стабилна коронарна болест (СКАБ, SCAD) и показания за ревакуларизация е желателно ревакуларизацията (ПКИ или АКБ) да се проведе в рамките на 6 седмици (таблица 4).⁴⁴

Ad hoc ПКИ се дефинира като терапевтична интервенция, извършена едновременно с диагностичната коронарна ангиография. *Ad hoc* ПКИ е удобна, свързана с по-малко усложнения на мястото на съдовия достъп и често по-евтино и безопасно.⁴⁵ В САЩ, обаче, до 30% от пациентите, подложени на *ad hoc* ПКИ, са потенциални кандидати за АКБ. Въпреки че този процент е може би по-нисък в Европа,³⁵ *ad hoc* ПКИ не трябва да се прилага като стандартен подход.^{45,46} *Ad hoc* ПКИ при стабилни пациенти е оправдана само след даване на достатъчна информация на пациента (вж точка 4.1) и ако е налице пълна диагностична оценка, включително функционален тест (точка 5). Институционалните протоколи, разработени от сърдечния тим в съответствие с актуалните препоръки, трябва да определят специфичните анатомични критерии и клинични ситуации, които могат да бъдат – или не трябва да бъдат – лекувани *ad hoc*. Комплексната патология при стабилни пациенти, включително лезии на ствола (LM) или на проксимална ЛАД и триклонова болест, не трябва по принцип да се третират *ad hoc*, а да бъдат обсъдени от сърдечния тим.

5. Стратегии за диагностика: функционални тестове и образни методи

Работната проба и сърдечното изобразяване се използват за потвърждаване на диагнозата КАБ (CAD), за документиране на исхемията при пациенти със стабилна симптоматика, за рисковата стратификация на пациентите и за подпомагане на избора на терапевтични опции, както и за оценка на тяхната ефикасност, както е подробно обяснено в Препоръките на ESC за поведение при стабилна коронарна артериална болест.⁴⁷ Друго показание за неинвазивно изобразяване преди ревакуларизация е нуждата от установяване на витален миокард при пациенти с лоша ЛК функция.

5.1. Неинвазивни изследвания

Документирането на исхемия с помощта на функционални тестове се препоръчва при пациенти със суспектна СКАБ (SCAD) преди планови инвазивни процедури, за предпочитане е неинвазивното изследване да бъде направено преди инвазивна ангиография. Въпреки че съществуват няколко вида изследвания, важно е да се избягват ненужни диагностични стъпки. Актуалните доказателства в подкрепа на приложението на различни изследвания за установяване на КАБ се базират на мета-анализи и многоцентрови проучвания и използване като референтен стандарт единствено на анатомичната оценка с инвазивна коронарна ангиография.⁴⁷ Рискът от физическото обременяване, фармакологичния стрес, контрастните вещества, инвазивните

процедури и кумулативното йонизиращо лъчение трябва да се съпостави с риск от болестта или забавянето на диагнозата.⁴⁸

Мултидетекторната компютърна томография (MDCT) може да открие коронарна атеросклероза и стенози и е надеждно средство за изключване на сигнификантна КАБ при пациенти с ниска до умерена вероятност за КАБ.⁴⁹ Изследванията за откриване на исхемия се базират на намаляване на перфузията или на провокиране на исхемични нарушения на съкратимостта на сърдечната стена по време на натоварване или фармакологичен стрес. Най-добрите образни методи с приложение на стрес са ехокардиографията и перфузионната скинтиграфия. И двете могат да се използват в комбинация с работна проба или фармакологична проба. По-нови изобразителни методи със стрес са стрес-ядрено магнитен резонанс (ЯМР, magnetic resonance imaging, MRI), позитрон-емисионната томография (positron emission tomography, PET) и комбинирани подходи. Терминът „хибридно изобразяване“ се отнася за системи на изобразяване, при които в един скенер се комбинират два метода [MDCT и PET; MDCT и единично-фотонна емисионна компютърна томография (single photon emission computed tomography, SPECT)], което позволява и двете изследвания да се извършат в една образна сесия. Образните методи за откриване на исхемия се разглежда като най-подходящи при пациенти с умерена предтестова вероятност (15 – 85%) за сигнификантна КАБ,⁴⁷ докато при безсимптомни пациенти или такива с ниска или висока предтестова вероятност, тези изследвания обикновено не се препоръчват. По-подробна информация върху образните методи за установяване на КАБ може да се намери в Препоръките на ESC за лечение на СКАБ⁴⁷ и в електронното приложение.

5.2. Инвазивни изследвания

Инвазивната коронарна ангиография се разглежда като референтен стандарт за откриване и оценка на тежестта на КАБ, но като инвазивна процедура е свързана със специфични процедурни нежелани събития. Дори и опитни инвазивни кардиолози не могат, без функционална информация, да предскажат точно значимостта на много интермедиерни стенози въз основа на визуалната оценка или количествената коронарна ангиография. Когато неинвазивното стресово изобразяване е противоположано, недиагностично или недостъпно, измерването на фракционния резерв на кръвотока (fractional flow reserve, FFR) или резерва на коронарния кръвоток (coronary flow reserve) е от полза по време на диагностична коронарна ангиография.⁵⁰ Отлагането на ПКИ или АКБ при пациенти с FFR >0.80 е безопасно.⁵¹⁻⁵³ Измерването на фракционния резерв на кръвотока е показано за оценка на функционалните последици от умерените коронарни стенози. Доказа се, че FFR-насочената ПКИ, съчетана с медикаментозно лечение, намалява нуждата от неотложна ревакуларизация в сравнение с изолираната оптимална медикаментозна терапия.⁵⁴

Показания за диагностично изследване при пациенти със суспектна CAD и стабилна симптоматика

	Безсимптомни ^a		Симптомни						Изт ^e	
	Вероятност за сигнификантна болест ^b									
			Ниска (<15%)		Умерена (15–85%)		Висока (>85%)			
	Клас ^c	Ниво ^d	Клас ^c	Ниво ^d	Клас ^c	Ниво ^d	Клас ^c	Ниво ^d		
Анатомична диагностика на КАБ										
Инвазивна ангиография	III	A	III	A	IIb	A	I	A	50–52,54	
СТ ангиография ^{f,g}	III	B	III	C	IIa	A	III	B	57–62	
Функционални изследвания										
Стрес-ехо	III	A	III	A	I	A	III	A	63–65	
Нуклеарна диагностика	III	A	III	A	I	A	III	A	60,66–70	
Стрес-MRI	III	B	III	C	I	A	III	B	71–75	
PET-перфузия	III	B	III	C	I	A	III	B	67,69,70,76,77	
Комбинирано или хибридно образно изследване										
	III	C	III	C	IIa	B	III	B	78–83	

КАБ = коронарна артериална болест; СТ = компютърна томография; MRI = ядрено-магнитен резонанс (magnetic resonance imaging, ЯМР); PET = позитрон-емисионна томография (positron emission tomography).

^aСкрининг за тиха (безсимптомна) миокардна исхемия може да се обсъди при подбрана група високорискови пациенти, като тези със захарен диабет.⁸⁴

^bПредгестова вероятност за КАБ. Ниска 0 – 15%; умерена 15 – 85%; висока >85% според критериите в Препоръките на ESC за СКАБ.⁴⁷

^cКлас на препоръките.

^dНиво на доказателственост.

^eИзточници.

^fОтнася се за СТ ангиографията, а не за калциевия скор.

^gПриема се, че СТ показва най-голяма точност при ниска степен на предгестова вероятност (15 – 50%).⁴⁷

5.3. Установяване на витален миокард

Неинвазивната оценка на миокардния виталитет се използва за насочване на поведението при пациенти с хронична исхемична систолна ЛК дисфункция. Редица образни методи, включително PET, SPECT и добутаминова стрес-ехокардиография, са изпробвани за оценка на виталитета и предсказване на клиничния изход след миокардна реваascularизация.⁵⁵ По принцип, нуклеарните образни методи имат висока чувствителност, докато методите за оценка на контрактилния резерв имат малко по-ниска чувствителност, но по-висока специфичност. ЯМР има висока диагностична точност за оценка на трансмиокардния обхват на миокардния цикатрикс и може също да оцени контрактилния резерв, но възможностите му за откриване на виталитет и за предсказване на възстановяването на контрактилитета на сърдечната стена не са по-добри от тези на други образни методи. Разликите във възможностите на различните изобразителни методи са малки, а опитът и достъпността обикновено определят кой метод да бъде използван. Данните се базират най-вече на наблюдателни проучвания или метаанализи. Едно РКИ, използващо образи с PET, е показало, че пациенти със значително количество дисфункционален, но витален миокард вероятно биха имали полза от миокардна реваascularизация.⁵⁶

6. Реваascularизация при стабилна коронарна артериална болест

6.1. Обосновка на реваascularизацията

Преди реваascularизация пациентите със СКАБ трябва да получат залегналото в препоръките медикаментозно лечение, поради установената му полза по отношение на прогнозата и за облекчаване на симптоматиката.⁴⁷ Реваascularизация с ПКИ или АКБ е показана при ограничаващи кръвотока коронарни стенози с цел намаляване на миокардната исхемия и неблагоприятните ѝ клинични прояви.^{85–87} Показанията за реваascularизация при пациенти със СКАБ са запазване на симптоматиката, въпреки приложеното медикаментозно лечение и/или подобряване на прогнозата.⁴⁷ Поради това, реваascularизацията и медикаментозната терапия трябва да се разглеждат като по-скоро допълващи се, отколкото конкурентни терапевтични стратегии. Специфичните данни и препоръки при диабетните пациенти се разглеждат в точка 10.

Ангината е свързана с нарушено качество на живота, намалена физическа издръжливост, психична депресия и повторни хоспитализации и амбулаторни прегледи.⁸⁸ Реваascularизацията чрез ПКИ или АКБ облекчава по-ефективно ангина, намалява употребата на анти-ангинозни лекарства

и подобрява физическия капацитет и качеството на живота, в сравнение със стратегията на самостоятелно медикаментозно лечение (таблица 2 на електронното приложение).^{54,89-96}

Исхемията има прогностично значение при пациенти със СКАБ, особено ако настъпва при ниска степен на натоварване.^{97,98} Реваскуларизацията облекчава миокардната исхемия по-ефективно от изолираното медикаментозно лечение.^{92,97,99,100} Разпространението, локализацията и тежестта на коронарната артериална обструкция, оценени с коронарна ангиография или коронарна компютърна томографска (СТ) ангиография са важни прогностични фактори, допълнени от наличието на исхемия и левокамерна дисфункция.¹⁰¹⁻¹⁰³

6.2. Доказателствена основа на реваскуларизацията

Доказателствената основа в полза на реваскуларизацията с ПКИ и/или АКБ спрямо медикаментозното лечение произхожда от няколко рандомизирани клинични изпитвания (РКИ), които са резюмирани в таблица 5. Важно е да се има предвид, че понастоящем най-добрите реваскуларизационни резултати са постигнати при ПКИ с медикамент-излъчващи стентове (DES) от ново поколение, а за АКБ – с максимална употреба на артериални графтове. Въпреки че реваскуларизационните процедури са свързани с риск от биомаркер-дефиниран перипроцедурен миокарден инфаркт, няколко проучвания показват, че покачането на биомаркерите преди ПКИ, но не и покачането след ПКИ, повлиява неблагоприятно прогнозата.¹⁰⁴ Докато спонтанният миокарден инфаркт има добре установен неблагоприятен ефект върху прогнозата и особено върху смъртността, скорошни проучвания показват, че, в сравнение с медикаментозното лечение, ПКИ е свързана с по-нисък риск от спонтанен миокарден инфаркт.¹⁰⁵

Въпреки че индивидуалните РКИ и последващите мета-анализи представляват най-високата йерархична форма на медицина на доказателствата,¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ екстраполирането на резултатите им към обичайната клинична практика има своите ограничения. Мнозинството РКИ включват предимно пациенти от мъжки пол, които са сравнително млади (с изключение на TIME (Trial of Invasive Medical therapy in the Elderly)), имат запазена ЛК фракция и са без предшестваща реваскуларизация. Пациентите са строго подбрани, тъй като рандомизацията обикновено е ставала след изясняване на коронарната анатомия с ангиография без рутинна оценка на исхемията. По дизайн, всички РКИ са сравнявали терапевтични стратегии, позволяващи последваща реваскуларизация при влошаване на пациента на фона на медикаментозна терапия. В резултат на това, относителният дял на пациентите без реваскуларизация е намалявал прогресивно в хода на проследяването, което замаскира разликите между двете стратегии и прави анализа тип „намерение за лечение“ (intention-to-treat), по-проблематичен. И накрая, ограничената продължителност на проследяването (обичайно <5 години) не отразява в пълна степен свързаните с употребата на артериални графтове предимства на АКБ, които нарастват във времето, но и постепенно се заличават от прогресивното компрометиране на венозните графтове.

6.2.1. Реваскуларизация чрез перкутанна коронарна интервенция

Ефикасността на ПКИ в допълнение към медикаментозна терапия при пациенти със СКАБ е обект на няколко РКИ,^{54,91,94} мета-анализи,^{106,107,117-120} и големи регистри.¹²¹ Най-важните скорошни проучвания и данните им са резюмирани в таблица 5.

Изпитването COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)⁹¹ включва 2287 пациенти със СКАБ, които са имали обективни данни за исхемия и сигнификантна КАБ и ги рандомизира да получат само медикаментозна терапия или медикаментозна терапия плюс ПКИ с BMS. След среден срок на проследяване 4,6 години, не се отчита сигнификантна разлика между групата с ПКИ и тази със самостоятелна медикаментозна терапия по отношение на смесения краен показател смъртност, миокарден инфаркт или инсулт. Липсата на ангинозна симптоматика е сигнификантно по-честа в групата с ПКИ след 1 и 3 години, но това предимство се изчерпва към 5-та година, по което време 21% от групата с ПКИ и 33% от групата със същото медикаментозно лечение са били подложени допълнително на реваскуларизация ($P < 0.001$). Тежестта на КАБ в COURAGE е била умерена и мнозинството от пациентите са били с нормална ЛК функция.¹²² Пациенти със стволова болест са изключени.

Изпитването MASS II (Medical, Angioplasty or Surgery Study II), обхващащо 611 пациенти с многоклонова болест, рекрутирани в една единствена институция, е единственото РКИ сравняващо медикаментозната терапия и с ПКИ (72% с BMS; 28% само с балонна ангиопластика), и с АКБ. За 10 години сравнение на медикаментозната терапия с ПКИ, съответните стойности на общата смъртност са 31% и 24.1% ($P = 0.09$), на миокардния инфаркт 20.7% и 13.3% PCI ($P = 0.01$), а на свободата от ангина 43% и 59% ($P < 0.001$).⁹⁴

В изпитването FAME-2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2)⁵⁴ пациенти със СКАБ и поне една функционално сигнификантна стеноза (инвазивен FFR ≤ 0.80) са рандомизирани да получат само медикаментозна терапия или медикаментозна терапия плюс FFR-насочена ПКИ. Плановите са били изпитването да включи 1632 пациенти, но бордът за контрол на безопасността спира преждевременно проучването, след набиране на 888 пациенти, поради високо сигнификантна разлика в честотата на първичния краен показател (включващ смърт, миокарден инфаркт или неотложна реваскуларизация) в полза на FFR-насочената ПКИ, която не би могла да се неутрализира при набирането на повече пациенти. Финалният анализ показва честота на първичния краен показател 4,3% в групата с ПКИ и 12,7% в групата с медикаментозна терапия ($P < 0.001$), но без разлика в смъртността или честотата на миокардния инфаркт между двете групи. Интерпретацията на FAME-2 се усложнява от това, че явният протокол на изпитването може би е повлиял върху решението за неотложна реваскуларизация. Дефиницията „неотложна реваскуларизация“ е включвала критерии за клинична картина на остър коронарен синдром (ОКС, ACS), а 50% от пациентите, подложени на неотложна реваскуларизация, са били с обективни данни за продължаваща исхемия.

Повечето мета-анализи, сравняващи ПКИ-стратегия със стратегия на първоначално медикаментозно лечение, не намират доказателства в полза на инвазивната стратегия по отношение на показателите преживяемост и миокарден инфаркт.^{117,118,123,125} Два мета-анализа съобщават за малко

Таблица 5: Реваскуларизация срещу медикаментозна терапия

Година на публикуване	Проучване	N	Входящи характеристики					Първичен краен показател			Максимално проследяване			
			Възраст (г)	Жени (%)	Диабет (%)	МКБ (%)	ИФ (%)	Дефиниция	г	Резултати	г	Смърт	МИ	Реваск.
АКБ														
1980	ECSS ¹⁰⁹	768	<65 ^c	0	-	100	>50 ^c	-	-	-	8	11.4% vs. 20.1% ^a	-	-
1984	VA ¹¹⁰	686	-	-	-	86	-	-	-	18	70% vs. 67%	49% vs. 41%	41% vs. 62% ^d	
1984	CASS ¹¹¹	780	51	10	9	73	-	-	-	10	19.2% vs. 21.8%	-	8.9% vs. 36.9% ^e	
2011	STICH ¹¹²	1212	60	12	39	91	27	Смърт	4.7	36% vs. 41%	4.7	36% vs. 41%	-	-
Балонна ангиопластика														
1997	RITA-2 ⁸⁹	1018	-	18	9	40	-	Смърт или МИ	2.7	6.3% vs. 3.3% ^a	7	8.5% vs. 8.4%	6.3% vs. 4.5% ^d	27.2% vs. 35.4% ^d
1999	AVERT ¹¹³	341	58	16	16	43	61	Сърдечна смърт, сърдечен арест, МИ, инсулт, реваскуларизация или рехоспитализация за ангина	1.5	20.9% vs. 13.4% ^a	1.5	0.6% vs. 0.6% ^b	2.8% vs. 2.4% ^d	16% vs. 12% ^d
2003	ALKK ¹¹⁴	300	58	13	16	0	-	МИ, реваскуларизация или рехоспитализация за тежка ангина	1	10% vs. 18%	4.7	4.0% vs. 11.2% ^a	6.7% vs. 7.9%	17% vs. 24%
2007	SWISSI-II ⁹²	201	55	12	11	-	57	Сърдечна смърт, МИ или реваскуларизация	10.2	28.1% vs. 63.8% ^a	10.2	6.3% vs. 21.0% ^a	11.5% vs. 38.1% ^a	27.1% vs. 43.8% ^a
BMS/AКБ														
2001	TIME ⁹⁰	305	80	43	23	79	53	Смърт, МИ или хоспитализация за ОКС	0.5	19.0% vs. 49.3% ^a	1	11.1% vs. 8.1%	-	-
2004	MASS-II ⁹⁴	611	60	31	29	100	67	Сърдечна смърт, МИ или реваскуларизация	1	6.4% (CABG) vs. 24.4% (BMS) vs. 14.3% (MT) ^a	10	25.1% (CABG) vs. 24.9% (PCI) vs. 31% (MT)	10.3% (CABG) vs. 13.3% (PCI) vs. 20.7% (MT) ^a	7.4% (CABG) vs. 41.9% (PCI) vs. 39.4% (MT) ^a
BMS														
2006	OAT ¹¹⁵	2166	59	22	21	18	48	Смърт, МИ или NYHA IV сърдечна недостатъчност	4	17.2% vs. 15.6%	4	9.1% vs. 9.4%	6.9% vs. 5.0%	18.4% vs. 22.0% ^a
2007	COURAGE ⁹¹	2287	62	15	33	69	61	Смърт или МИ	4.6	19.0% vs. 18.5%	4.6	7.6% vs. 8.3%	13.2% vs. 12.3%	21.1% vs. 32.6% ^a
2008	JSAP ¹¹⁶	384	64	26	40	32	65	Смърт, ОКС, инсулт или спешна хоспитализация	3.3	22.0% vs. 33.2% ^a	3.3	2.9% vs. 3.9%	1.6% vs. 3.8%	21.4% vs. 36.5% ^a
DES														
2012	FAME-2 ⁵⁴	888	64	22	27	42	-	Смърт, МИ или неотложна реваскуларизация	1	4.3% vs. 12.7% ^a	1	0.2% vs. 0.7%	3.4% vs. 3.2%	3.1% vs. 19.5% ^a

ОКС = остри коронарни синдроми; BMS = голи метални стентове (bare-metal stents); АКБ = аорто-коронарен байпас; DES = медикамент-излъчващи стентове (drug-eluting stents); ИФ = изтласкваща фракция; МИ = миокарден инфаркт; MT = медикаментозна терапия; МКБ = многоклонова болест; NYHA = New York Heart Association; Реваск = реваскуларизация; г = години.

^aP < 0.05; ^bСърдечна смърт; ^cВключващи критерии; ^dНе е извършен статистически анализ; ^eПовторен АКБ, изключващ ПКИ.

Включени са само проучвания с поне 100 пациенти за дадено терапевтично рамо. Възрастта и изтласкващата фракция са отразени като средни стойности.

по-добра преживяемост при ПКИ спрямо медикаментозна терапия, въпреки че това може би има връзка с включването на подгрупа пациенти с насоро преживяване (<4 седмици) миокарден инфаркт.^{107,119} Един мета-анализ, актуализиран с по-нови РКИ, показва, че в сравнение с началната медикаментозна стратегия, ПКИ не е довела до сигнификантно намаление на общата смъртност [risk ratio (RR) 0.85; 95% confidence interval (CI) 0.71 – 1.01], сърдечната смъртност (RR 0.71; 95% CI 0.47 – 1.06), миокардния инфаркт (RR 0.93; 95% CI 0.70 – 1.24) или повторната реваскуларизация (RR 0.93; 95% CI 0.76 – 1.14) в краткосрочен или дългосрочен аспект.⁹⁶ В мета-анализ на пет РКИ, включващ 5286 пациенти с документирана входяща исхемия, не се установява разлика между ПКИ и медикаментозното лечение по отношение на показателите смъртност, миокарден инфаркт, непланирана реваскуларизация или ангина при среден срок на проследяване пет години.¹⁰⁰

В базата данни на диагностичните сърдечни катетеризации в щата Ню Йорк (New York State's Cardiac Diagnostic Catheterization Data-base), между 2003 и 2008 г. се идентифицират 9586 пациенти, които са получили или ПКИ ($n = 8486$; 89%), или медикаментозно лечение ($n = 1100$; 11%). Сравнението между 933 пациенти със съпоставима прогностични характеристики за двете групи показва по-ниска 4-годишна честота на смесения показател смъртност и миокарден инфаркт (съответно 16.5% vs. 21.2%; $P = 0.003$), както и на отделните му компоненти: смърт (съответно 10.2% vs. 14.5%; $P = 0.02$) и миокарден инфаркт (съответно 8.0% vs. 11.3%; $P = 0.007$) при ПКИ.¹²¹ Авторите предупреждават обаче, че разликата в клиничния изход може да се обясни отчасти с наблюдаваните разлики в приложената рутинна медикаментозна терапия.

6.2.2. Перкутанна коронарна интервенция с медикамент-излъчващи стентове спрямо голи метални стентове

Основен недостатък на повечето от предишните сравнителни изпитвания е че в тях не са използвани DES. Няколко мета-анализи на РКИ, сравняващи по-стари DES с голи метални стентове (bare-metal stents, BMS) показват сходни данни за смъртността, сърдечната смъртност и нефаталния миокарден инфаркт, но 50-70% редуция на релативния риск (relative risk reduction, RRR) от последваща или повторна реваскуларизация на таргетния съд (target vessel revascularization, TVR) с DES.^{124,125}

Новото поколение DES, с тънките стратове на платформата си, с биосъвместимите им трайни или биоразграждащи се полимери и лимус-съдържащи антипролиферативни средства, увеличават допълнително ефикасността и безопасността, в сравнение със старото поколение DES и BMS (за повече информация вижте точка 17). В сравнение с ранните DES, повторната реваскуларизация намалява с 10-20%.¹²⁶⁻¹²⁹ В сравнение с голите метални стентове и старото поколение DES, новите DES подобряват и клиничния изход, включително смъртност, миокарден инфаркт и стент-тромбоза. Няколко проучвания съобщават приблизително 50% по-нисък риск от сигурна или вероятна стент-тромбоза, отколкото при старото поколение DES, особено в късната фаза,¹²⁸⁻¹³¹ а някои дори по-нисък риск от стент-тромбоза в сравнение с BMS.^{125,131} Едно сравнително проучване със смесено лечение, обхващащо 76 РКИ и 117 762 пациент-години проследяване, не съобщава за по-нисък риск от смърт, но за по-нисък риск (с 20-35%) от миокарден инфаркт при DES (с изключение на

паклитаксел-излъчващите стентове), отколкото при BMS.¹³² Рандомизираното изпитването BASKET – PROVE (Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial – Prospective Validation Examination), което сравнява DES с BMS при пациенти с големи артерии, не показва сигнификантна разлика между сиролиму-излъчващи, еверолиму-излъчващи и голи метални стентове по отношение на смъртността и честотата на миокардния инфаркт; все пак, след двугодишно проследяване се наблюдава по-нисък риск от сърдечна смърт или миокарден инфаркт с DES (общо DES vs. BMS: RR 0.60; 95% CI 0.39 – 0.93; $P = 0.02$).¹³³ Отделен анализ на данните на пациентите от три РКИ, включващ 4989 пациенти, който сравнява еверолиму-излъчващи стентове от ново поколение с паклитаксел-излъчващи стентове от старо поколение, съобщава по-нисък риск от смърт (3.2% vs. 5.1%; hazard ratio (HR) 0.65; 95% CI 0.49 – 0.86; $P = 0.003$), сърдечна смърт или миокарден инфаркт (4.4% vs. 6.3%; HR 0.70; 95% CI 0.54 – 0.90; $P = 0.005$) и стент-тромбоза (0.7% vs. 1.7%; HR 0.45; 95% CI 0.26 – 0.78; $P = 0.003$) след 3-годишно проследяване.¹²⁶ Сборен анализ на ниво пациенти на 26 РКИ при 11 557 жени съобщава по-ниска честота на сборния показател смърт или миокарден инфаркт при пациенти от женски пол лекувани с ново поколение DES (9.2%), в сравнение с тази при старо поколение DES (10.9%) и BMS (12.8%; $P = 0.001$) след 3 години.¹²⁹ Също така, честотата на случаите със сигурна или вероятна стент-тромбоза е най-ниска с DES от ново поколение (1.1%) следвана от тази с BMS (1.3%) и DES от старо поколение (2.1%; $P = 0.01$).

6.2.3. Реваскуларизация чрез аорто-коронарен байпас

Превъзходството на АКБ (CABG) над стратегията на начално медикаментозно лечение при специфични видове СКАБ е установено в мета-анализ на седем РКИ.¹⁰⁸ Той демонстрира подобрена преживяемост с АКБ при пациенти със стволена или триклонова СКАБ, особено когато е включен проксималния сегмент на LAD. Ползата е по-голяма при пациенти с тежка симптоматика, положителна работна проба на ниско стъпало на натоварването и нарушена ЛК функция. Прави впечатление, че в тези ранни проучвания само 10% от пациентите с АКБ са байпасирани с артерия мамария интерна (internal mammary artery, IMA), която е важна прогностична компонента на АКБ. Нещо повече, 40% от пациентите от медикаментозната група са били насочени за АКБ в хода на проследяването. По-скорошен мета-анализ съобщава за редуция на риска от смърт с АКБ спрямо медикаментозна терапия (HR 0.62; 95% CI 0.50 – 0.77).¹⁰⁷

Изпитването MASS II сравнява по рандомизиран начин медикаментозната терапия с ПКИ и АКБ. След 10 години, в сравнение с медикаментозната терапия, АКБ е довел до намалена сърдечна смъртност, честота на миокардния инфаркт и на ангина.⁹⁴ В изпитването STICH (Surgical Treatment IsChemic Heart failure), 1212 пациенти с КАБ (CAD) и левокамерна изтласкваща фракция (ЛКИФ, LVEF) $\leq 35\%$ са били рандомизирани да получат медикаментозна терапия или АКБ. Пациентите със стволена болест са изключени, 17% от пациентите на медикаментозна терапия са получили лечение с АКБ, а 6% – лечение с ПКИ до края на проследяването. В анализ тип „намерение за лечение“ (intention-to-treat) общата смъртност не е била сигнификантно по-ниска с АКБ, отколкото с медикаментозна терапия (36% vs. 41%; HR 0.86; 95% CI 0.72 – 1.04; $P = 0.12$); все пак, показателят обща смъртност или хоспитализация по сърдечно-съдови причини е по-добър при пациентите, претърпели АКБ (58% vs. 68%;

Показания за реваскуларизация при пациенти със стабилна ангина или тиха исхемия

Тежест на КАБ (анатомична или функционална)		Клас ^b	Ниво ^c	Източници
По отношение на прогнозата	Стволова болест със стеноза >50% ^a	I	A	108,134,135
	Проксимална стеноза на LAD >50% ^a	I	A	94,108,135,136
	Двуклонова или триклонова болест със стеноза > 50% и нарушена ЛК функция (LVEF<40%) ^a	I	A	93,94,108,112, 121,135,137–142
	Голяма исхемична зона (>10% от ЛК)	I	B	54,91,97,99,143,144
	Единствен аостанала неоклудирана коронарна артерия със стеноза >50% ^a	I	C	
По отношение на симптоматиката	Всяка коронарна стеноза >50% ^a при наличие на лимитираща ангина или еквивалент на ангина, неподатлива на медикаментозна терапия	I	A	54,96,105,108, 118–120,145

^aС документирана исхемия или FFR ≤ 0.80 при стеснение на диаметъра >90%.

^bКлас на препоръките.

^cНиво на доказателственост.

КАБ = коронарна артериална болест; FFR = фракционен резерв на кръвотока (fractional flow reserve); LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия (left anterior descending coronary artery); LVEF = левокамерна (ЛК) изтласкваща фракция.

HR 0.74; 95% CI 0.64 – 0.85; P <0.001). Резултатите по отношение на всички останали вторични клинични събития също са в полза на АКБ. АКБ е допълнително свързана и с намален риск от първичното крайно събитие, смърт, в анализа тип „според лечението“ (as treated) (HR 0.70; 95% CI 0.58 – 0.84; P <0.001).¹¹²

6.3. Перкутанна коронарна интервенция срещу аорто-коронарен байпас

Множество проучвания, сравняващи тези две реваскуларизационни стратегии, показват, че нито само ПКИ, нито само АКБ могат да бъдат разрешение при целия спектър от пациенти със СКАБ, които се нуждаят от реваскуларизация; все пак АКБ води до по-пълна реваскуларизация от ПКИ, а поставянето на байпас-графтове в средния сегмент на коронарната артерия прави процедурата по-слабо зависима от сложността на проксималните лезии, особено при хронични проксимални оклузии. Данните, получени от ПКИ, сравняващи АКБ с ПКИ, са обобщени в *таблица 6*.

6.3.1. Проксимална болест на лява предна десцендентна артерия

Два мета-анализа – единият включващ девет РКИ с общо 1210 пациенти с изолирана лезия в проксималния сегмент на LAD проследени 5 години,¹⁶⁰ а другият включващ шест РКИ и две нерандомизирани проучвания с общо 1952 пациенти с изолирана лезия в проксималния сегмент на LAD проследени 4 години¹⁶¹ – не съобщават за сигнификантна разлика в смъртността и честотата на миокардния инфаркт или инсулта, но трикратно нарастване на рекурентната ангина и петкратно нарастване на повторната реваскуларизация при лечение с ПКИ в сравнение с АКБ. В повечето от гореспоменатите проучвания в групите с ПКИ са използвани BMS, а DES водят до чувствително намаление на риска от повторна реваскуларизация. Освен това, много малък брой изпитвания при пациенти с изолирана проксимална лезия на LAD съобща-

ват отдалечени резултати, а ИМА се оказва проходима след две десетилетия в >90% от случаите. Нещо повече, данните за подобрена преживяемост при използване на едната ИМА сред пациенти с многоклонова КАБ, обхващащи първоначално едно десетилетие, сега вече включват второто и третото десетилетие, особено при двустранен ИМА-байпас.¹⁶²⁻¹⁶⁵

6.3.2. Стволова коронарна болест

В продължение на няколко десетилетия АКБ се е разглеждал като стандартна процедура при сигнификантна стволова коронарна болест при пациенти, подходящи за оперативно лечение, до голяма степен заради регистър CASS (Coronary Artery Surgery Study).¹⁰⁸ Приема се, че два важни патофизиологични признака противодействат на успеха от ПКИ при лезии на ствола (i) до 80% от случаите на стволова болест включват бифуркацията, за която е известно, че крие висок риск от рестеноза и (ii) до 80% от пациентите със стволова болест имат също и многоклонова СКАБ, при която АКБ води до по-добра преживяемост, независимо от наличието на стволова болест.^{159,166,167} По-нови данни показват, обаче, че при стволова болест с по-малка тежест ПКИ дава минимум еквивалентни на АКБ 5-годишни резултати.

Изпитването SYNTAX включва предварително дефиниран подгрупов анализ с ограничена статистическа сила при 705 пациенти с преобладаваща дистална стволова болест, които са били рандомизирани да получат АКБ или ПКИ. Първичният краен показател за 1-годишни MACCE (големи неблагоприятни сърдечни и мозъчно-съдови събития) – комбиниращ смърт, миокарден инфаркт, инсулт и повторна реваскуларизация – показва сравними стойности с двете реваскуларизационни стратегии (CABG 13.7% vs. PCI 15.8%; P = 0.44).¹⁶⁸ След 5-годишно проследяване, смъртността (АКБ = 14.6% vs. PCI =12.8%; P = 0.53) и честотата на миокардния инфаркт (CABG = 4.8% vs. PCI = 8.2%; P = 0.10), не са показали сигнификантна разлика докато АКБ е бил свързан с по-висока честота на инсулта (4.3% vs. 1.5%; P = 0.03), но с по-нисък риск от повторна реваскуларизация (15.5% vs. 26.7%; P <0.001), при липса на сигнификантна разлика в общата честота на MACCE (31.0% vs. 36.9%; P = 0.12).^{17,169} Честотата на

Таблица 6: Перкутанна срещу хирургична реваскуларизация

Година на публикуване	Проучване	N	Входящи характеристики					Първични крайни събития			Максимален срок на проследяване				
			Възраст (г)	Жени (%)	Диабет (%)	MVD (%)	EF (%)	Дефиниция	г	Резултат	г	Смърт	МИ	Реваск.	Инсулт
Балонна ангиопластика															
1993	RITA-II ⁴⁶	1011	-	19	6	55	-	Смърт или МИ	2.5	9.8% vs. 8.6%	6.5	7.6% vs. 9.0%	10.8% vs. 7.4%	44.3% vs. 10.8% ^a	1.8% vs. 2.0% (за 2 г)
1994	GABI ⁴⁷	359	-	20	12	100	-	Ангина	1	29% vs. 26%	13	25.0% vs. 21.9%	4.3% vs. 5.6%	82.9% vs. 58.8% ^a	-
1994	EAST ¹⁴⁸	392	62	26	23	100	61	Смърт, МИ или голям перфузионен дефект (талией)	3	28.8% vs. 27.3%	8	20.7% vs. 17.3%	3.0% vs. 10.3% ^a (за 3 г)	65.3% vs. 26.5% ^a	0.5% vs. 1.5% (за 3 г)
1955	CABRI ¹⁴⁹	1054	60	22	12	99	63	Смърт	1	3.9% vs. 2.7%	4	10.9% vs. 7.4%	4.9% vs. 3.5% (за 1 г)	33.6% vs. 6.5% ^a (за 1 г)	-
1996	BARI ¹⁵⁰	1829	62	27	25	100	57	Смърт	5	13.7% vs. 10.7%	10	29.0% vs. 26.5%	-	76.8% vs. 20.3% ^a	0.2% vs. 0.8% (в болница)
BMS															
2001	AWESOME ¹⁵¹	454	67	-	31	82	45	Смърт	3	20% vs. 21%	3	20% vs. 21%	-	-	-
2001	ERACI II ¹⁵²	450	62	21	17	100	-	Смърт, МИ, инсулт или повторна реваскуларизация	0.1	3.6% vs. 12.3% ^a	5	7.1% vs. 11.5%	2.8% vs. 6.2%	28.4% vs. 7.2% ^a	0% vs. 0.9% (за 30 дни)
2001	ARTS ¹⁵³	1205	61	23	17	99	61	Смърт, МИ, инсулт или повторна реваскуларизация	1	26.2% vs. 12.2% ^a	5	8.0% vs. 7.6%	6.7% vs. 5.6%	30.3% vs. 8.8% ^a	3.8% vs. 3.5%
2002	SoS ¹⁵⁴	988	61	21	14	100	57	Повторна реваскуларизация	2	21% vs. 6% ^a	6	10.9% vs. 6.8% ^a	5% vs. 8% (за 2 г)	21% vs. 6% ^a (за 2 г)	-
2003	OCTOSTENT ¹⁵⁵	280	60	29	11	29	-	Смърт, МИ, инсулт или повторна реваскуларизация	1	14.5% vs. 8.5%	1	0% vs. 2.8%	4.4% vs. 4.9%	15.2% vs. 4.2% ^a	0% vs. 0%
2005	Thiele ¹⁵⁶	220	62	25	30	0	63	Сърдечна смърт, МИ или TVR	0.5	31% vs. 15% ^a	5.6	10% vs. 12%	5% vs. 7%	32% vs. 10% ^a (TVR)	-
PES															
2009	SYNTAX ¹⁵⁷	1800	65	22	25	100	-	Смърт, МИ, инсулт или повторна реваскуларизация	1	17.8% vs. 2.4% ^{ac}	5	13.9% vs. 11.4%	9.7% vs. 3.8% ^a	25.9% vs. 13.7% ^a	2.4% vs. 3.7%
SES															
2011	Boudriot ¹⁵⁸	201	68	25	36	72	65	Смърт, МИ или повторна реваскуларизация	1	13.9% vs. 19% ^c	1	2% vs. 5%	3% vs. 3%	14% vs. 5.9%	-
2011	PRECOMBAT ¹⁵⁹	600	62	24	32	90	61	Смърт, МИ, инсулт или TVR	1	8.7% vs. 6.7% ^b	2	2.4% vs. 3.4%	1.7% vs. 1.0%	9.0% vs. 4.2% ^a	0.4% vs. 0.7%

BMS = голи метални стентове (bare-metal stents); АКБ = аорто-коронарен байпас; EF = изтласкваща фракция (ejection fraction); МИ = миокарден инфаркт; MV = многоклонова (multivessel); MVD = многоклонова болест (multivessel disease); PES = паклитаксел-излъчващи стентове (paclitaxel-eluting stents); Реваск. = реваскуларизация; SES = сиролимус-излъчващи стентове (sirolimus-eluting stents); TVR = реваскуларизация на таргетния съд (target-vessel revascularization); г = година(и).

^ap < 0.05.

^bИзпълнени са критериите за неинфериорност.

^cНе са изпълнени критериите за неинфериорност; включени са само изпитвания с минимум 100 пациенти на терапевтична група.

Възрастта и изтласкващата фракция се съобщават като средна величина.

МАССЕ при ПКИ и АКБ е сравнима в най-ниската (0 – 22: 30.4% vs. 31.5%; $P = 0.74$) и средната (23 – 32: 32.7% vs. 32.3%; $P = 0.88$) терцила на SYNTAX скор. При пациенти със SYNTAX скор >32, АКБ е бил свързан с по-ниска смъртност (14.1% vs. 20.9%; $P = 0.11$) и сигнификантно по-малка необходимост от повторна реваскуларизация (11.6% vs. 34.1%; $P < 0.001$), макар и при по-висока стойност на риска от инсулт (4.9% vs. 1.6%; $P = 0.13$).

Изпитването PRECOMBAT (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) рандомизира 600 пациенти със стволова болест към лечение с ПКИ или АКБ.¹⁵⁹ Първичният краен показател – комбинация от 1-годишна смъртност и честота на миокардния инфаркт, инсулта или повторната реваскуларизация – е 6.7% в групата с АКБ и 8.7% в групата с ПКИ ($P = 0.37$). Комбинираната 1-годишна смъртност и честота на миокардния инфаркт или инсулта е 4.0% за АКБ и 3.3% за ПКИ ($P = 0.66$). Липсата на сигнификантна разлика между двете групи се запазва през двугодишния период след рандомизацията и е валидна също за смъртността (3.4% в групата с АКБ и 2.4% в групата с ПКИ; $P = 0.45$) и за комбинацията от смъртност и честота на миокардния инфаркт или инсулта (4.4% в групата с АКБ и 4.7% в групата с ПКИ; $P = 0.83$). За разлика от данните в SYNTAX, честотата на инсулта е сходна при ПКИ (0.4%) и АКБ (0.7%).

Един мета-анализ¹⁷⁰ обобщава резултатите от две РКИ, посветени на ПКИ vs. АКБ при стволова болест^{158,159,171} и една предефинирана подгрупа с лезии на ствола от най-голямото РКИ.¹⁶⁸ Този мета-анализ оценява 1-годишните резултати при общо 1611 пациенти. Смесеният показател смъртност, миокарден инфаркт, инсулт или TVR се среща при 11,8% от групата с АКБ и 14.5% от групата с ПКИ ($P = 0.11$); комбинацията от смърт, миокарден инфаркт или инсулт е 6.8% в групата с АКБ и 5.3% в групата с ПКИ ($P = 0.26$). Докато по отношение на смъртността (4.1% в групата с АКБ и 3.0% в групата с ПКИ; $P = 0.29$) или миокардния инфаркт (2.8% в групата с АКБ и 2.9% в групата с ПКИ; $P = 0.95$) не се наблюдава сигнификантна разлика, групата с АКБ показва по-висока честота на инсулта (1.7% vs. 0.1%; $P = 0.01$), но по-ниска честота на TVR (5.4% vs. 11.4%; $P < 0.001$).

Регистърът на реваскуларизациите при стволова болест на медицински център ASAN (ASAN Medical Centre-Left Main Revascularization Registry) сравнява клиничния изход при пациенти със стволова болест, лекувани с ПКИ или АКБ в един и същ период от време. В два анализа – единия на 10-годишните резултати при 100 пациенти, лекувани с BMS и 250 пациенти с АКБ, а другия на 5-годишните резултати при 176 пациенти получили DES и 219 пациенти с АКБ – нито смъртността, нито комбинираният показател смъртност, миокарден инфаркт или инсулт са показали сигнификантна разлика при двата терапевтични подхода. АКБ е свързан с намален риск от реваскуларизация и при двата сравнителни анализа.¹⁷² В регистър с 810 пациенти със стволова болест, лекувани с АКБ (335 пациенти) или ПКИ (475 пациенти), воден успоредно с РКИ, не е наблюдавана разлика между двете терапевтични намеси по отношение на смесения показател смъртност, миокарден инфаркт или инсулт за 2 години, но рискът от реинтервенция е бил сигнификантно по-нисък с АКБ.¹⁵⁹

6.3.3. Триклонова коронарна болест

Мета-анализ, базиращ се на индивидуалните данни на пациенти от РКИ, проведени преди въвеждането на DES, не установява разлика в смъртността между ПКИ и АКБ, въпреки

че смъртността е по-ниска с АКБ при диабетни пациенти и пациенти на възраст ≥ 65 години.¹⁰⁶ Мета-анализ на шест рандомизирани изпитвания, включващ 6055 пациенти, който прави сравнение между АКБ с артериални графтове и ПКИ (балонна ангиопластика, BMS и DES), съобщава сигнификантно намаление на смъртността (RR 0.73; 95% CI 0.62–0.86), миокардния инфаркт (RR 0.58; 95% CI 0.48–0.72) и повторната реваскуларизация (RR 0.29; 95% CI 0.21–0.41) в полза на АКБ.¹⁷³ При АКБ е имало тенденция към повече инсулти (RR 1.36; 95% CI 0.99–1.86; $P = 0.06$). Няколко РКИ и мета-анализи показват, че АКБ е свързан с по-голям риск от инсулт, отколкото ПКИ, но разликата намалява при дългосрочно проследяване.^{174,175}

SYNTAX рандомизира 1800 пациенти с LM и/или триклонова КАБ да получат паклитаксел-излъчващ стент от старо поколение или АКБ.¹⁵⁷ За 1 година, 12.4% от пациентите с АКБ и 17.8% от пациентите с ПКИ ($P = 0.002$) са получили МАССЕ, включено в смесения първичен краен показател. След 5-годишно проследяване, АКБ, в сравнение с ПКИ, е довел до намаление на общия брой на МАССЕ със съответно 26.9% vs. 37.3% ($P < 0.001$), 11.4% vs. 13.9% са починали ($P = 0.10$), 3.8% vs. 9.7% ($P < 0.0001$) са получили миокарден инфаркт, 3.7% vs. 2.4% ($P = 0.09$) са претърпели мозъчно-съдов инцидент, а 13.7% vs. 25.9% ($P < 0.0001$) от пациентите са имали нужда от повторна реваскуларизация.¹⁷ При 1095 пациенти с триклонова КАБ, АКБ, в сравнение с ПКИ, е бил свързан с по-ниска обща смъртност (9.2% vs. 14.6%; $P = 0.006$), сърдечна смъртност (5.3% vs. 9.0%; $P = 0.003$), по-ниска честота на миокардния инфаркт (3.3% vs. 10.6%; $P < 0.001$) и на повторната реваскуларизация (12.6% vs. 25.4%; $P < 0.001$).¹⁷⁶ При пациенти с нисък SYNTAX скор (0–22), честотата на МАССЕ е била сходна (съответно 26.8% vs. 33.3%; $P = 0.21$) за АКБ и ПКИ. От друга страна, при пациенти с умерен и висок SYNTAX скор АКБ е показал по-ниска честота на МАССЕ в сравнение с ПКИ (съответно 22.6% vs. 37.9%; $P = 0.0008$ и 24.1% vs. 41.9%; $P = 0.0005$), включително и на отделните компоненти смъртност, миокарден инфаркт и повторна реваскуларизация.¹⁷⁶ За отбелязване, пациенти, включени в регистъра на АКБ на изпитването SYNTAX, поради неизбираемост за ПКИ, са имали по-ниска честота на МАССЕ от рандомизираната за АКБ кохорта (съответно 23.3% vs. 26.9%), което най-вероятно се дължи на потенциално по-пълната реваскуларизация (съответно 76% vs. 63%).¹⁷

Обсервационно проучване, основаващо се на регистъра на щата Ню Йорк, прави оценка на пациентите с КАБ, които са лекувани или с изолирана байпас-хирургия (13 212 пациенти) или с DES (20 161 пациенти) между 2003 и 2005 г, с фокус върху 5-годишната преживяемост.¹⁷⁷ Разликата в абсолютната преживяемост в цялата популация е малка (АКБ 78.5% vs. ПКИ 76%). Основният анализ е извършен след „статистическо уеднаквяване“ (propensity matching) на 8121 двойки пациенти с 5-годишна преживяемост 80.4% за АКБ и 73.6% за ПКИ с DES (HR 0.71; 95% CI 0.67–0.77; $P < 0.001$). По-ниска смъртност се установява във всички подгрупи, с изключение на тези с двуклонова КАБ без лезия в проксимален сегмент на LAD. От това проучване се налагат два основни извода: (i) наличието на болест на LAD води до по-добра преживяемост с АКБ и (ii) подобрената преживяемост с АКБ става очевидна през втората половина на 5-годишното наблюдение. В регистъра ASCERT на планови пациенти на възраст >65 години с двуклонова КАБ, 86 244 пациенти са били подложени на АКБ, а 103 549 пациенти на ПКИ (78% с по-стари DES). След прилагане на статистиче-

Препоръки за типа реваскуларизация (АКБ или ПКИ) при пациенти със СКАБ с подходяща и за двете процедури коронарна анатомия и ниска прогнозирана хирургична смъртност

Препоръки според разпространението на АКБ	АКБ		ПКИ		Изт ^с
	Клас ^а	Ниво ^б	Клас ^а	Ниво ^б	
Едноили двуклонова болест без стеноза на проксимална LAD.	IIb	C	I	C	
Еноклонова болест със стеноза на проксимална LAD.	I	A	I	A	107, 108, 160, 161, 178, 179
Двуклонова болест със стеноза на проксимална LAD.	I	B	I	C	108, 135, 137
Стволова болест със SYNTAX скор ≤22.	I	B	I	B	17, 134, 170
Стволова болест със SYNTAX скор 23–32	I	B	IIa	B	17
Стволова болест със SYNTAX скор >32.	I	B	III	B	17
Триклонова болест със SYNTAX скор ≤22.	I	A	I	B	17, 157, 175, 176
Триклонова болест със SYNTAX скор 23–32.	I	A	III	B	17, 157, 175, 176
Триклонова болест със SYNTAX скор >32.	I	A	III	B	17, 157, 175, 176

АКБ = аорто-коронарен байпас; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия (left anterior descending coronary artery); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; СКАБ = стабилна коронарна артериална болест.

^аКлас на препоръките. ^бНиво на доказателственост. ^сИзточници.

ските методи „оценка на тенденциите“ (propensity scores) и „обратна корекция на вероятността“ (inverse probability adjustment), 4-годишната смъртност, но не и 1-годишната смъртност, е по-ниска при АКБ, отколкото при ПКИ (16.4% vs. 20.8%; RR 0.79; 95% CI 0.76 – 0.82).²⁶ Обсервационният характер на проучванията не позволява да се прецени как всеки отделен пациент е бил избран за дадения вид лечение и, въпреки статистическите корекции, не могат да се изключат остатъчни повлияващи фактори. Използвани са по-стари DES, които не притежават предимствата на новото поколение DES.^{125-131,133} Съществува ясна повтаряемост на данните за по-добра преживяемост с АКБ спрямо ПКИ при пациенти с по-тежка триклонова КАБ.

7. Реваскуларизация при остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента

Острият коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (NSTEMI-ACS) е най-честата проява на ОКС, а смъртността и честотата на усложненията остават високи и еквивалентни на тези при пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) при дългосрочно проследяване. Основната цел на коронарната ангиография и последващата реваскуларизация е облекчаване на симптоматиката и подобряване на прогнозата. Като цяло, качеството на живота, продължителността на болничния престой и потенциалните рискове, свързани с инвазивното и фармакологичното лечение, трябва също да се имат предвид при избора на терапевтична стратегия.

Ранната стратификация на риска е важна, за да бъдат идентифицирани пациентите с висок непосредствен и дългосрочен риск от смърт и сърдечно-съдови събития, при които ранната инвазивна стратегия със спомагателна меди-

каментозна терапия може да редуцира този риск. Пациенти в кардиогенен шок или след ресусцитация трябва да получат незабавно ангиография (в рамките на 2 часа), поради голяма вероятност за критична КАБ, но еднакво важно е да бъдат идентифицирани пациенти с нисък риск, при които инвазивната и медикаментозната терапия са свързани с малка полза или могат да се окажат вредни. Подробности за рисковата стратификация, особено за интерпретацията на тропонините, могат да бъдат намерени в Препоръките на ESC за лечение на ОКС без елевация на ST-сегмента (NSTEMI-ACS).¹⁸⁰

7.1. Ранна инвазивна срещу консервативна стратегия

Един мета-анализ на седем ПКИ, които сравняват рутинната ангиография, последвана от реваскуларизация, със селективната инвазивна стратегия, показва намаление на комбинацията от смърт и миокарден инфаркт [odds ratio (OR) 0.82; 95% CI 0.72 – 0.93; $P = 0.001$].¹⁸¹ Рутинната реваскуларизационна стратегия е била свързана с ранен риск от смърт и миокарден инфаркт при началната хоспитализация; четири от седемте изпитвания, включени в този мета-анализ, обаче, не са съвременни, а с твърде рядка употреба на стеновете и гликопротеин (GP) IIb/IIIa рецепторни инхибитори. Друг мета-анализ, обхващащ седем изпитвания с по-съвременна придружаваща медикаментозна терапия, показва сигнификантна редукция на общата смъртност (RR = 0.75; 95% CI 0.63 – 0.90; $P < 0.001$) и миокардния инфаркт (RR = 0.83; 95% CI .72 – 0.96; $P = 0.012$) в полза на ранната инвазивна стратегия спрямо консервативния подход след 2 години, без излишък на смъртност и миокарден инфаркт през първия месец.¹⁸² Следващ мета-анализ на осем ПКИ показва сигнификантно по-ниска смъртност и честота на миокардния инфаркт или рехоспитализациите за ОКС (OR = 0.78; 95% CI 0.61 – 0.98) в полза на инвазивната стратегия след 1 година.¹⁸³ Ползата се

Таблица 7: Критерии за висок риск с показание за инвазивно лечение

Първични критерии
1. Съответно покачване или спадане на тропонина
2. Динамични промени на ST-сегмента или T-вълната (придружени или не от симптоматика)
3. GRACE скор >140
Вторични критерии
4. Захарен диабет
5. Бъбречна недостатъчност (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)
6. Нарушена ЛК функция (изтласкваща фракция <40%)
7. Ранна постинфарктна ангина
8. Скорозна ПКИ
9. Предшествващ АКБ
10. Умерен до висок рисков GRACE скор (http://www.gracescore.org)

АКБ = аорто-коронарен байпас; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ЛК = левокамерна; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

дължи главно на подобрената преживяемост при биомаркер-позитивните (високорискови) пациенти. В полого-специфичен анализ, подобна полза е установена при биомаркер-позитивни жени, в сравнение с биомаркер-позитивни мъже. Важно е, че биомаркер-негативните жени показват тенденция към по-висока честота на събитията при ранна инвазивна стратегия, което показва, че ранна инвазивна стратегия трябва да се избягва при нискорискови, тропонин-отрицателни пациенти от женски пол. По-нов мета-анализ, основаващ се на индивидуалните данни на пациенти от три проучвания, които сравняват рутинната инвазивна със селективната инвазивна стратегия, разкрива ниска смъртност и честота на миокардния инфаркт при 5-годишно проследяване (HR = 0.81; 95% CI 0.71 – 0.93; P=0.002) с най-голяма разлика при високорисковите пациенти.¹⁸⁴ Установява се, че възрастта, диабетът, прекараният миокарден инфаркт, депресията на ST-сегмента, хипертонията, индексът на телесната маса (<25 kg/m² или >35 kg/m²) и терапевтичната стратегия са независими предиктори на смъртност и миокарден инфаркт при проследяване. Всички резултати подкрепят значението на рисковата стратификация в управлението на процеса на вземане на решение.

7.2. Срок на ангиографията и интервенцията

Пациентите с най-висок риск (т.е. тези с рефрактерна ангина, тежка сърдечна недостатъчност или кардиогенен шок, живото-застрашаващи камерни аритмии или хемодинамична нестабилност) по принцип не са включвани в РКИ, за да не се попречи на потенциалното животно-спасяващо лечение. Общоприето е, че такива пациенти трябва да бъдат взети за

незабавна (<2 часа) инвазивна оценка, независимо от електрокардиограмата (ECG) или биомаркерната находка.¹⁸⁰

Ранната инвазивна стратегия (0.5 – 14 часа след диагностиката) спрямо отложената инвазивна стратегия (в рамките на 21 – 86 часа), е тествана в няколко РКИ. Мета-анализ на три скорошни изпитвания показва, че ранната катетеризация, последвана от коронарна интервенция, през първия ден на хоспитализацията е безопасна и има предимство, изразяващо се в по-нисък риск от рекурентен ОКС (-41%) и по-кратък болничен престой (-28%).¹⁸⁵ Подобни резултати се съобщават в един още по-нов мета-анализ.¹⁸⁶

Нарастват доказателствата за полза от инвазивната стратегия в рамките на 24 часа при пациенти с високорисков профил. Изпитването TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) показва сигнификантно намаление с 38% на смъртността, миокардния инфаркт или инсулта след 6 месеца при високорискови пациенти с GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) скор >140, при ранна (≤24 часа), в сравнение с отложена (≥36 часа) стратегия.¹⁸⁷ Не е установена сигнификантна разлика при пациенти с ниско до умерено-рисков профил (GRACE скор ≤140). За отбелязване, не съществуват съображения за безопасност, свързани с ранната инвазивна стратегия. В анализа на данните от ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy), отлагането на ПКИ с повече от 24 часа е било независим предиктор на 30-дневната и 1-годишната смъртност.¹⁸⁸ Тази повишена честота на исхемичните събития е била по-явна сред пациенти с умерен и висок риск [съгласно рисковия TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) скор].

В заключение, срокът на ангиографията и реваскуларизацията трябва да зависи от рисковия профил на пациента. Пациенти с много висок риск (според горната дефиниция) трябва да се обсъдят за неотложна коронарна ангиография (под 2 часа). При високорискови пациенти с поне един основен високорисков критерий, ранната инвазивна стратегия в рамките на 24 часа изглежда разумен срок. При нискорискови подгрупи с рисков GRACE скор <140, но с поне един вторичен рисков критерий (таблица 7), инвазивната оценка може да се отложи без повишение на риска, но трябва да се проведе по време на същия болничен престой, за предпочитане до 72 часа след хоспитализацията. При други нискорискови пациенти без рецидив на симптоматиката, трябва да се направи неинвазивно изследване за индуцируема исхемия преди изписване от болницата.

7.3. Тип реваскуларизация

Липсват специфични РКИ, сравняващи ПКИ с АКБ при пациенти с NSTEMI-ACS. Във всички изпитвания, сравняващи ранната инвазивна стратегия с късна стратегия или инвазивна с медикаментозна стратегия на поведение, решението дали да се извърши АКБ или ПКИ е оставено на отговорността на изследвателя.

При стабилизирани пациенти, изборът на реваскуларизационен метод може да се направи по аналогия с пациентите със СКАБ. При близо една трета от пациентите ангиографията установява едноклонова болест, което в повечето случаи позволява *ad hoc* ПКИ. Многоклонова болест е налице при други 50%. Тук решението е по-сложно и трябва да се избере между ПКИ на виновната лезия, многоклонова ПКИ, АКБ или комбинирана (хибридна) реваскуларизация. Съотношението ПКИ към АКБ при пациенти с многоклонова болест, подходящи за реваскуларизация, е приблизително 80%

към 20%.¹⁸⁹ Реваскуларизационната стратегия при пациенти с многоклонова КАБ трябва да се определи рано от сърдечния тим и въз основа на клиничните статус на пациента, както и от тежестта и разпространението на КАБ и характеристиките на лезиите. Доказано е, че SYNTAX скорът има висока предсказваща стойност по отношение на смъртността, миокардния инфаркт и TVR.¹⁹⁰

ПКИ на виновната лезия е обикновено първият избор при повечето пациенти с NSTEMI-ACS и многоклонова болест; липсват, обаче, проспективни проучвания, сравняващи ПКИ на виновната лезия с ранна АКБ. При стабилизирани пациенти с многоклонова болест и висок SYNTAX скор (>22), особено когато не може ясно да се определи виновна лезия, трябва да се предпочете стратегия на неотложен АКБ. Стратегията на многоклонова ПКИ при подходящи сигнификантни стенози – вместо ПКИ ограничена до виновната лезия – не е оценена по подходящ рандомизиран начин. В голяма база данни, включваща 105 866 пациенти с многоклонова КАБ и NSTEMI-ACS, многоклоновата ПКИ е била сравнена с едноклоновата ПКИ и е показала по-нисък перипроцедурен успех, но сходна болнична смъртност и честота на усложненията.¹⁹¹ Пълната реваскуларизация по време на дадената процедура не е довела до по-ниска смъртност за 3 години в сравнение със стратегията на многоетапна процедура.¹⁹² Все пак, непълната реваскуларизация може да е свързана с по-висока честота на 1-годишните неблагоприятни събития.¹⁹³

АКБ е бил сравнен с ПКИ в анализ със статистическо уеднаквяване (propensity-matched analysis) сред пациенти с многоклонова болест в изпитването ACUITY.¹⁸⁹ Лекуваните с ПКИ пациенти са имали по-ниски честоти на инсулт, миокарден инфаркт, хеморагии и бъбречно увреждане, сходна 1-месечна и 1-годишна смъртност, но сигнификантно по-висока честота на непланирани реваскуларизации след 1 месец, както и след 1 година. Все пак, само 43% от пациентите с АКБ са могли да бъдат съпоставени и е имало силна тенденция към по-висока честота на големите неблагоприятни сърдечни събития (major adverse cardiac events, MACE) след 1 година с ПКИ спрямо АКБ (съответно 25.0% vs. 19.5%; $P = 0.05$). Тези резултати съответстват на 1-годишните и 5-годишните резултати на многоклоновото изпитване SYNTAX, което включва 28.5% пациенти с пресен ОКС и в двете групи – с ПКИ и с АКБ.^{17,157} Не се публикуван, обаче, поданализ на тези пациенти.

ПКИ на виновната артерия не изисква непременно разглеждане на всеки отделен случай от сърдечния тим, когато въз основа на клиничните или ангиографските данни процедурата трябва да се проведе *ad hoc* след ангиографията. Такъв е случаят, когато има продължаваща или рекурентна исхемия, хемодинамична нестабилност, белодробен едем, рецидивиращи камерни аритмии или пълна оклузия на виновната коронарна артерия, изискваща неотложна реваскуларизация. Във всички други ситуации, реваскуларизацията трябва да бъде обсъдена мултидисциплинарно, с протоколи на базата на SYNTAX скор за всяка институция, определящи специфични анатомични критерии и клинични особености, които могат да бъдат лекувани *ad hoc* или насочени за АКБ. След ПКИ на виновната лезия, пациентите със скорове, попадащи в двете по-високи терцили на SYNTAX скор, трябва да бъдат обсъдени от сърдечния тим в контекста на функционалната оценка на останалите лезии. Това включва също оценка на придружаващите заболявания на пациента и индивидуалните му характеристики.

7.3.1. Аорто-коронарна байпас хирургия

Тъй като липсва рандомизирано проучване, сравняващо ранната с отложената АКБ стратегия, общият консенсус е да се изчака 48 – 72 часа при пациенти, които са получили ПКИ на виновната лезия и имат тежка резидуална КАБ. В голям анализ на база данни при неподбрани пациенти, приети за ОКС, провеждането на ранен АКБ, дори и при пациенти с по-висок риск, е било свързано с ниска вътреболнична смъртност.¹⁹⁴ В регистри, адаптиран и неадаптиран анализ не установяват разлика в клиничния изход между пациенти, подложени на ранна (≤ 48 hours) или късна вътреболнична (>48 часа) операция, въпреки че АКБ сее отлагал по-често при пациенти с по-висок риск, което показва, че срокът би могъл да бъде определен правилно чрез мултидисциплинарна клинична преценка.¹⁹⁵ По тази причина, при пациенти с решение за АКБ, срокът за извършване на операцията трябва да бъде определен индивидуално, в зависимост от симптоматиката, хемодинамичната стабилност, коронарната анатомия и белезите на исхемия. При продължаваща или рекурентна исхемия, камерна аритмия или хемодинамична нестабилност, АКБ трябва да се извърши незабавно. Пациенти със стволова или триклонова КАБ, включваща проксимален сегмент на LAD, трябва да бъдат оперирани по време на същия болничен престой. В този процес на решение е важно да се обсъди рискът от хеморагични усложнения при първоначално приложение на агресивна антитромбоцитна терапия; предварителното лечение с двойна антитромбоцитна комбинация, обаче, трябва да се разглежда като относително противопоказание за ранен АКБ и не изисква специфични хирургични мерки за свеждане до минимум на кръвенето.

7.3.2. Перкутанна коронарна интервенция

Безопасността и ефикасността на DES не са изследвани проспективно в специфична популация от пациенти с NSTEMI-ACS, но пациентите с тази диагноза представляват до 50% от случаите, включени в повечето проучвания със стентове, особено тези, които обхващат всички последователни случаи. Не съществуват специфични съображения за безопасност при NSTEMI-ACS, тъй като новите поколения DES показват отлична безопасност и ефикасност, както при пациенти със СКАБ, така и при тези със STEMI. Съответно, DES от ново поколение се предпочитат пред BMS като стандартен подход.¹⁹⁶ Двойната антитромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy, DAPT) трябва да продължи 12 месеца, независимо от вида на стента.

Препоръки за инвазивна оценка и реваскуларизация при NSTEMI-ACS

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Неотложна коронарна ангиография (<2 часа) се препоръчва при пациенти с много висок исхемичен риск (рефрактерна ангина, с асоциирана сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, животозастрашаващи камерни аритмии или хемодинамична нестабилност).	I	C	
Ранна инвазивна стратегия (<24 часа) се препоръчва при пациенти с поне един първичен високорисков критерий (таблица 7).	I	A	185, 187

Инвазивна стратегия (<72 часа след първия преглед) е показана при пациенти с поне един рисков критерий (таблица 7) или рекурентна симптоматика.	I	A	180
Неинвазивно документиране на индуцируема исхемия преди вземане на решение за инвазивна оценка се препоръчва при нискорискови пациенти без рекурентна симптоматика.	I	A	180, 197, 198
Препоръчва се реваскуларизационната стратегия (ad hoc ПКИ на виновната лезия/ многоклонова ПКИ/АКБ) да се базира на клиничния статус и придружаващите състояния, както и на тежестта на болестта, т.е. разпространение и ангиографска характеристика на лезиите (напр. SYNTAX скор), в съответствие с протокола на локалния сърдечен тим.	I	C	
Нова генерация DES са показани за перкутанно лечение на сигнификантни коронарни лезии при пациенти с ОКС.	I	A	125, 129, 132, 133, 196, 199, 200

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници.
 ОКС = остри коронарни синдроми; АКБ = аорто-коронарен байпас;
 DES = медикамент-излъчващи стентове (drug-eluting stents);
 NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; SYNTAX = SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus.

8. Реваскуларизация при миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

8.1. Времена (закъснения)

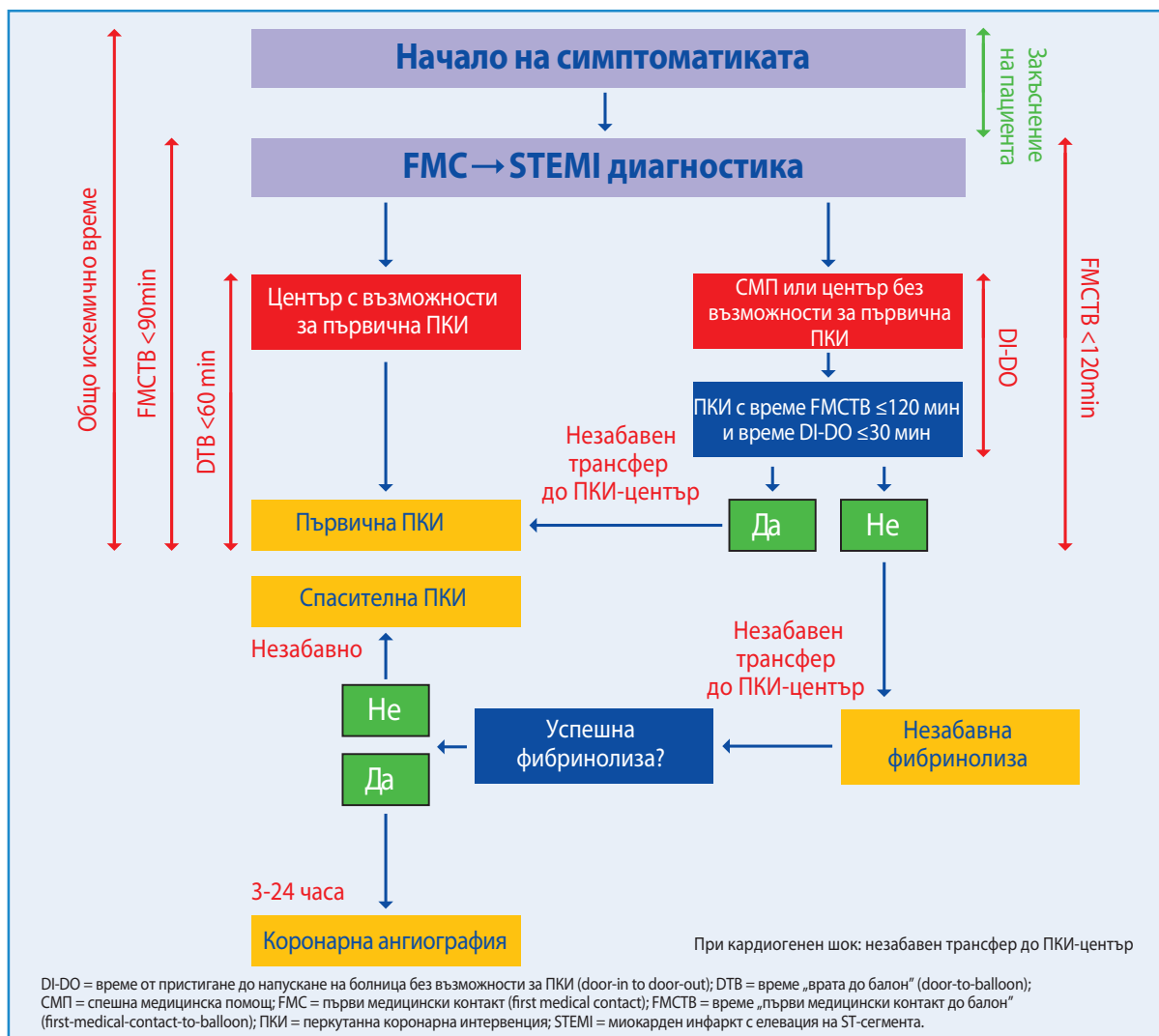
Забавянето на своевременното приложение на реперфузионна терапия има ключово значение при лечението на STEMI, тъй като най-голяма полза от реперфузионната терапия се реализира през първите 2–3 часа от началото на симптоматиката.^{201,202} Общото исхемично време между началото на симптоматиката и прилагането на реперфузионна терапия (начало на фибринолиза или механична реперфузия с първична ПКИ) е може би най-важният фактор. Целта е да се осигури оптимална грижа при същевременно минимизиране на закъсненията с цел подобряване на клиничния резултат (фигура 2).²⁰¹ Скъсяването на времето от първия медицински контакт до раздуването на балон [first-medical-contact-to-balloon (FMCTB) time], дефинирано като време от (първата) медицинска/болнична врата до момента на първичната ПКИ, разчита на ефикасна координация на грижите между първия медицински контакт или насочващата болница, спешната медицинска помощ (emergency medical service, EMS) и приемащата болница. Понастоящем е установено, че

около 66% от пациентите получават даденото в препоръките общо време „врата на първата болница – раздуване на балон“ (overall first-hospital-door-to-balloon time) <120 минути.²⁰³ Времето „врата до балон“ (door-to-balloon, DTB) се отнася за пациенти, отиващи в болница с възможности за ПКИ и трябва да бъде по-малко от 60 минути. Времето „door-in to door-out“ (DI – DO) е качествен показател, който оценява съвременността и качеството на първоначалната реперфузионна терапия. То се дефинира като време от пристигането до напускането на първата болница, насочваща пациента към ПКИ-център. Време DI–DO ≤30 означава по-малко закъснение на реперфузията [т.е. време „врата (на първата болница) до балон“ (DTB) <120минути] и по-ниска вътреболнична смъртност и трябва да се въведат като мярка за качество в болници без възможности за ПКИ.^{204,205}

8.2. Избор на реперфузионна стратегия

Първичната ПКИ се дефинира като перкутанна коронарна интервенция в условията на STEMI, без предшестваща фибринолиза. Тя е заменила фибринолизата като предпочитана реперфузионна стратегия при пациенти със STEMI, при условие че може да се осъществи навреме в ПКИ центрове с голям обем на работа и опитни оператори, с възможност за активиране на катетеризационния екип 24 часа в денонощието, 7 дена в седмицата.^{201,206-209} При условие, че първична ПКИ не може да се извърши навреме, трябва да се обърне внимание на фибринолиза, особено ако тя може да се приложи в доболнични условия (т.е. в линейката)²¹⁰⁻²¹² и то през първите 120 минути след началото на симптоматиката (фигура 2).²¹³⁻²¹⁵ Тя трябва да бъде последвана от превеждане в център с възможности за ПКИ за рутинна коронарна ангиография при всички пациенти и за спасителна (rescue) ПКИ в случай на неуспешна фибринолиза.

През последното десетилетие първичната ПКИ се превърна в доминираща реперфузионна терапия в Европа, независимо от това дали пациентът се явява рано или пътят до болница с възможности за ПКИ е дълъг.^{202,203,216,217} Четири държави от европейския съюз документираха пълно приложение на първичната ПКИ като предпочитан реперфузионен метод, включително страни, в които пътуването може да се окаже трудно.²¹⁸ В повечето от другите европейски страни фибринолизата за STEMI се превръща в рядко срещано лечение; например 6% от случаите в Обединеното кралство, 7% в Полша и 8% във Франция.²¹⁸ Интересно е да се отбележи, че дори в държави с големи райони на обслужване, като Дания – с един център за първична ПКИ на 1,4 милиона население и съответните големи транспортни разстояния – случаите на смърт при STEMI са сред най-редките регистрирани в Европа, болнична смъртност само 3%. Началната диагноза STEMI е бърза и се базира на промените в ЕКГ с предсказваща стойност 85%.²⁰⁵ По тази причина, в 15-30% от случаите може да се получи ненужно активиране на катетеризационната лаборатория,²¹⁶ при което ПКИ се отхвърля, но фибринолизата крие рискове. И в двата случая са налице разходи и някои специфични рискове, свързани с процедурата или лечението.



Фигура 2: Организация на движението на пациента със STEMI, описваща дои вътреболничното поведение и реперфузионните стратегии в рамките на 12 часа след първия медицински контакт с идеалните времена за интервенциите.

8.3. Първична перкутанна коронарна интервенция

Ключовите моменти за оптимизация и провеждане на първична ПКИ са резюмирани по-долу:

- Инфарктната артерия трябва да бъде задължително третирана по време на началната интервенция. Данните, в подкрепа на незабавно (превантивно) интервениране на неинфарктните лезии са обект на спорове.²³³ От една страна, пациенти с разпространена КАБ извън инфарктната артерия, показват намален успех на реперфузията и неблагоприятна прогноза след първична ПКИ.¹⁸⁸ Не-едноетапната ПКИ при пациенти с многоклонова болест и липса на хемодинамична нестабилност е независим предиктор на преживяемост и при директна спрямо не-едноетапна ревазуларизация при пациенти със STEMI и многоклонова болест се съобщава за по-чести исхемични събития.²³⁴⁻²³⁶ В наскоро проведеното ран-

домизирано изпитване PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) ($n = 465$), превантивната ПКИ на неинфарктните артерии със стенози $\geq 50\%$, в сравнение с ПКИ, ограничена до инфарктната артерия, е била свързана с намалена честота на комбинирания показател смърт, миокарден инфаркт или рефрактерна ангина (HR в групата с превантивна ПКИ 0.35; 95% CI 0.21–0.58; $P < 0.001$). HR за нефатален миокарден инфаркт е 0.32 (95% CI 0.13–0.75). Остава неясно как клиницистите да идентифицират други лезии, освен виновната лезия, които трябва да бъдат ревазуларизирани и дали пълната ревазуларизация трябва да се проведе като едноетапна процедура или на няколко етапа. Понастоящем, многоклонова ПКИ при STEMI трябва да се обсъди при пациенти с кардиогенен шок при наличие на множество критични стенози или силно нестабилни лезии (ангиографски признаци на вероятен тромб или руптурирала плака) и при персистираща исхемия след ПКИ на предполагаемата виновна лезия.

Първична ПКИ с цел миокардна реперфузия при STEMI: показания и логистика

Препоръки	Клас ^а	Ниво ^б	Изм. ^с
Показание			
Реперфузионна терапия се препоръчва при всички пациенти с време от началото на симптоматиката <12 часа и персистираща елевация на ST-сегмента или (предполагаемо) нов ЛББ.	I	A	207–209
Първична ПКИ е препоръчваната реперфузионна терапия спрямо фибринолизата, ако се извършва своевременно от опитен екип.	I	A	219, 220
При пациенти с време от началото на симптоматиката >12 часа първичната ПКИ е показана при наличие на продължаваща исхемия, животозастрашаващи аритмии или при рецидивизиране на болката и ЕКГ промените.	I	C	
Първична ПКИ е показана при пациенти със STEMI и тежка остра сърдечна недостатъчност или кардиогенен шок, независимо от закъснението спрямо началото на симптоматиката.	I	B	221
Реперфузионна терапия с първична ПКИ трябва да се обсъди при пациенти с късно представяне (12–48 часа) след началото на симптоматиката.	IIa	B	222–224
Логистика			
Препоръчва се допълнително лечение на пациентите със STEMI да се базира на регионални мрежи изградени с цел осигуряване на своевременно и ефективна реперфузионна терапия и осигуряване на първична ПКИ на максимален дял от пациентите.	I	B	225, 226
Препоръчва се всички служби за спешна помощ, спешни отделения, интензивни коронарни отделения и катетеризационни лаборатории да имат писмени актуализирани протоколи за поведение при STEMI, за предпочитане споделени с регионалните мрежи.	I	C	
Препоръчва се центровете с възможности за първична ПКИ да имат готовност за работа 24 часа в денощието/7 дена в седмицата и да осигуряват възможно най-бързо извършване на ПКИ, в рамките на 60 минути от пристигането на пациента в болницата.	I	B	227–229
Пациенти транспортирани до център с възможности за ПКИ за първична ПКИ трябва да прескочат спешния кабинет и да бъдат насочени директно към катетеризационната лаборатория.	IIa	B	230–232

^аКлас на препоръките. ^бНиво на доказателственост. ^сИзточници. ЕКГ = електрокардиограма; ЛББ = ляв бедрен блок; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента.

- Радиалният достъп трябва да се предпочита, тъй като се доказва, че той намалява честотата на остри хеморагични усложнения – особено при ОКС – и е свързан с по-ниска смъртност в подгрупата пациенти със STEMI, включени в изпитването RIVAL (Radial Vs. femoral access for coronary intervention).²³⁷⁻²³⁹ Ползата от радиалния пред феморалния достъп, обаче, зависи от експертизата на оператора в радиалната техника.²⁴⁰
- Стентирането се предпочита пред балонната ангиопластика в условията на първична ПКИ,^{241,242} тъй като намалява риска от внезапна оклузия, реинфаркт и повторна реваскуларизация. Въпреки че по-старото поколение DES не са свързани с повишена смъртност и риск от миокарден инфаркт или стент-тромбоза при дългосрочно проследяване,²⁴³ съществуват опасения за повишен риск от много късна тромбоза на стента, поради забавено зарастване на артерията със стентове, имплантирани върху лезии с голяма некротична сърцевина.^{244,245} Понякога данни показваха, обаче, предимство на новото поколение еверолимус-излъчващи стентове за намаляване на големите остри съдови събития при пациенти със STEMI, в сравнение с по-старите сиролимус –излъчващи стентове.²⁴⁶ Две специфични изпитвания сравняват директно ново поколение DES с BMS при пациенти със STEMI, подложени на първична ПКИ. Изпитването EXAMINATION (everolimus-eluting stent vs. BMS in ST-segment elevation myocardial infarction) при 1504 пациенти със STEMI не установява сигнификантна разлика в първичния краен резултат, включващ обща смъртност, реинфаркт и всякакъв вид реваскуларизация, при пациенти рандомизирани да получат еверолимус-излъчващи стентове, в сравнение с тези, които получават BMS, (съответно 11.9% vs. 14.2%, разлика –2.3%; 95% CI -5.8 – 1.1%; P = 0.19) след 1 година.²⁴⁷ Еверолимус-излъчващите стентове, обаче, са били свързани с по-нисък риск от реваскуларизация на таргетната лезия (2.1% vs. 5.0%; P = 0.003) и от сигурна стент-тромбоза (0.5% vs. 1.9%; P = 0.02). Изпитването COMFORTABLE AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction), изследващо пациенти рандомизирани да получат BMS или биолимус-излъчващи стентове с биоразграждащ се полимер, съобщават че последният води до намаляване на честотата на комбинирания първичен краен показател, включващ сърдечна смърт, миокарден инфаркт от таргетния съд и реваскуларизация на таргетната лезия (4.3% vs. 8.7%; HR 0.49; 95% CI 0.30 – 0.80; P = 0.004), както и до по-нисък риск от миокарден инфаркт от таргетния съд (0.5% vs. 2.7%; HR 0.20; 95% CI 0.06 – 0.69; P = 0.01) и тенденция към по-нисък риск от сигурна стент-тромбоза (0.9% vs. 2.1%; HR 0.42; 95% CI 0.15 – 1.19; P = 0.10).²⁴⁸ Резултатите се запазват през двугодишния период на проследяване, а обединен анализ на двете изпитвания потвърждава по-ниския риск от стент-тромбоза и реинфаркт с DES спрямо BMS.²⁴⁹ Като цяло, тези данни показват, че новите поколения DES са по-ефективни и потенциално по-безопасни от BMS при първична ПКИ за STEMI.
- Тромбаспирацията се предлага като допълнителна мярка в условията на първична ПКИ за по-голямо подобрене на епикардната и миокардната реперфузия чрез превенция на дисталната емболизация на тромботична материя и отломки от плаката. Отделни РКИ и мета-анализи са показали, че приложението на тромбектомия чрез мануал-

на аспирация по време на първична ПКИ може да бъде полезно за подобряване на епикардната и миокардната реперфузия и намаляване на честотата на МАСЕ, включително смъртността.²⁵⁰⁻²⁵⁵ В най-голямото проведено до този момент рандомизирано изпитване TASTE (Thrombus Aspiration during PCI in Acute Myocardial Infarction) (7244 пациенти), първичният краен показател обща смъртност

е настъпил при 2.8% от пациентите в групата с тромбаспирация и при 3.0% в групата само с ПКИ (HR 0.94; 95% CI 0.72 – 1.22; $P = 0.63$) след 30 дни.²⁵⁶ Събитията, обаче, са оценени в краткосрочен план и е отчетена тенденция към намаление на неанализирани събития, включително стент-тромбоза (съответно, 0.2% vs. 0.5%; HR 0.47; 95% CI 0.20 – 1.02; $P = 0.06$) и реинфаркт (съответно, 0.5% vs. 0.9%; HR 0.61; 95% CI 0.34 – 1.07; $P = 0.06$) в полза на тромбаспирацията. Взети заедно, тези резултати показват, че рутинно приложение на тромбаспирация не е необходимо, но селективната употреба може да се използва за по-често постигане на TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 3, кръвоток или за превенция на стент-тромбозата. Не се установява клинична полза от рутинната реолитична тромбектомия при първична ПКИ.^{255,257-259}

- Преи посткондиционирането се нуждаят от рандомизирани изпитвания преди тези процедури да могат да бъдат препоръчани в рутинната клинична практика. Отдалеченото исхемично прекондициониране не поражда ентусиазъм.²⁶⁰ Беше демонстрирано, че ранното приложение на метопролол преди ПКИ при пациенти със STEMI с Killip II или по-нисък клас намалява размерите на инфаркта, с тенденция към по-малко исхемични събития.²⁶¹ Изпитванията, оценяващи употребата на антитромбозни средства и вазодилатори са разочаровани.
- Непълното разгъване на стента и недооразмеряването трябва да се избягват.²⁶² Масивната тромбоза и освобождаването под ниско налягане за избягване на дистална емболизация са двата главни фактора, допринасящи за непълноценното закрепване на стента при пациенти със STEMI. Саморазгъващи се стентове и стентове, покрити с ултратънки микромрежи, показаха благоприятни предварителни резултати по отношение на сурогатни крайни показатели.²⁶³ Необходими са, обаче, големи клинични проучвания за клиничен изход, преди да се препоръча употребата на тези стентове.

Първична ПКИ с цел миокардна реперфузия при STEMI: процедурни аспекти (стратегия и техника)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Стратегия			
Първичната ПКИ трябва да се ограничи до инфарктната артерия, с изключение на случаите на кардиогенен шок и персистираща исхемия след ПКИ на преценената като виновна за инфаркта лезия.	IIa	B	234, 264–266
При пациенти със STEMI и многоклонова болест, ако имат симптоматика или исхемия, трябва да се обсъди неедновременно реваскуларизация на неинфарктни лезии в рамките на дни до седмици след първична ПКИ	IIa	B	235
При избрани пациенти може да се обсъди незабавна реваскуларизация на сигнификантни неинфарктни лезии едновременно с първичната ПКИ на инфарктната лезия.	IIb	B	267
При пациенти с продължаваща исхемия, при които не може да се извърши ПКИ на инфарктната лезия, трябва да се обсъди АКБ.	IIa	C	
Техника			
При първична ПКИ се предпочита стентиране (пред балонна ангиопластика).	I	A	241, 242
При първична ПКИ се препоръчват ново поколение DES пред BMS.	I	A	128, 247, 248, 268, 269
Трябва да се предпочита радиален достъп пред феморален достъп, ако се извършва от опитен в радиалните процедури оператор.	IIa	A	237, 238, 270
При избрани пациенти може да се обсъди тромбаспирация.	IIb	A	250–256, 259

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. BMS = гол метален стент (bare-metal stent); АКБ = аорто-коронарен байпас; DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента.

8.4. Фибринолиза

Въпреки често срещаните се противопоказания, ограничената способност за постигане на реперфузия и по-големия съпътстващ хеморагичен риск, фибринолитичната терапия – за предпочитане под формата на доболичнично лечение – продължава да допълва механичната реваскуларизация, ако последната не може да бъде извършена навреме.^{207,208} Диференцираната полза от първичната ПКИ спрямо навременната фибринолиза намалява, когато свързаното с ПКИ закъснение превиши 120 минути, в зависимост от възрастта на пациента, продължителността на симптоматиката и локализацията на инфаркта. Фибринолизата се обсъжда подробно в Препоръките на ESC за лечение на STEMI.²⁰¹

Доболничната фибринолиза е сравнена с първичната ПКИ при рано представящи се пациенти в проучването STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction).²¹⁵ При пациенти с ранен STEMI (начало преди <3 часа), при които не е било възможно провеждането на първична ПКИ до 60 минути след първия медицински контакт, доболичничната фибринолиза (коригирана на половин доза при пациенти >75-годишна възраст) с навременна коронарна ангиография (6 – 24 часа при стабилни пациенти) и спасителна (rescue) ПКИ след неуспешна фибринолиза е била толкова ефективна, колкото първичната ПКИ, по отношение на намаляването на първичния краен показател, комбинация

от смъртност, шок, застойна сърдечна недостатъчност или реинфаркт до 30 дни (съответно 12.4% vs. 14.3%; RR 0.86; 95% CI 0.68 – 1.09; $P = 0.21$). При фибринолизата, обаче, е настъпило сигнификантно увеличение на честотата на вътречерепните хеморагии (1.0% vs. 0.2%; $P = 0.04$), особено при пациенти >75-годишна възраст. Средното време до реперфузията е било 100 минути във фибринолитичната група и 178 минути в групата с първична ПКИ, което е средно с един час по-кратко от времената в изпитването DANAMI (DANish trial in Acute Myocardial Infarction), което установява предимствата на трансфера за ПКИ пред вътречерепната фибринолиза.²¹⁹ Поради липсата на по-добра ефикасност и повишената честота на интракраниални хеморагии, трябва да се даде предимство на навременната ПКИ в мрежа за STEMI като предпочитано лечение при STEMI. Улеснената (facilitated) ПКИ, дефинирана като рутинна употреба на редуцирана или нормална доза фибринолитик в съчетание с IIb/IIIa инхибитори или други антитромбоцитни средства, последвана от коронарна ангиография, не е показала сигнификантни предимства пред самостоятелната първична ПКИ.²⁷¹

8.5. Вторична перкутанна коронарна интервенция

Няколко рандомизирани изпитвания и мета-анализи показват, че ранната рутинна следтромболитна ангиография с последваща ПКИ (ако е необходима) намаляват честотата на реинфарктите и рекурентната исхемия, в сравнение със стратегията на „внимателно наблюдение“, при която ангиографията и ревакуларизацията са показани само при пациенти със спонтанна или индуцирана тежка исхемия или ЛК дисфункция.²⁷²⁻²⁸¹ Ползите от ранната рутинна ПКИ след тромболит са налице при липса на повишен риск от неблагоприятни събития (инсулт или голяма хеморагия). Въз основа на данни от последните четири изпитвания, всяко от които е било със средно време между началото на тромболитиза и ангиографията 2 – 6 часа, препоръчваният интервал е 3 – 24 часа след успешна фибринолиза.^{215,272-274} В случай на неуспешна фибринолиза или при данни за реоклузия или реинфаркт с рецидив на елевацията на ST-сегмента, пациентите трябва да получат незабавна ангиография и спасителна ПКИ.²⁸²

Пациенти, представящи се между 12 и 48 часа след началото на симптоматиката, дори и когато са без болка и със стабилна хемодинамика, все още биха могли да имат полза от ранна коронарна ангиография и евентуална ПКИ.^{223,224} При пациенти, представящи се дни след острия инцидент със завършен миокарден инфаркт, само тези с рекурентна ангина или документирана резидуална исхемия – и доказан виталитет на голяма миокардна територия при неинвазивното изобразяване – могат да бъдат обсъдени за ревакуларизация, когато инфарктната артерия е оклудирана. Системна късна ПКИ на оклудирания инфарктна артерия след миокарден инфаркт при стабилни пациенти не носи допълнителна полза спрямо медикаментозната терапия.¹¹⁵

8.6. Аорто-коронарна байпас хирургия

АКБ може да е показана при пациенти със STEMI и неподходяща за ПКИ анатомия, но при отворена инфарктна артерия, тъй като проходимостта на тази артерия дава време за трансфер до хирургия и голяма застрашена зона от мио-

Лечение и ревакуларизация след фибринолиза

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт. ^c
Трансфер до център с възможности за ПКИ е показан при всички пациенти до 24 часа след фибринолиза.	I	A	215, 272–274, 283
Коронарна ангиография с готовност за ревакуларизация на инфарктната артерия е показана след успешна фибринолиза в рамките на 24 часа.	I	A	215, 273, 274, 282, 284
Спешна ангиография с готовност за ревакуларизация е показана при кардиогенен шок или остра тежка сърдечна недостатъчност след фибринолиза.	I	B	283
Спешна спасителна ПКИ е показана при неуспешна фибринолиза (<50% резолюция на ST-сегмента или персистираща болка след 60 минути).	I	A	273, 282, 284
Спешна ПКИ е показана при рекурентна исхемия, хемодинамична нестабилност и животозастрашаващи камерни аритмии или данни за реоклузия след първоначално успешна фибринолиза.	I	A	282, 284
Оптимален срок на ангиографията при стабилни пациенти след успешна фибринолиза: 3-24 часа.	IIa	A	278

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

карда. Трябва да се обсъди при пациенти в кардиогенен шок, ако коронарната анатомия е неподатлива на ПКИ,²²¹ или едновременно с оперативната корекция при пациенти с механично усложнение.²⁸⁵

АКБ се прилага рядко и ползата от него е несигурна при пациенти със STEMI при неуспешна ПКИ, коронарна оклузия неподатлива на ПКИ и при наличие на рефрактерна симптоматика след ПКИ, тъй като в повечето такива случаи времето до осъществяване на хирургична реперфузия е дълго, а хирургичният риск в тази ситуация е по-висок.²⁸⁶

Ако е възможно, при отсъствие на персистираща болка или хемодинамично влошаване, най-добрият компромис е изчакване за срок от 3 до 7 дни.²⁸⁶ Пациенти с многоклонова болест, които получават първична ПКИ или вторична (постфибринолитична) ПКИ на виновната артерия, се нуждаят от рисковата стратификация и допълнителна етапна ревакуларизация с ПКИ или хирургия, след обсъждане от сърдечния тим.

9. Реваскуларизация при пациенти със сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок

9.1. Хронична сърдечна недостатъчност

Коронарната артериална болест остава най-честата причина за сърдечна недостатъчност; пациенти с нарушена ЛК функция имат повишен риск от внезапна сърдечна смърт с или без реваскуларизация, а показанията за профилактично приложение на имплантируем кардиовертер дефибрилатор (implantable cardioverter defibrillator, ICD) трябва винаги да се имат предвид.²⁸⁷

9.1.1. Реваскуларизация

Реваскуларизация с АКБ или ПКИ е показана за облекчаване на ангинозната симптоматика при пациенти със сърдечна недостатъчност. Прогностичното значение на хирургичната реваскуларизация при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност беше наскоро проучено в изпитването STICH,¹¹² с цел сравняване на ефикасността на първоначалната медикаментозна терапия с тази на реваскуларизацията с АКБ плюс медикаментозна терапия при извадка от 1212 пациенти с КАБ и ЛК дисфункция (EF \leq 35%). Пациенти със сигнификантна стволова болест или ангина III и IV клас по Канадската класификация (CCS) са изключени. Повечето пациенти са били с двуклонова (31%) или триклонова (60%) КАБ, а 68% са имали стеноза на проксималния сегмент на LAD. Въпреки че първичният краен показател обща смъртност при анализа тип „намерение за лечение“ (intention-to-treat) не намалява сигнификантно с АКБ (HR с АКБ 0.86; 95% CI 0.72 – 1.04; $P = 0.12$), операцията води до по-добър изход по отношение на предварително дефинирани вторични показатели, включително сърдечно-съдова смъртност (HR 0.81; 95% CI 0.66 – 1.00; $P = 0.05$) и обща смъртност или хоспитализация за сърдечна недостатъчност (HR 0.84; 95% CI 0.71 – 0.98; $P = 0.03$). Сред пациентите, разпределени да получават медикаментозно лечение, 17% са пренасочени за АКБ, а 6% – за ПКИ. Анализът от типа „според лечението“ (as treated) сравнява клиничния изход при 592 пациенти, лекувани медикаментозно през първата година след рандомизацията, с този при 620 пациенти, които са били подложени на АКБ – както в резултат на рандомизацията, така и в резултат на пренасочване – и отчита сигнификантно по-ниска обща смъртност в полза на АКБ (HR 0.70; 95% CI 0.58 – 0.84; $P = 0.001$).¹¹² Тези данни намират потвърждение в наскорошна публикация на дългосрочно 10-годишно проследяване на статистически уеднаквена (propensity-matched) обсервационна кохорта от подобни пациенти.²⁸⁸ Изборът между АКБ и ПКИ трябва да бъде направен от сърдечния тим след внимателна оценка на клиничния статус и коронарната анатомия на пациента, включително SYNTAX скор, придружаващи заболявания и очаквана пълнота на реваскуларизацията. Необходима е и консултация със специалист по сърдечна недостатъчност.

9.1.2. Миокарден виталитет и реваскуларизация

Отношението риск-полза от реваскуларизация при пациенти без ангина/исхемия или витален миокард остава неясно. В едно обсервационно проучване, използващо метод за образ-

на диагностика на сърцето (Rb-82/F-18 fluorodeoxyglucose PET, стрес-покой) при 648 пациенти с LVEF $31\% \pm 12\%$, хибернираният миокард, исхемичният миокард и миокардният цикатрикс са имали отношение към общата смъртност (съответно, $P = 0.0015$; $P = 0.0038$ и $P = 0.0010$). Установява се зависимост между приложеното лечение и миокардната хибернация, изразяваща се в това, че ранната реваскуларизация при хиберниран миокард, в сравнение с медикаментозната терапия, води до по-добра преживяемост, особено когато над 10% от миокарда е витален.^{289,290} Подпроучване на виталитета в изпитването STICH установява витален миокард при 487 от 601 пациенти (81%), а липса на виталитет при 114 (19%).²⁸⁹ От пациентите без миокарден виталитет, 60 са били насочени за АКБ, а 54 за медикаментозна терапия. От 487-те пациенти с наличие на витален миокард, 244 са били насочени за АКБ, а 243 за медикаментозна терапия. Разликите във входящите характеристики между пациентите, които са били подложени на изследване за виталите и тези, които не са били подложени на това изследване, показват известна предубеденост на подбора, свързана с клинични фактори. Виталитетът е бил дефиниран условно чрез различни разграничителни стойности за различните използвани методи. Едновариантният анализ показва сигнификантна връзка между виталитета на миокарда и клиничния изход; тази връзка, обаче, не е сигнификантна при многовариантния анализ, който включва други прогностични параметри. Другите параметри, като ЛК обеми и изтласкваща фракция, са вероятно в причинна връзка с количеството витален миокард. Липсата на корелация между статуса на миокардния виталитет и ползата от АКБ в това проучване показва, че оценката на миокардния виталитет не трябва да бъде единствен фактор при подбора на най-подходящото лечение за тези пациенти.

9.1.3. Камерна реконструкция

Целта на хирургичната камерна реконструкция (surgical ventricular reconstruction, SVR) е да отстрани цикатрициалната тъкан от стената на ЛК чрез ендовентрикуларна пачпластика, възстановявайки по този начин физиологичния обем, и да възстанови по-скоро елипсовидната, отколкото сферична, форма на ЛК. Решението за добавяне на SVR към АКБ трябва да се базира на внимателна оценка на симптоматиката (проявите на сърдечна недостатъчност трябва да имат приоритет пред ангината), измерване на ЛК обеми и оценка на трансмуралния обхват на миокардния цикатрикс и трябва да се извършва само в центрове с високо ниво на хирургична експертиза. Изпитването STICH не успява да покаже разлика в първичния изход (обща смъртност или хоспитализация по сърдечни причини) между АКБ и комбинираната операция (АКБ и SVR). Редуцирането на индекса на телесистолния обем в STICH – по-малко отколкото в публикувани преди това обсервационни проучвания на лечение при по-големи аневризми – е възможно обяснение за неубедителните получени данни и по този начин значението на необходимата SVR вероятно остава недооценено.^{291,292} Подгрупови анализи в изпитването STICH показват, че при пациенти с по-слабо дилатирана ЛК и по-добра левокамерна изтласкваща фракция (LVEF) вероятно има полза от SVR, докато при тези с по-голяма ЛК и по-лоша LVEF може да настъпи влошаване.²⁹³ В изпитването STICH, след АКБ плюс SVR спрямо самостоятелен АКБ, постоперативният индекс на левокамерния телесистолен обем (LVESVI) ≤ 70 mL/m² е свързан с по-добра преживяемост. В друго проучване при пациенти лекувани с АКБ и SVR, постоперативният LVESVI < 60 mL/m²

е бил свързан с подобрена преживяемост, за разлика от постоперативния LVESVI ≥ 60 mL/m².²⁹⁴ При някои пациенти с големи аневризми, които биха били изключени от STICH (поради остра сърдечна недостатъчност, инотропна подкрепа или нарушение на други включващи критерии), хирургичното възстановяване на камерата е показало благоприятен изход, макар и в отсъствието на група за сравнение.²⁹⁵

Препоръки за ревакуларизация при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и систолна ЛК дисфункция (изтласкваща фракция $\leq 35\%$)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт. ^c
АКБ е показан при пациенти със сигнификантна стволова стеноза (LM) и LM-еквивалент с проксимална стеноза както на LAD, така и на LCx артерии.	I	C	-
АКБ се препоръчва при пациенти със сигнификантна коронарна стеноза на LAD и многоклонова болест с цел намаляване на смъртността и сърдечно-съдовите хоспитализации.	I	B	112, 288
ЛК аневризметомия едновременно с АКБ трябва да се обсъди при пациенти с голяма ЛК аневризма, ако има риск от руптура, образуване на голям тромб или аневризмата е източник на аритмии.	IIa	C	
Миокардна ревакуларизация трябва да се обсъди при наличие на витален миокард.	IIa	B	55
АКБ с хирургична реконструкция на лявата камера може да се обсъди при пациенти с циркатризирана територия на LAD, особено ако може да се постигне прогнозируем постоперативен индекс на LVESV < 70 mL/m ² .	IIb	B	291–295
ПКИ може да се обсъди при наличие на витален миокард, ако анатомията е подходяща, а хирургия не е показана.	IIb	C	

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. АКБ = аорто-коронарен байпас; LAD = лява предна десцендентна (коронарна артерия) (left anterior descending); LCx = лява циркумфлексна (коронарна артерия) (left circumflex); LM = ствол (на лявата коронарна артерия) (left main); LVESV = левокамерен телесистолен обем; ЛКТСО (left ventricular end-systolic volume); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; SVR = хирургична левокамерна реконструкция (surgical ventricular reconstruction)..

9.2. Кардиогенен шок

Острият миокарден инфаркт е причина за 75% от случаите на кардиогенен шок, а честотата му остава дълги години почти постоянна: 6 – 8%.²⁹⁶⁻²⁹⁸ Кардиогенният шок усложняващ остър миокарден инфаркт се причинява от ЛК недостатъчност в около 80% от случаите. Механични усложнения,

като руптура на папиларен мускул с тежка инсуфициенция на митралната клапа (6.9%), междукламерен дефект (3.9%) или руптура на свободната стена (1.4%), са други причиняващи фактори. Тъй като ревакуларизацията е основен стълб на лечението при пациенти с кардиогенен шок усложняващ ОКС, в тези случаи е показана спешна коронарна ангиография. Обичайната сортировка и лечение на тези комплексни случаи са представени във *фигура 3*.

9.2.1. Ревакуларизация

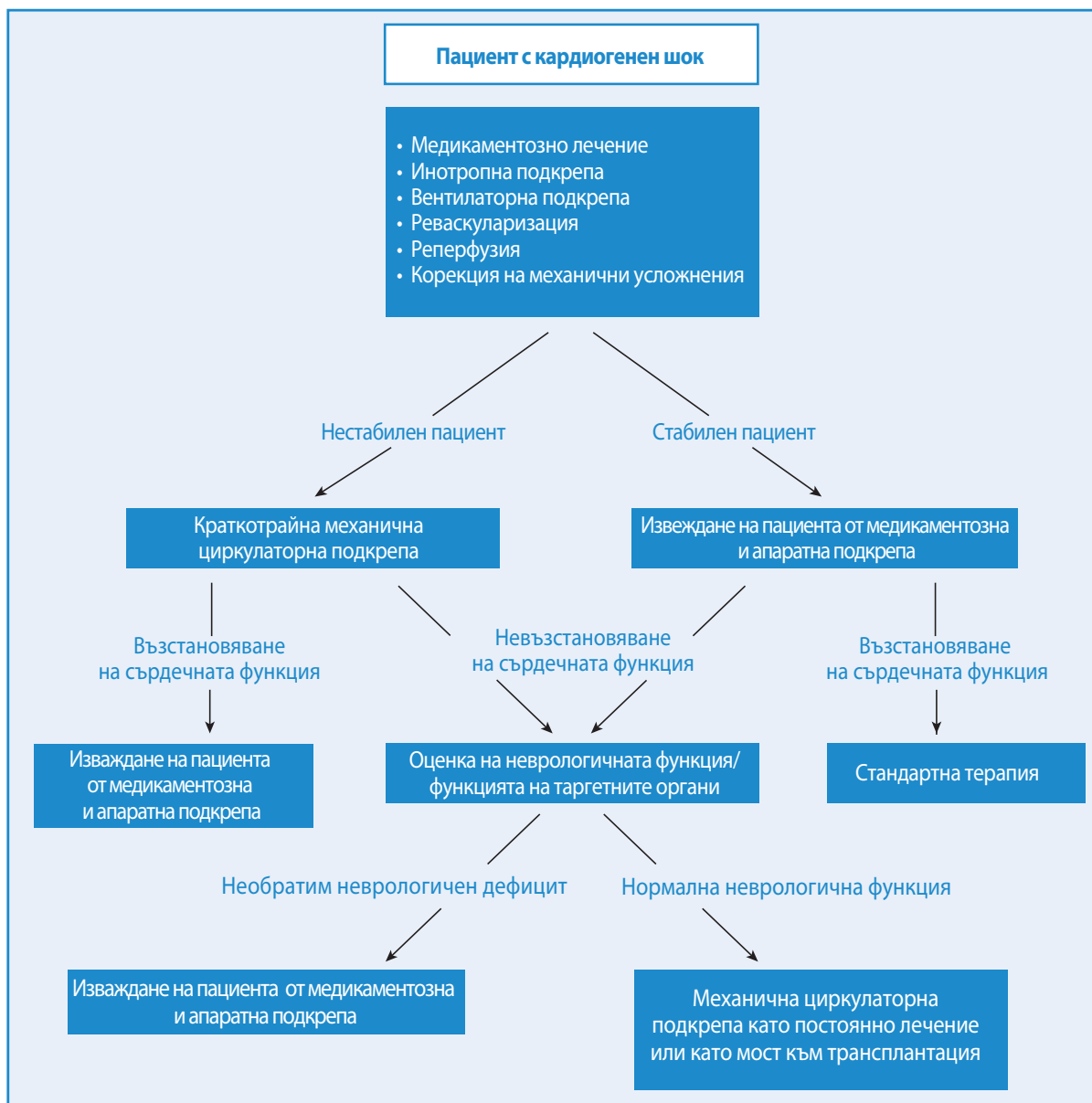
Изпитването SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) демонстрира, че при пациенти с кардиогенен шок поради остър миокарден инфаркт спешната ревакуларизация с ПКИ или АКБ подобрява дългосрочната преживяемост, в сравнение с началната интензивна медикаментозна терапия. Общата смъртност след 6 месеца е по-ниска в групата определена за ревакуларизация, отколкото в групата определена за медикаментозна терапия (съответно 50.3% vs. 63.1%; RR 0.80; 95% CI 0.65 – 0.98; P = 0.03).²²¹ Подгруповият анализ разкрива, че единственият параметър, който корелира сигнификантно с приложеното лечение, както след 30 дни, така и след 6 месеца, е възрастта, с малък или никакъв ефект на инвазивното лечение върхе смъртността при възрастни пациенти (>75 години); тези данни, обаче, не се потвърждават в регистъра на изпитването SHOCK, където коригираният за коварианти (covariate-adjusted) модел показва по-ниска смъртност сред възрастните пациенти (>75 години) подложени на ревакуларизация, в сравнение с тези подложени на начална интензивна медикаментозна терапия (RR 0.46; 95% CI 0.28 – 0.75; P = 0.002).²⁹⁹

9.2.2. Механична циркулаторна подкрепа

Контрапулсацията с интра-аортна балонна (IABP) се използва широко като механична подкрепа при кардиогенен шок.³⁰⁰ Наскоро, ефикасността на IABP при кардиогенен шок беше поставена под въпрос в голямото рандомизирано изпитване IABP-SHOCK II (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock), което включва 600 пациенти с кардиогенен шок усложняващ острия миокарден инфаркт, които са били разпределени да получат IABP или да не получат IABP. Първичният краен показател 30-дневна смъртност не намалява с IABP (39.7% с IABP vs. 41.3% без IABP; RR 0.96; 95% CI 0.79 – 1.17; P = 0.69), не се наблюдава и дългосрочна полза.^{301,302} Поради това, не се препоръчва рутинна употреба на IABP при това показание, тя остава като допълнително средство при пациенти с механични усложнения, като мост към хирургията.

Три рандомизирани изпитвания и един голям регистър демонстрираха по-добра хемодинамична подкрепа със системи за перкутанно механично циркулаторно подпомагане, отколкото с IABP, без разлика в смъртността, но при повишен риск от неблагоприятни събития.³⁰³⁻³⁰⁶ Мета-анализ сравняващ безопасността и ефикасността на перкутанти устройства за левокамерно подпомагане (percutaneous left ventricular assist devices, LVAD) и IABP при пациенти с кардиогенен шок установява, че пациенти с LVAD са имали подобна смъртност и честота на исхемията на долните крайници, но повече хеморагии от тези с IABP.³⁰⁷

При по-млади пациенти без противопоказания за сърдечна трансплантация, лечението с LVAD може да се използва като мост към трансплантацията. При пациенти, неподлежащи на трансплантация, LVADs може да послужат като мост към възстановяване или за постоянна терапия.³⁰⁸⁻³¹⁰



Фигура 3: Лечение на пациенти с кардиогенен шок.

9.2.3. Деснокамерна недостатъчност

Почти 50% от пациентите с остър долен миокарден инфаркт показват ехокардиографски данни за деснокамерна дисфункция, с хемодинамични нарушения при <25% от случаите.³¹¹⁻³¹⁵ Изолираната деснокамерна недостатъчност е причина за 2,8% от случаите на кардиогенен шок усложняващ острия миокарден инфаркт.^{316,317} Успешната първична ПКИ води до хемодинамично подобрене, възстановяване на кинетиката на свободната стена и глобалната функция на дясната камера и, по този начин, до подобрена преживяемост в сравнение с неуспешната реперфузия.³¹⁷⁻³¹⁹

9.2.4. Механични усложнения

Механичните усложнения на острия миокарден инфаркт обхващат миокардна руптура, която води до митрална ре-

гургитация при руптура на папиларен мускул, дефект на междукамерната преграда (ventricular septal defect, VSD) или руптура на свободната стена с тампонада.³²⁰⁻³²²

Дефектът на междукамерната преграда, характеризира се с хемодинамична нестабилност, се лекува с IABP, последвана от ранна хирургична корекция.³²³ Има съобщения за употребата на перкутани затварящи устройства при пациенти с постинфарктни VSDs в клинични серии и в центрове със съответен опит тя може да бъде обсъдена в избрани случаи като алтернатива на хирургията.³²⁴⁻³²⁶

Руптурата на свободната стена, водеща до тампонада, трябва да бъде лекувана с незабавен животоспасяващ перикарден дренаж и хирургична интервенция. Руптурата на свободната левокамерна стена е отговорна за около 15% от вътреболничната смъртност от миокарден инфаркт.³²⁷ Данните от регистъра на изпитването SHOCK за пациенти

с и без руптура на свободната стена на ЛК, които са били подложени на хирургично лечение, показват сходна смъртност.^{327,328}

Острата митрална регургитация поради руптура на пиларен мускул трябва да бъдат лекувани с незабавна хирургия и реваскуларизация.^{317,329,330}

Препоръки за лечение на пациенти с остра сърдечна недостатъчност в условията на ОКС

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Спешна ехокардиография е показана за оценка на ЛК и клапната функция и за изключване на механични усложнения.	I	C	
Спешна инвазивна оценка е показана при пациенти с остра сърдечна недостатъчност или кардиогенен шок, усложняващи ОКС.	I	B	180, 201, 221, 331
Спешна ПКИ е показана при пациенти в кардиогенен шок поради STEMI или NSTEMI-ACS, ако коронарната анатомия податлива на ПКИ.	I	B	221
Спешен АКБ се препоръчва при пациенти с кардиогенен шок, ако коронарната анатомия е неподходяща за ПКИ.	I	B	221
Спешна хирургия за механични усложнения на острия миокарден инфаркт е показана в случай на хемодинамична нестабилност.	I	C	
Поставяне на IABP трябва да се обсъди при пациенти с хемодинамична нестабилност/кардиогенен шок, дължащи се на механични усложнения.	IIa	C	
Пациенти с механично усложнение след остър миокарден инфаркт се обсъждат незабавно от сърдечния тим.	I	C	
Краткотрайна механична циркулаторна подкрепа при пациенти с ОКС в кардиогенен шок подлежи на обсъждане.	IIb	C	
Перкутанно затваряне на VSD може да се има предвид след обсъждане от сърдечния тим.	IIb	C	
Рутинна употреба на IABP при пациенти в кардиогенен шок не се препоръчва.	III	A	332, 333

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. ОКС = остри коронарни синдроми; АКБ = аорто-коронарен байпас; IABP = интра-аортна балонна помпа (intra-aortic balloon pump); ЛК = левокамерна; NSTEMI-ACS = ОКС без елевация на ST-сегмента (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; VSD = междукамерен дефект (ventricular septal defect).

10. Реваскуларизация при пациенти с диабет

10.1. Данни за миокардната реваскуларизация

Данните от рандомизирани изпитвания на реваскуларизацията при диабетни пациенти са резюмирани в *таблица 8*. За допълнителна информация върху диабета ние се позоваваме на Препоръките на ESC при диабет.⁸⁴ Диабетните пациенти, подложени на реваскуларизация с АКБ или ПКИ, са с по-висок риск от бъбречно увреждане, отколкото пациентите без диабет.

10.1.1. Стабилна коронарна артериална болест

Изпитването BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) е специфично насочено към проблема за миокардната реваскуларизация при диабетни пациенти със СКАБ.³³⁴ Общо 2368 пациенти с диабет и данни за исхемия или ангина симптоматика и ангиографски потвърдена СКАБ са били рандомизирани да получат медикаментозна терапия или реваскуларизация в допълнение към медикаментозната терапия. Преди рандомизацията, пациентите са били определени за реваскуларизация с ПКИ или с АКБ, според преценката на лекуващия. Планираният брой от 2800 пациенти не е бил достигнат, поради което наблюдението е удължено с 1,5 години до 5,3 години. Пациентите със стволова болест, нестабилните пациенти, нуждаещи се от незабавна реваскуларизация, и пациентите със стойности на креатинина >2,0 mg/dL или умерена до тежка сърдечна недостатъчност са били изключени. Първичният краен показател – комбинация от смъртност, миокарден инфаркт или инсулт (MACCE). Употребата на DES (35%) е ниска и ограничена до стентове от старо поколение. Общо 42% от пациентите в групата с медикаментозно лечение са били подложени на клинично показана реваскуларизация в периода на проследяване.

След 5 години, преживяемостта не се различава между медикаментозната група и реваскуларизираната група, няма и разлика в MACCE (*таблица 8*). В ПКИ-групата няма разлика в клиничния изход между ПКИ и медикаментозната терапия. В АКБ-групата, където пациентите са имали по-разпространена КАБ, липсата на MACCE е сигнификантно по-честа с реваскуларизация, отколкото с медикаментозно лечение.³³⁴ Преживяемостта, обаче, не показва сигнификантна разлика, което може да е израз на недостатъчна статистическа сила или на факта, че пациентите от медикаментозната група с по-разпространени нарушения на миокардната перфузия или ЛК дисфункция по-често са получавали след известно време реваскуларизация.³³⁵ В сравнение с медикаментозната терапия, реваскуларизационната стратегия през 3-годишния период на проследяване е била свързана с по-ниска честота на влошаваща се ангина (съответно 8% vs. 13%; $P < 0.001$), ангина *de novo* (съответно 37% vs. 51%; $P < 0.001$) и последваща реваскуларизация (съответно 18% vs. 33%; $P < 0.001$), и по-честа липса на ангина (съответно 66% vs. 58%; $P < 0.003$).

Изследователите правят извод, че ползата от АКБ спрямо медикаментозната терапия става още по-отчетлива, поради предпочитанията при пациенти с по-напреднала КАБ да се прави по-скоро АКБ, отколкото ПКИ. Това намира допълнителен израз в проучване на влиянието на ангиографската

(BARI-2D скор) рискова стратификация върху клиничния изход. Сред пациентите с високо рисков ангиографски скор от АКБ-групата, 5-годишният риск от смърт, миокарден инфаркт или инсулт е бил сигнификантно по-нисък от и подчертан при попадналите в групата за реваascularизация спрямо групата с медикаментозна терапия (съответно 24.8% vs. 36.8%; $P = 0.005$).³³⁶

10.1.2. Остри коронарни синдроми

Приблизително 20 – 30% от пациентите с NSTEMI-ACS са с известен диабет и поне още толкова имат недиагностициран диабет или нарушен въглехидратен толеранс.³³⁷ Смъртността при пациенти с ОКС е два до три пъти по-висока при диабетните в сравнение с недиабетните пациенти.³³⁸ Въпреки по-високия риск, реваascularизация и тенопиридинови се предписват по-рядко на диабетници, отколкото на недиабетници, което повлиява вътреболничната и дългосрочната смъртност.³³⁹⁻³⁴¹

При пациенти със NSTEMI-ACS, няма ясна корелация между терапевтичния ефект на миокардната реваascularизация и диабетния статус.^{342,343,364} В изпитването FRISC-2 (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2), както и в TACTICS-TIMI 18 (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18),^{342,343,364} ранната инвазивна стратегия при пациенти с ОКС е довела до по-добър клиничен изход, отколкото консервативната стратегия; в TACTICS-TIMI 18,³⁶⁴ величината на ползата при диабетните пациенти е била по-голяма от тази при пациенти без диабет. В скоросен мета-анализ на девет РКИ с 9904 с ОКС, диабетниците с ОКС ($n = 1789$) са имали по-висока смъртност (9.3% vs. 3.2%; $P < 0.001$) и честота на миокарден инфаркт (11.3% vs. 7.1%; $P < 0.001$) и рехоспитализация (18.1% vs. 13.0%; $P < 0.001$), отколкото недиабетниците 1 година след процедурата. Ранната инвазивна стратегия при ОКС е била свързана с подобна редукация на риска от смърт, миокарден инфаркт или рехоспитализация при диабетници и недиабетници. (RR 0.87; 95% CI 0.70 – 1.03 vs. 0.86; 95% CI 0.70 – 1.06; P за взаимодействие 0.83)³³⁸. Средователно, диабетът е вторичен индикатор за висок риск и за нужда от инвазивно лечение и затова е необходимо да се положат още усилия за осигуряване на по-добър достъп на диабетниците с ОКС до реваascularизационна терапия.¹⁸⁰

В сравнение с недиабетните пациенти, диабетниците със STEMI се явяват по-късно и по-често са хемодинамично нестабилни и с увреждане на таргетни органи, а също така получават по-късно реваascularизация. При пациенти със STEMI колаборативният анализ на 19 РКИ PCAT (Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis)-2 обхващащ индивидуални данни на 6315 пациенти (14% със захарен диабет) показва сходна полза от първична ПКИ спрямо фибринолитично лечение при пациенти с и без диабет.³⁶³ Odds ratio (OR) за смъртността е 0.49 в полза на първичната ПКИ при диабетници (95% CI 0.31 – 0.79). Рекурентният миокарден инфаркт и инсултът също са сигнификантно по-ниски в полза на първичната ПКИ. При пациенти с диабет, реперфузионната терапия е започвана със сигнификантно закъснение и при по-дълги исхемични времена, вероятно поради нетипичната симптоматика, водеща до значимо забавяне на започването на реперфузионната терапия. Заради по-високия абсолютен риск, броят пациенти, които трябва да бъдат лекувани за спасяването на един живот до 30-ия ден, е сигнификантно по-малък при диабетници (необходим брой лекувани пациенти = 17; 95%

CI 11 – 28), отколкото при недиабетници (необходим брой лекувани пациенти = 48; 95% CI 37 – 60).

10.2. Тип миокардна реваascularизация

Наличието на захарен диабет определя терапевтичната стратегия при важната подгрупа пациенти с многоклонова КАБ.

10.2.1. Рандомизирани клинични изпитвания

FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) е единственото рандомизирано изпитване с достатъчна статистическа сила, сравняващо АКБ и ПКИ с употреба на старо поколение DES (94%) при диабетници подложени на планова реваascularизация за многоклонова болест без стеноза коронарна стеноза.¹⁷⁵ Между 2005 и 2010 г. са скринирани 33 966 пациенти, 3309 от които са отговаряли на критериите, а 1900 (6%) са включени в изпитването. Средният им SYNTAX скор е бил 26 ± 9 . Първичният клиничен изход, включващ обща смъртност, нефатален миокарден инфаркт или инсулт, се среща по-рядко в групата с АКБ, отколкото в тази с ПКИ, с раздалечаване на кривите за честота започващо след 2 години. Разликата се дължи на гранично сигнификантна редукация на общата смъртност ($P = 0.049$) и на подчертано по-ниска честота на миокардна инфаркт в полза на групата с АКБ ($P < 0.001$). От друга страна, честотата на инсулта се удвоява в групата с АКБ ($P = 0.03$). Превъзходството на АКБ над ПКИ е последователно във всички предварително обособени подгрупи, включително и според SYNTAX скор, като единственото изключение е, че пациентите рекрутирани извън САЩ ($n = 1130$) имат по-слабо изразена относителна полза от АКБ, отколкото пациентите, включени в САЩ ($n = 770$) ($P = 0.05$ за взаимодействие).¹⁷⁵ Детайлната оценка на качеството на живота разкрива значително и трайно подобрене на специфичния сърдечно-съдов здравен статус и в двете групи – с АКБ и с ПКИ. През първия месец след лечението ПКИ е довела до по-бързо подобрене на здравния статус и качеството на живота, което претърпява промяна в полза на АКБ след 6 месеца до 2 години, но след този двугодишен срок разликите изчезват.³⁴⁴

Не е ясно, обаче, дали SYNTAX скорът е анализиран от за-слепена „централна“ лаборатория, което има първостепенно значение за възпроизводимостта на резултатите. Трябва да се уточни, че SYNTAX скор е въведен след започване на изпитването FREEDOM и не се споменава в протокола му.³⁴⁵ Следователно, валидността на наблюдението, че АКБ води до по-добър клиничен изход от ПКИ, независимо от SYNTAX скор, остава непотвърдена и не съответства на данните в диабетната подгрупа на изпитването SYNTAX. Повишеният риск от инсулт повдига въпроса за терапевтичния избор, особено при възрастните пациенти. Допълнително, средният срок на проследяване е бил 3,8 години, а само 23% са имали повишен риск след 5 години.

В подгрупата от 452 диабетници пациенти с многоклонова КАБ, включени в изпитването SYNTAX, след 5 години не се наблюдава сигнификантна разлика в комбинирания показател обща смъртност, миокарден инфаркт или инсулт (CABG 19.1% vs. PCI 23.9%; $P = 0.26$) или в индивидуалните му компоненти, като обща смъртност ($P = 0.07$), инсулт ($P = 0.34$) или миокарден инфаркт ($P = 0.20$).³⁴⁶ Все пак, повторна реваascularизация се среща по-рядко в групата с АКБ ($P < 0.001$). Сред

Таблица 8: Рандомизирани изпитвания на реваскуларизацията при диабетни пациенти

Година на публикуване	Изпитване	N	Входящи характеристики				Първични крайни показатели			Максимален срок на клинично проследяване						
			Възраст (г)	Жени (%)	MVD (%)	EF (%)	Дефиниция	г	Резултат	г	Смърт	СС смърт	МИ	Реваск	Инсулт	
Реваскуларизация vs. MT																
2009	BARI 2D ⁹³	2368	62	30	31 ^c	57	Смърт	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%	
АКБ vs. MT																
2009	BARI 2D ^{b 93}	763	63	24	52 ^c	57	Смърт	5	13.6% vs. 16.4%	5	13.6% vs. 16.4%	8.0% vs. 9.0%	10.0% vs. 17.6% ^a	-	1.9% vs. 2.6%	
ПКИ vs. MT																
2009	BARI 2D ^{b 93}	1605	62	33	20 ^c	57	Смърт	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%	
ПКИ vs. АКБ																
2009	SYNTAX ^{d 350}	452	65	29	100	-	Смърт, МИ, инсулти или повторна реваскуларизация	1	26.0% vs. 14.2% ^a Sx-Score 0–22: 20.3% vs. 18.3%; Sx-Score 23–32: 26.0% vs. 12.9%; Sx-Score ≥33: 32.4% vs. 12.2% ^a	5	19.5% vs. 12.9%	12.7% vs. 6.5% ^a	9.0% vs. 5.4%	35.3% vs. 14.6% ^a	3.0% vs. 4.7%	
2010	CARDia ³⁵¹ (DES/BMS vs. CABG)	510	64	26	93	-	Смърт, МИ или инсулт	1	13.0% vs. 10.5%	1	3.2% vs. 3.2%	-	9.8% vs. 5.7%	11.8% vs. 2.0% ^a	0.4% vs. 2.8%	
2012	FREEDOM ¹⁷⁵ (DES vs. АКБ)	1900	63	29	100	66	Смърт, МИ или инсулт	3.8	26.6% vs. 18.7% ^a Sx-Score 0–22: 23% vs. 17%; Sx-Score 23–32: 27% vs. 18% ^a ; Sx-Score ≥33: 31% vs. 23%	3.8	16.3% vs. 10.9% ^a	10.9% vs. 6.8%	13.9% vs. 6.0% ^a	12.6% vs. 4.8% ^a (at 1 y)	2.4% vs. 5.2% ^a	
2013	VA-CARDS ³⁵² (DES vs. АКБ)	207	62	1%	-	-	Смърт или МИ	2	18.4% vs. 25.3%	2	21% vs. 5.0% ^a	10.8% vs. 5.0%	6.2% vs. 15.0%	18.9% vs. 19.5%	1.0% vs. 1.2%	

BMS = гол метален стент (bare-metal stent); АКБ (CABG) = аорто-коронарен банас (coronary artery bypass grafting); CC = сърдечно-съдова; DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); EF = изтласкваща фракция (ejection fraction); MI = миокарден инфаркт (myocardial infarction); MT = медикаментозна терапия (medical therapy); MVD = многоклонова болест (multivessel disease); ПКИ (PCI) = перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention); PES = паклитаксел-излъчващ стент (paclitaxel-eluting stent); Revasc = реваскуларизация; SES = сирилимус-излъчващ стент (sirolimus-eluting stent); Sx-Score = SYNTAX скор; г = години.

^aP < 0.05.

^bРандомизацията е стратифицирана според реваскуларизационния метод.

^cТриклонова болест.

^dПодгрупов анализ.

Възрастта и изтласкващата фракция са дадени като средни стойности.

пациентите с нисък SYNTAX скор (≤ 22), честотата на MACCE е подобна за АКБ и ПКИ (съответно 33.7% vs. 42.5%; $P = 0.38$), но повторната реваскуларизация остава по-честа в групата с ПКИ (съответно 18.5% vs. 38.5%; $P = 0.01$). Интересно е, че в изпитването SYNTAX, след включване на SYNTAX скор в мултивариантен модел, диабетът не се оказва независим предиктор за клиничен изход.²⁵

В изпитването CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes), 510 диабетни пациенти с многоклонова или комплексна едноклонова КАБ, набрани в 24 центъра, са били рандомизирани да получат АКБ или ПКИ с употреба на BMS или DES и рутинно приложение на абциксимаб. По отношение на първичния краен показател представляващ комбинация от 1-годишна смъртност, миокарден инфаркт или инсулт няма разлика между АКБ и ПКИ.³⁴⁷ Ако в сравнението

се вземе предвид само подгрупата пациенти лекувани с DES, честотата на първичния краен изход е 12.4% в групата с АКБ и 11.6% в групата с ПКИ (HR 0.93; 95% CI 0.51 – 1.71; $P = 0.82$). Повторната реваскуларизация е била по-честа сред пациенти определени за ПКИ ($P < 0.001$), докато инсултът показва тенденция кам по-малка честота след пациенти определени за АКБ ($P = 0.07$).

Следователно, вземайки предвид наличните понастоящем данни, АКБ е реваскуларизационен метод на избор при диабетни пациенти с многоклонова КАБ; но въпреки това ПКИ може да се има предвид като терапевтична алтернатива при диабетици с многоклонова болест и нисък SYNTAX скор (≤ 22).

10.2.2. Мета-анализи

Мета-анализ на индивидуални данни в 10 РКИ на плановата миокардна реваскуларизация¹⁰⁶ установява по-добра преживяемост с АКБ спрямо ПКИ при диабетни пациенти, докато при недиабетни пациенти не се отчита разлика. Взаимодействието между диабетния статус и типа реваскуларизация има сигнификантен характер. В този обединен анализ ПКИ пациентите са били лекувани с балонна ангиопластика или BMS. По-скорошен мета-анализ – посветен на диабетни пациенти лекувани с АКБ или ПКИ, с минимум 80% артериални кондюити или стентове (BMS или старо поколение DES) – показва сигнификантно по-ниска смъртност с АКБ след 5 години или най-дългия срок на проследяване (RR 0.67; 95% CI 0.52 – 0.86; $P = 0.002$).³⁴⁹ От друга страна, този обединен анализ показва повишена честота на инсулт, в случай на АКБ vs. ПКИ след 5-годишно проследяване (RR 1.72; 95% CI 1.18 – 2.53; $P = 0.005$). Също така, мета-анализ – сведен до четири РКИ с 3052 пациенти, сравняващ ПКИ с употреба на старо поколение DES vs. АКБ при диабетни пациенти с многокловна КАБ – съобщава за по-висок риск от смърт и миокарден инфаркт при реваскуларизация със старо поколение DES (RR 1.51; 95% CI 1.09 – 2.10; $P = 0.01$), но по-нисък риск от инсулт (2.3% vs. 3.8%; RR 0.59; 95% CI 0.39 – 0.90; $P = 0.01$).³⁵⁰ Анализ за чувствителност разкрива, че превъзходството на АКБ спрямо DES от старо поколение по отношение на крайните MACCE е най-отчетливо сред пациенти с висок SYNTAX скор, но не е сигнификантно при тези с нисък SYNTAX скор. Всички РКИ показват по-висока честота на повторните реваскуларизационни процедури след ПКИ в сравнение с АКБ при диабетни пациенти.^{106,346}

10.3. Реваскуларизация чрез перкутанна коронарна интервенция

Един мета-анализ в колаборативна система сравнява DES с BMS при 3852 диабетни пациенти.³⁵¹ Нуждата от реваскуларизация на таргетната лезия (target-lesion revascularization, TVR) е била значително по-ниска с DES, отколкото с BMS [OR 0.29 за сиролimus-излъчващи стентове; 0.38 за паклитаксел-излъчващи стентове]. По-скорошен сравнителен анализ със смесено лечение върху 42 изпитвания с проследяване 22 844 пациент-години оценява ефикасността и безопасността на няколко вида старо и от ново поколение DES и BMS при диабетни пациенти. В сравнение с BMS, всички DES са показали честота на TVR, която е по-ниска с 37 – 69%. В сравнение с BMS, няма разлика в смъртността, миокардния инфаркт или стент-тромбозата за всеки DES при диабетни пациенти.³⁵² Няма солидни данни в подкрепа на употребата на даден вид DES над друг вид при пациенти с диабет.

10.4. Реваскуларизация чрез аорто-коронарен байпас

Няма преки рандомизирани данни за или против употребата на един спрямо два мамария (IMA) кондюити при диабетни пациенти. Дали двустранна употреба на IMA повишава риска от дълбоки усложнения на стерналната рана е все още обект на дебат, въпреки че диабетните пациенти са особено податливи на стернални инфекции при операция с две IMA. Все пак, обсервационни данни с период на проследяване до

цели 30 години, показват, че двустранната употреба на IMA подобрява дългосрочния клиничен изход.^{23,24} В очакване на дългосрочните резултати от рандомизираното изпитване ART (Arterial Revascularisation Trial),³⁵³ все още не е ясно дали двустранните IMA графтове водят до по-добър клиничен изход, но по-добрата преживяемост наблюдавана при двустранни IMA-графтове не се оказва зависима от диабетния статус.³⁵⁴ Един скорошен анализ не се установява значима корелация с диабетния статус по време на 15-годишния срок на проследяване след използване на повече от един артериален графт.³⁵⁵ Всъщност, алтернативни стратегии – включително използването на радиална артерия при пациенти с изключително висок риск от стернални усложнения (напр. пациенти със затлъстяване) – се оказва безопасни в хода на проследяване и удължават живота в сравнение с използването на венозни графтове.³⁵⁶

10.5. Антитромбозна фармакотерапия

Няма индикации, че антитромбозната терапия трябва да се различава между диабетни и недиабетни пациенти подложени на реваскуларизация. Въпреки че в по-ранни изпитвания е била забелязана корелация между диабетния статус и ефикасността на GP IIb/IIIa инхибиторите без едновременна употреба на тиенопиридини, тя не се потвърждава в по-новото изпитване EARLY-ACS (Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome).³⁵⁷ В съвременния контекст на употреба на пероралните P2Y₁₂ инхибитори, диабетните пациенти няма специфична полза от добавянето на GP IIb/IIIa инхибитори.

10.6. Противодиабетно лечение

Малък брой специфични изпитвания на противодиабетната терапия са проведени при пациенти подложени на миокардна реваскуларизация.

Метформин

Поради риска от лактатна ацидоза, при пациенти получаващи йод-контрастни вещества по принцип се препоръчва метформин да бъде спрял преди ангиография или ПКИ и да бъде възстановен 48 часа след тях, в зависимост от адекватността на бъбречната функция. Плазменият полуживот на метформин е 6,2 часа, но убедителни доказателства за тази препоръка липсват. Проверката на бъбречната функция след ангиография при пациенти на метформин и спирането му при влошаване на бъбречната функция е може би по-приемлива алтернатива от автоматичното спиране на метформин. При пациенти с бъбречна недостатъчност се предпочита спиране на метформин преди процедурата. Възприетите индикатори за метформин-индуцирана лактацидоза са артериално pH <7.35, лактат в кръвта >5 mmol/L (45 mg/dL) и доловими плазмени концентрации на метформин. Правилното разпознаване на метформиновата лактацидоза и своевременното започване на хемодиализа са важни стъпки към бързото възстановяване.

Други лекарства

Обсервационни данни са породили безпокойство относно употребата на сулфонилурейни средства при пациенти, лекувани с първична ПКИ за остър миокарден инфаркт. Тези тревоги не се потвърдиха в *post hoc* анализ на изпитването DIGAMI (Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial

Infarction)-2, въпреки че броят на пациентите подложени на първична ПКИ в това изпитване е малък.³⁵⁸ Аритмиите и исхемичните усложнения също са били по-редки при пациенти получаващи гликлазид или глимепирид.³⁵⁹ Тиазолидинионите са може би свързани и с по-ниска честота на рестенози след ПКИ с BMS,³⁶⁰ но носят допълнителен риск от сърдечна недостатъчност в резултат на задръжка на течности от бъбрека.

Нито едно изпитване не е демонстрирало, че приложението на инсулин или глюкоза – инсулин – калий подобрява клиничния изход от ПКИ след STEMI. Обсервационни данни при пациенти подложени на АКБ показват, че приложението

на продължителна интравенозна (i.v.) инсулинова инфузия за постигане на умерено строг гликемичен контрол (6.6 – 9.9 mmol/L или 120 – 180 mg/dL) е независимо свързана с по-ниска смъртност и честота на големите усложнения, отколкото същите показатели наблюдавани след по-строг (6.6 mmol/L или 120 mg/dL) или по-мек (9.9 mmol/L или 180 mg/dL) гликемичен контрол.³⁶¹ В изпитването BARI-2D клиничните резултати са били сходни при пациенти получаващи лечение с инсулинови сензитизатори спрямо получаващи инсулин за контрол на кръвната захар. В групата с АКБ приложението на инсулин е било свързано с по-чести сърдечно-съдови усложнения, отколкото лечението с инсулинови сензитизатори.¹³⁹

В изпитването Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus SAVOR-TIMI 53, инхибицията на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) със саксаглиптин не увеличава, но и не намалява честотата на исхемичните събития, макар че хоспитализациите за сърдечна недостатъчност са се увеличили.³⁶²

Специфични препоръки за ревакуларизация при диабетни пациенти

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
При пациенти с клинична картина на STEMI първичната ПКИ се предпочита пред фибринолизата, ако може да се извърши в рамките на препоръчаните времена.	I	A	363
При пациенти с NSTEMI-ACS, ранната инвазивна стратегия се предпочита пред неинвазивното лечение.	I	A	180, 338, 364–366
При стабилни пациенти с многоклонова КАБ и/или данни за исхемия, ревакуларизацията е показана с цел намаляване на неблагоприятните сърдечни събития.	I	B	93, 367
При пациенти със стабилна многоклонова КАБ и приемлив хирургичен риск, АКБ се препоръчва пред ПКИ.	I	A	106, 175, 349
При пациенти със стабилна многоклонова КАБ и SYNTAX скор ≤22, ПКИ трябва да се обсъди като алтернатива на АКБ.	IIa	B	346, 350
Новите поколения DES се препоръчват пред BMS.	I	A	351, 352
Използването на двете артерии мамарии като графтове трябва да се има предвид.	IIa	B	368
При пациенти на метформин бъбречната функция трябва да се проследи внимателно 2 до 3 дни след коронарна ангиография/ПКИ.	I	C	

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. BMS = гол метален стент (bare-metal stent); АКБ = аорто-коронарен байпас; КАБ = коронарна артериална болест; DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (ST-segment elevation myocardial infarction).

11. Ревакуларизация при пациенти с хронично бъбречно заболяване

11.1. Доказателствена основа на ревакуларизацията

Миокардната ревакуларизация се прилага в недостатъчна степен при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), (chronic kidney disease, CKD).³⁶⁹⁻³⁷¹ При всички категории бъбречна функция (дефинирани в електронното приложение), обсервационни проучвания показват, че пациенти с ХБЗ и многоклонова болест, които се подлагат на ревакуларизация, имат по-добра преживяемост от тези, които получават медикаментозна терапия.^{372,373} Особено при пациенти с ОКС, големи регистри показват по-добра краткосрочна и дългосрочна преживяемост при ранна ревакуларизация, отколкото с медикаментозна терапия във всички стадии на ХБЗ,^{371,374} ако има показания за ПКИ, DES трябва да бъдат предпочитани пред BMS, поради по-ниския им риск от ревакуларизация и липсата на съображения за безопасност.^{375,376} Въпреки това, употребата на контрастни средства по време на диагностични и интервенционални съдови процедури представлява най-честата причина за остро бъбречно увреждане при хоспитализирани пациенти. В допълнение, пациентите с ХБЗ имат често придружаващи заболявания, които увеличават риска от перипроцедурни исхемични и хеморагични събития. За отбелязване, липсват достатъчно данни от РКИ, тъй като повечето терапевтични РКИ върху ревакуларизацията са изключвали пациенти с ХБЗ. Следователно, сегашните терапевтични стратегии се базират на ретроспективни анализи на РКИ и данни от големи регистри.

11.1.1. Пациенти с умерено бъбречно заболяване

Обсервационните проучвания показват повишен риск от периперативни и краткосрочни (~12 месеца) фатални събития, но по-ниска среднодо дългосрочна смъртност след АКБ в сравнение с ПКИ.^{377,378} Абсолютният риск за краен стадий бъбречна недостатъчност е по-малък, отколкото рискът от фатални събития в тази популация, а комбинира-

ната честота на смъртни случаи или крайна бъбречна недостатъчност може да остане по-ниска след АКБ при дългосрочно проследяване. В *post hoc* анализа на пациенти с ХБЗ (25% от 1205 пациенти) в рандомизираното изпитване ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study), което сравнява АКБ спрямо многоклонова ПКИ с използване на BMS, не се установява разлика в честотата на първичния краен показател смърт, миокарден инфаркт или инсулт (19% vs. 17%; HR 0.93; 95% CI 0.54 – 1.61; $P = 0.80$), както и в смъртността след 3-годишно проследяване; рискът от повторна ревазуларизация, обаче, е по-нисък при АКБ (25% vs. 8%; HR 0.28; 95% CI 0.14 – 0.54; $P = 0.01$).³⁷⁹ Има някои данни, показващи, че off-pump операцията вероятно намалява риска от периперативно остро бъбречно увреждане и/или прогресиране до краен стадий бъбречна недостатъчност при тези пациенти.³⁸⁰ Предлагат се предсказващи методи, които пораждат надежди за идентифициране на пациентите с ХБЗ, които биха могли да имат най-голяма полза от конкретна ревазуларизационна стратегия, но те не са получили независима системна валидизация.³⁸¹

11.1.2. Пациенти с тежко хронично бъбречно заболяване и терминално бъбречно заболяване или на хемодиализа

В отсъствие на данни от РКИ, резултатите при голяма кохорта от 21 981 пациенти с краен стадий бъбречно заболяване (данните са от US Renal Data System) с лоша 5-годишна преживяемост (22 – 25%) показват, че АКБ трябва да се предпочита пред ПКИ за многоклонова коронарна ревазуларизация при подходящо подобрени пациенти на поддържаща диализа.³⁸² В сравнение с ПКИ, АКБ е била свързана със значително по-нисък риск, както от смърт, така и от комбиниран показател смърт или миокарден инфаркт.³⁸² Следователно, изборът на най-подходяща ревазуларизационна стратегия трябва да държи сметка за общото състояние и очакваната преживяемост на пациента, при което най-малко инвазивната стратегия е най-подходяща при най-уязвимите и компрометирани пациенти.

Кандидатите за бъбречна трансплантация трябва да бъдат изследвани за миокардна исхемия и тези със значителна КАБ не трябва да бъдат лишени от потенциалната полза от миокардна ревазуларизация. Има съобщения, че реципиентите на бъбречен трансплантат имат сходна дългосрочна преживяемост след АКБ и ПКИ.³⁸³

11.2. Превенция на контраст-индуцираната нефропатия

Всички пациенти с ХБЗ, при които се провежда диагностична катетеризация, особено при гломерулна филтрация (glomerular filtration rate, GFR) <40 mL/min/1.73 m², трябва да бъдат хидратирани превантивно с изотоничен физиологичен разтвор, който се започва приблизително 12 часа преди ангиографията и продължава най-малко 24 часа след нея, с цел намаляване на риска от контраст-индуцирана нефропатия (contrast-induced nephropathy, CIN).^{384,385} Показано е, че приложението на статин във висока доза преди диагностична катетеризация намалява честотата на CIN и трябва да се има предвид като допълнителна превантивна мярка при пациенти без противопоказания.³⁸⁶ Антиоксидантът аскорбинова киселина в перорална или интравенозна форма е изследван за предпазване от CIN. Скоросен

мета-анализ на девет РКИ при 1536 пациенти показва малко по-нисък риск от CIN при пациенти с предшествваща ХБЗ, които са получили аскорбинова киселина, отколкото при пациентите, получили плацебо или алтернативно лечение (съответно 9.6% vs.16.8%; RR = 0.67; 95% CI 0.47 до 0.97; $P = 0.034$),³⁸⁷ но са необходими повече данни, за да се направи окончателна препоръка. Въпреки че извършването на диагностична и интервенционална процедура поотделно намалява общото обемно натоварване с контраст, рискът от бъбречна атероемболична болест нараства с повторни катетеризации. Следователно, при пациенти с ХБЗ с дифузна атеросклероза може да се обсъди едномоментен инвазивен подход (диагностична ангиография, последвана от *ad hoc* ПКИ), но само ако обемът контраст остане <4 mL/kg. Рискът от CIN нараства сигнификантно, когато отношението на общия обем контрастно вещество към GFR надхвърля 3,7:1. При пациенти подложени на АКБ ефективността на приложението на фармакологични превантивни мерки – като например клонидин, фенолдопам, натриуретични пептиди, N-ацетилцистеин или планова предоперативна хемодиализа – остава недоказана.

Специфични препоръки при пациенти с умерено или тежко ХБЗ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт. ^c
АКБ трябва да се предпочита пред ПКИ при пациенти с многоклонова КАБ със симптоматика/исхемия, чийто хирургичен риск е приемлив, а очакваната им преживяемост е над 1 година.	IIa	B	25, 382, 390–392
ПКИ трябва да се предпочита пред АКБ при пациенти с многоклонова КАБ със симптоматика/исхемия, чийто хирургичен риск е висок, а очакваната им преживяемост е под 1 година.	IIa	B	390, 391
Трябва да се обсъди отлагане на АКБ след коронарна ангиография до преминаване на ефекта от контрастното вещество върху бъбречната функция.	IIa	B	393–395
Off-pump АКБ да се предпочита пред on-pump АКБ.	IIb	B	396
Новите поколения DES се предпочитат пред BMS.	I	B	375, 376

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. BMS = гол метален стент (bare-metal stent); АКБ = аорто-коронарен байпас; КАБ = коронарна артериална болест; ХБЗ = хронично бъбречно заболяване; DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

Препоръки за превенция на контраст-индуцираната нефропатия

Препоръки	Доза	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Пациенти подложени на коронарна ангиография или МДСТ				
Пациентите трябва да бъдат оценени за риск от контраст-индуцирано ОБЗ.		IIa	C	
Пациенти с умерено до тежко ХБЗ				
Препоръчва се хидратация с изотоничен физиологичен серум.d		I	A	384, 385, 397
Препоръчва се употребата на нискоосмоларни или изоосмоларни контрастни средства.	<350 mL или <4 mL/kg или общ обем на контраста/GFR <3.4.	I	A	398–400
Трябва да се обсъди краткотрайна статинова терапия във високи дози.	Розувастатин 40/20mg или аторвастатин 80 mg, или симвастатин 80 mg.	IIa	A	386, 401
Трябва да се предпочита изоосмоларно контрастно вещество пред нискоосмоларно контрастно вещество.		IIa	A	398, 399, 402
Обемът на контрастното вещество трябва да бъде сведен до минимум.		IIa	B	388, 389
При пациенти с много висок риск от CIN или в случаите, когато преди процедурата не може да се извърши профилактична хидратация, може да се предпочете фуросемид със съответна хидратация пред стандартна хидратация.	Първоначална бърза интравенозна инфузия на 250 mL нормален физиологичен серум за 30 min (намалени на 150 mL в случай на ЛК дисфункция), последвана от i.v. болус (0.25–0.5mg/kg) на фуросемид. Скоростта на хидратиращата инфузия трябва да бъде съобразена така, че да замести диурезата на пациента. Когато диурезата е >300 mL/h, пациентът се подлага на коронарната процедура. Съответното заместване с течности трябва да се поддържа по време на процедурата и за 4 часа след лечението.	IIb	A	403, 404
Не е показано приложение на N-ацетилцистеин, вместо стандартна хидратация.		III	A	405
Не се препоръчва инфузия на натриев бикарбонат 0.84%, вместо стандартна хидратация.		III	A	384, 406
Тежко ХБЗ				
Може да се обсъди профилактична хемофилтрация 6 часа преди сложна ПКИ.	Скорост на заместителното вливане на течности е 1000 mL/h без негативна загуба, а хидратацията с физиологичен серум продължава 24 часа след процедурата.	IIb	B	407–409
Профилактичната хемодиализа не се препоръчва като превантивна мярка.		III	B	409, 410

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

^dПо-специално при пациенти с eGFR <40 mL/min/1.73 m².

ОБЗ = остро бъбречно заболяване; CIN = контраст-индуцирана нефропатия (contrast-induced nephropathy); ХБЗ = хронично бъбречно заболяване; GFR = гломерулна филтрация (glomerular filtration rate); ЛК = левокамерна; МДСТ = мултидетекторна компютърна томография (multidetector computer tomography); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

12. Реваскуларизация при пациенти нуждаещи се от клапни интервенции

12.1. Първично показание за клапни интервенции

Като цяло, 40% от пациентите с клапна болест на сърцето имат придружаваща КАБ. Коронарна ангиография се препоръчва при всички пациенти с клапна болест на сърцето изискваща клапна хирургия, с изключение на младите пациенти (мъже <40 години и жени преди менопауза) без рискови

фактори за КАБ или когато рисковете от ангиографията надхвърлят ползите (напр. в случай на аортна дисекция, голяма аортна вегетация пред коронарните остии или оклузивна протезна тромбоза водеща до нестабилно хемодинамично състояние).⁴¹¹ При пациенти подлежащи на аортно клапно протезиране (aortic valve replacement, AVR), които имат също и сигнификантна КАБ, комбинацията от АКБ и аортна клапна хирургия намалява честотата на периперативния миокарден инфаркт, периперативната смъртност, късната смъртност и заболеваемост, в сравнение с пациенти, при които не е проведен едномоментен АКБ.^{412–415} Тази комбинирана операция, обаче, има потенциално повишена смъртност спрямо изолираното AVR.^{11,416–418} В съвременен анализ на голяма

коhorta пациенти, по-високият риск от комбинирана операция, отколкото от изолирано AVR е бил свързан с ефектите от предшестващото исхемично миокардно увреждане и придружаващите заболявания.⁴¹⁹

При пациенти с тежки придружаващи заболявания сърдечният тим може да избере възможността за транскатетърна клапна интервенция. Въпреки че един систематичен преглед на обсервационни проучвания не е показал сигнификантно отражение на КАБ върху смъртността при пациенти подложени на транскатетърна имплантация на аортна клапа (transcatheter aortic valve implantation, TAVI),⁴²⁰ скорошно едноцентрово изследване е установило повишен

риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациенти с напреднала КАБ (SYNTAXscore >22).⁴²¹ Изглежда, че при пациенти подложени на TAVI с КАБ ПКИ не увеличава краткосрочния риск от смърт, миокарден инфаркт или инсулт в сравнение с пациенти подложени на изолирана TAVI; все пак, отражението ѝ върху дългосрочната прогноза не е добре установено.⁴²²⁻⁴²⁵ Подборът на лезиите лекувани с ПКИ се базира обикновено на клиничната картина и ангиографията, тъй като функционалните методи за откриване на исхемия не са валидизирани при пациенти с тежка аортна стеноза.^{422,423,426-428} Понастоящем липсват окончателни данни, дали ПКИ трябва да се проведе като отделна интервен-

Препоръки за комбинираните клапни и коронарни интервенции

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Диагностични процедури			
Коронарна ангиография се препоръчва преди клапна хирургия при пациенти с тежка клапна болест при някои от следните обстоятелства: Анамнеза за КАБ Суспектна миокардна исхемия ЛК систолна дисфункция При мъже над 40 години и жени след менопауза 1 сърдечно-съдов рисков фактор за КАБ.	I	C	-
Коронарна ангиография се препоръчва при оценката на вторичната митрална регургитация	I	C	-
СТ ангиография трябва да се има предвид преди клапна хирургия при пациенти с тежка клапна болест и ниска вероятност за КАБ или при които конвенционалната коронарография е технически неосъществима или носи висок риск.	IIa	C	-
Първична клапна интервенция и коронарна реваскуларизация			
АКБ се препоръчва при пациенти с първично показание за аортна/митрална клапна хирургия и стеснение на диаметъра на голяма епикардна коронарна артерия >70%.	I	C	-
АКБ трябва да се обсъди при пациенти с първично показание за аортна/митрална клапна хирургия и стеснение на диаметъра на голяма епикардна коронарна артерия 50–70%.	IIa	C	-
ПКИ трябва да се обсъди при пациенти с първично показание за TAVI и стеснение на диаметъра на проксимален сегмент на коронарна артерия >70%.	IIa	C	-
ПКИ трябва да се обсъди при пациенти с първично показание за транскатетърна митрална клапна интервенция и стеснение на диаметъра на проксимален сегмент на коронарна артерия >70%.	IIa	C	-
Първична реваскуларизация и некоронарна интервенция			
Митрална клапна хирургия е показана при пациенти, подлежащи на АКБ, с тежка митрална регургитация и LVEF >30%.	I	C	-
Митрална клапна хирургия трябва да се обсъди при пациенти, подлежащи на АКБ, с умерена митрална регургитация с цел подобряване на симптоматиката.	IIa	B	432
Корекция на умерена до тежка митрална регургитация трябва да се обсъди при пациенти с първично показание за АКБ и LVEF 35%.	IIa	B	431
Стрес-тест трябва да се обсъди при пациенти с първично показание за АКБ и умерена митрална регургитация за определяне на степента на исхемията и регургитацията.	IIa	C	-
Аортно клапно протезиране трябва да се обсъди при пациенти с първично показание за АКБ и умерена аортна стеноза (определена като клапна площ 1.0–1.5 cm ² [0.6 cm ² /m ² до 0.9 cm ² /m ² телесна повърхност] или среден аортен градиент 25–40 mmHg при наличие на нормални условия на кръвотока).	IIa	C	-

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

АКБ = аорто-коронарен байпас; КБС = коронарна болест на сърцето; СТ = компютърна томография (computed tomography); ЛК = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция (left ventricular ejection fraction); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация (transcatheter aortic valve implantation).

ция или в рамките на една и съща процедура, а решението може да се вземе на индивидуална основа, в зависимост от водещия клиничен проблем, наличието на бъбречна недостатъчност и сложността на подлежащата КАБ.^{422,424,425,428,429} Публикуваният опит с ПКИ и перкутанна корекция на митралната клапа се свежда понастоящем до съобщения на отделни клинични случаи.

Алтернативното лечение на високорисковите пациенти включва също и „хибридни“ процедури, които съчетават планова хирургия за клапно протезиране и планирана ПКИ за миокардна реваскуларизация. Понастоящем, обаче, данните върху хибридните клапни/ПКИ процедури са силно ограничени и се свеждат до докладване на клинични случаи и малки клинични серии.⁴³⁰ Индивидуалните терапевтични решения за тези комплексни пациенти се формулират най-добре от сърдечен тим.

12.2. Първични показания за коронарна реваскуларизация

Много пациенти с КАБ и понижена ЛК функция имат придружаваща митрална регургитация. Обсервационни данни от изпитването STICH показват, че едновременното извършване на корекция на митралната клапа и АКБ при пациенти с ЛК дисфункция (LVEF \leq 35%) и умерена до тежка митрална регургитация води до по-добра преживяемост отколкото самостоятелният АКБ.⁴³¹ По подобен начин, при пациенти подложени на АКБ при водещ клиничен проблем КАБ, аортната клапа с умерена стеноза трябва да бъде протезирана.⁴¹¹ При пациенти с показания за ПКИ и умерена до тежка клапна болест е необходимо сърдечният тим да вземе индивидуално решение за всеки отделен случай.

13. Придружаваща каротидна/ периферна артериална болест

13.1. Съчетана коронарна и каротидна болест

Честотата на тежката каротидна артериална стеноза нараства с тежестта на КАБ и е индикатор за по-лоша прогноза.⁴³³ Въпреки че връзката между каротидна стеноза и КАБ е очевидна, честотата на сигнификантните каротидни стенози в тази кохорта остава относително ниска. Напротив, до 40% от пациентите подложени на каротидна ендартеректомия (carotid endarterectomy, CEA) имат сигнификантна КАБ и имат полза от предоперативна оценка на сърдечния риск.

13.1.1. Рискови фактори за инсулт свързан с миокардна реваскуларизация

Честотата на инсулта след АКБ варира в зависимост от възрастта, придружаващите заболявания и хирургичната техника. Изпитването FREEDOM, което сравнява ПКИ с АКБ при диабетни пациенти с многоклонова КАБ, показва 30-дневна честота на инсулта 1,8% след АКБ и 0,3% след ПКИ ($P = 0.002$).¹⁷⁵ По същия начин, изпитването SYNTAX съобщава за по-голям риск от инсулт, който намалява при дългосрочно проследяване и престава да бъде сигнификантен след 5 години (АКБ 3,7% vs. ПКИ 2,4%; $P = 0.09$).¹⁷ В мета-анализ на 19 рандомизирани изпитвания с 10 944 пациенти рискът от

инсулт е бил по-малък при пациенти разпределени за ПКИ, отколкото при тези избрани за АКБ след 30 дни и 1 година.¹³¹ Тези данни показват, че АКБ е свързан с по-голям перипроцедурен риск от инсулт, но дългосрочният риск от мозъчно-съдови събития персистира и при двата вида лечение.¹⁷ Най-честата причина за свързан с АКБ инсулт е емболизация на атеротромбозен материал от възходящата аорта, по-специално по време на канюлирането на аортата. Рискът от перипроцедурен инсулт след АКБ при пациенти с каротидна стеноза е свързан с тежестта на стенозата, но дори още повече с анамнезата за инсулт или преходна исхемична атака (transient ischaemic attack, TIA) (в последните 6 месеца).⁴³⁴ Липсват достатъчно доказателства, че КАБ е значима причина за периперативен инсулт.⁴³⁵ Разпространението на атеросклеротичната болест в интрацеребрални и екстрацеребрални територии, рентгенологичната демонстрация на предшестваш инсулт и аортната атероматозна болест са най-важните фактори за предсказване на повишен риск от периперативен инсулт.⁴³⁵

Въпреки че симптомната каротидна артериална стеноза е свързана с по-голям риск от инсулт, 50% от пациентите получаващи инсулт след АКБ нямат сигнификантна каротидна стеноза и 60% от териториалните инфаркти при СТ скен/аутопсия не могат да се припишат единствено на каротидна болест. Нещо повече, само около 40% от инсултите след АКБ се идентифицират през първия следоперативен ден, докато 60% от инсултите настъпват след неусложнено възстановяване от анестезия. В скорошно проучване включващо 45 432 пациенти подложени на АКБ, 1,6% са получили инсулт, а рисковите фактори за всички инсулти са възраст, малка телесна площ, спешна хирургия, предшестваш инсулт, предоперативно предсърдно мъждене (atrial fibrillation, AF) и on-pump АКБ с хипотермичен циркулаторен арест. При интаоперативни инсулти, допълнителни рискови фактори са били периферна и каротидна артериална болест, предшестваща сърдечна хирургия, по-лошо клинично състояние, ЛК дисфункция, стеноза на лявата циркумфлексна артерия (left circumflex, LCx) $>70\%$ и on-pump АКБ на спряно сърце или с хипотермичен циркулаторен арест.⁴³⁶

Въпреки че рискът от инсулт е нисък при пациенти с каротидна артериална болест подложени на ПКИ, ОКС, сърдечната недостатъчност и разпространената атеросклероза са независими рискови фактори за това неблагоприятно събитие. В голям регистър с 348 092 пациенти с ПКИ, честотата на инсулта и TIA са достигнали само 0,11% и не са се различавали при използването на трансфеморален или радиален достъп.⁴³⁷

13.1.2. Превантивни мерки за намаляване на риска от инсулт след аорто-коронарен байпас

Съществуването на тежка бифуркационна каротидна болест може наложи едноетапна каротидна реваскуларизация в избрани случаи. Счита се, че идентификацията на атеросклеротична променена аорта е важна стъпка за намаляване на риска от инсулт след АКБ. Предоперативният СТ скен или интраоперативното ултразвуково епиаортно скениране – за предпочитане пред палпацията на аортата – могат да доведат до модификация на оперативното лечение, която да намали риска от инсулт свързан с АКБ.^{438,439} Данните за въздействието на off-pump АКБ върху честотата на инсулта са противоречиви.⁴⁴⁰ Скорошно рандомизирано изпитване не показва разлика в честотата на инсулта между off-pump АКБ

и on-pump АКБ след 30 дни.⁴⁴¹ Проучвания използват техника на „минимално докосване“ (‘minimal touch’ technique) на аортата съобщават, обаче, за по-нисък риск от инсулт и MACCE при off-pump АКБ.^{442,443}

Периоперативната медикаментозна терапия играе фундаментална роля за превенция на неврологичните усложнения след АКБ. Статините в комбинация с бета-блокери са показали протективен ефект върху риска от инсулт след АКБ.⁴⁴⁴

Скрининг за каротидна болест преди АКБ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
При пациенти, подлежащи на АКБ, се препоръчва Доплер ултразвук, ако има анамнеза за инсулт/ТИА или каротиден шум.	I	C	
Доплер ултразвук трябва да се обсъди при пациенти с многоклонова КАБ, ПАБ или >70-годишна възраст.	IIa	C	
MRI, CT или дигитална субтракционна ангиография може да се обсъди при ултразвукови данни за каротидна стеноза >70% и планирана миокардна реваскуларизация	IIb	C	
Скрининг за каротидна стеноза не е показан при пациенти с нестабилна КАБ, налагаща спешен АКБ, без скоросен инсулт/ТИА.	III	B	433

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. АКБ = аорто-коронарен байпас; КАБ = коронарна артериална болест; CT = компютърна томография (computed tomography); MRI = ядрено-магнитен резонанс (magnetic resonance imaging); ПАБ = периферна артериална болест; ТИА = (преходна исхемична атака (transient ischaemic attack)).

13.1.3. Каротидна реваскуларизация при пациенти с планирана миокардна реваскуларизация

При пациенти с предшестващи ТИА или инсулт и наличие на каротидна артериална стеноза (50 – 99% при мъже; 70 – 99% при жени) извършената от опитен екип CEA може да намали риска от периоперативен инсулт или смърт.⁴³⁴ Напротив, при пациенти с безсимптомна едностранна каротидна стеноза трябва да се извърши самостоятелна миокардна реваскуларизация, поради малката редуция на риска от инсулт и смърт, които се постигат с едноетапна каротидна реваскуларизация (1% годишно).⁴³⁴ Каротидна реваскуларизация може да се обсъди при безсимптомни мъже с двустранна тежка каротидна стеноза или контралатерална оклузия, при следните условия: сигурно документиран 30-дневен риск от инсулт или смърт <3% при очаквана преживяемост >5 години. При жени с безсимптомна каротидна болест или пациенти с очаквана преживяемост <5 години, ползата от каротидна реваскуларизация остава неясна.⁴³⁴ В отсъствие на твърди доказателства, че етапно или синхронно направените CEA или каротидно стентирание (carotid artery stenting, CAS) са полезни при пациенти подложени на АКБ, пациентите трябва да бъдат оценявани на индивидуална основа от мултидисциплинарен тим включващ невролог. Тази стратегия е валидна и при пациенти планирани за ПКИ. Стратегията за съчетаване на ПКИ с CAS в рамките на една и съща планова процедура не се препоръчва рутинно, освен в редките случаи на едновременно наличие на остър катотиден и остър коронарен синдром.

Каротидна реваскуларизация при пациенти, планирани за АКБ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
CEA или CAS трябва да се извърши от екип постигащ следната 30-дневна комбинирана честота на инсулт/ТИА: <3% при пациенти без предшестваща неврологична симптоматика <6% при пациенти с предшестваща неврологична симптоматика.	I	A	434
Препоръчва се индивидуализация на показанията за каротидна реваскуларизация след обсъждане в интердисциплинарен тим включващ невролог.	I	C	
Срочността на процедурите (синхронна или етапна) трябва да се определи според местната експертиза и клиничната картина, при което първа се коригира по-симптомната територия.	IIa	C	
При пациенти с анамнеза за ТИА/инсулти преди <6-месеца			
Каротидна реваскуларизация е показана при каротидна стеноза 70–99%.	I	C	
Каротидна реваскуларизация може да се обсъди при каротидна стеноза 50–69%, в зависимост от специфични индивидуални фактори на пациента и клиничната картина.	IIb	C	
При пациенти без предшестваща ТИА/инсулт през последните 6 месеца			
Каротидна реваскуларизация може да се обсъди при мъже с двустранна каротидна стеноза 70–99% или 70–99% каротидна стеноза и контралатерална каротидна оклузия.	IIb	C	
Каротидна реваскуларизация може да се обсъди при мъже с каротидна стеноза 70–99% и ипсилатерално предшестващ тих церебрален инфаркт..	IIb	C	

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници. АКБ = аорто-коронарен байпас; CAS = каротидно стентирание (carotid artery stenting); CEA = каротидна ендартеректомия (carotid endarterectomy); ТИА = преходна исхемична атака (transient ischaemic attack). Терминът каротидна артериална стеноза означава стеноза на екстракраниалната част на вътрешната сънна артерия, а степента на стенозата е съгласно критериите на NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial).⁴⁵¹

13.1.4. Тип реваскуларизация при пациенти със съчетана каротидна и коронарна болест

Малко пациенти планирани за АКБ се нуждаят от синхронна или етапна каротидна реваскуларизация.⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁸ В отсъствие на рандомизирани изпитвания сравняващи терапевтични стратегии при пациенти със съчетана КАБ и каротидна болест изборът на каротидна реваскуларизация (CEA vs. CAS) трябва да се базира върху придружаващите заболявания на пациента, анатомията на супра-аортните съдове, степента на спешност на АКБ и местната експертиза.⁴⁴⁹ Опитът на оператора влияе на резултатите от приложението на каротидна реваскуларизация и дори още повече при CAS; висока е смъртността при пациенти лекувани от оператори с малък обем интервенции или в ранна фаза на подготвящата си.⁴⁵⁰ Ако CAS се направи преди плановата АКБ, нуждата от двойна антитромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy, DAPT) обикновено забавя сърдечната операция с 4–5 седмици.^{451,452}

Тип реваскуларизация на каротидната артерия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Изборът на типа каротидна реваскуларизация (CEA vs. CAS) при пациенти, подлежащи на АКБ, трябва да се базира на придружаващите заболявания на пациента, анатомията на супра-аортните съдове, спешността на АКБ и местната експертиза.	IIa	B	446, 447, 449, 453
ASA се препоръчва непосредствено преди и след каротидна реваскуларизация	I	A	454
Двойна антитромбоцитна терапия с ASA и клопидогрел се препоръчва при пациенти, подложени на CAS, за минимален срок от 1 месец.	I	B	455, 456
CAS трябва да се обсъди при пациенти с: <ul style="list-style-type: none"> • Пострадиационна или постоперативна стеноза • Затлъстяване, неподходяща (hostile) шия, трахеостомия, ларингеална парализа • Стеноза на различни каротидни нива или в горната част на вътрешната сънна артерия • Тежки придружаващи заболявания, правещи CEA противопоказана. 	IIa	C	

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници.
ASA = ацетилсалицилова киселина; АКБ = аорто-коронарен байпас; CAS = каротидно стентиране (carotid artery stenting); CEA = каротидна ендартеректомия (carotid endarterectomy).

13.2. Съчетана коронарна и периферна съдова болест

Периферната артериална болест (peripheral artery disease, PAD) е важен предиктор на неблагоприятен изход след миокардна реваскуларизация и предвещава лош дългосрочен клиничен изход.^{457,458} Пациенти с клинични данни за PAD са с повишен риск от процедурни усложнения след ПКИ или след АКБ. При сравняване на клиничния изход от АКБ vs. ПКИ при пациенти с PAD и многоклонова болест, АКБ е свързан с тенденция към по-добра преживяемост. Коригирани за риск данни от регистри показват, че пациенти с многоклонова болест и PAD подложени на АКБ имат по-добра 3-годишна преживяемост от съпоставими пациенти подложени на ПКИ, въпреки по-високата болнична смъртност. В случай на АКБ хирурзите трябва да избягват вземането на вени от тези долни крайници, които имат значими клинични прояви на PAD; все пак, предвид отсъствието на солидни данни за тази популация, двата основни метода на миокардна реваскуларизация при пациенти с PAD най-вероятно се допълват взаимно, както и при другите пациенти с КАБ.

Несърдечна съдова хирургия при пациенти с придружаваща коронарна артериална болест

Пациенти планирани за несърдечна съдова хирургия са с по-висок риск от сърдечно-съдови усложнения и смърт, поради висока честота на подлежаща клинично проявена или безсимптомна КАБ.^{451,459} Резултатите от най-голямото РКИ показват, че при 510 пациенти рандомизирани да получат профилактична миокардна реваскуларизация (с ПКИ или АКБ) или изолирана медикаментозна терапия преди голяма съдова операция не са наблюдавани предимства по отношение на честотата на периоперативния миокарден инфаркт и ранната или дългосрочната смъртност.⁴⁶⁰ Пациентите включени в това проучване са имали запазена ЛК функция и стабилна КАБ (СКАБ). Едно РКИ с 208 пациенти с умерен или висок сърдечен риск планирани за голяма съдова операция публикува подобни резултати: пациентите получили системна предоперативна коронарна ангиография и реваскуларизация са имали сходен вътреболничен клиничен изход, но по-редки сърдечно-съдови събития след 4 години, отколкото тези със селективна стратегия.⁴⁶¹ В заключение, избрани високорискови пациенти могат да имат полза от етапна или едновременно миокардна реваскуларизация, като вариантите са от едноетапен хирургичен подход до комбинирана ПКИ и периферна ендоваскуларна корекция или хибридни процедури.

РКИ включващи високорискови пациенти, кохортни проучвания и мета-анализи, дават последователни данни за по-ниска сърдечна смъртност и честота на миокардния инфаркт при пациенти подложени на високорискови несърдечни съдови операции или ендоваскуларни процедури, ако се приложи медикаментозно лечение, включително статини.⁴⁵⁸ В заключение, периоперативните сърдечно-съдови усложнения са чести при пациенти с PAD и придружаваща КАБ и водят до значима смъртност след несърдечна съдова хирургия. За идентифициране и свеждане до минимум на непосредствения и бъдещия риск всички пациенти трябва да бъдат подложени на предоперативен скрининг със специален акцент върху доказаната КАБ, рисковите фактори за КАБ и функционалния капацитет.^{451,462}

14. Повторна реваскуларизация и хибридни процедури

14.1. Ранна недостатъчност на графтовете

Ранна недостатъчност на графтовете след АКБ се съобщава при $\leq 12\%$ от графтовете (лява IMA 7%; венозни графтове 8%) с интраоперативен ангиографски контрол,⁴⁶³ но само малка част от тях, около 3%, са клинично проявени.⁴⁶⁴ Графтната недостатъчност може да се дължи на дефекти на кондюита, погрешна техника на аностомозиране, лош отток (run-off) на нативния съд или конкурентен кръвоток в нативния съд. При клинична значимост, острата недостатъчност на графта може да доведе до миокарден инфаркт със съответно повишена смъртност и честота на големите сърдечни събития. Суспекция за недостатъчност на графтове трябва да възникне при ЕКГ-данни за исхемия, камерни аритмии, значително

покачване на биомаркерите, новопоявили се нарушения в кинетиката на сърдечната стена или хемодинамична нестабилност.⁴⁶⁵ Поради ниската специфичност на ЕКГ-промените и ехокардиографските нарушения в кинетиката на сърдечната стена в следперативния период и закъснението в позитивирането на биомаркерите, вземането на решение за ангиографско изследване зависи от внимателната преценка на всички клинични данни.

С цел установяване на причината и подпомагане на решението за съответно лечение се препоръчва периперативна ангиография.^{463,465,466} При симптомни пациенти, ранна недостатъчност на графтовете се идентифицира като причина за исхемията в около 82% от случаите.⁴⁶⁷ При ранна следоперативна недостатъчност на графтовете спешната ПКИ може да ограничи големината на миокардния инфаркт в сравнение с повторната хирургия.⁴⁶⁷ Цел на ПКИ е нативната артерия или IMA-графтът, докато остро оклудирани венозни графтове (saphenous vein graft, SVG) и анастомозите трябва да се избягват, поради опасност от емболизация или перфорация. Реоперацията трябва да се предпочита, ако анатомията е неподходяща за ПКИ или ако са запушени няколко важни графтове. В тази група пациенти съобщаваната ранна смъртност е от порядъка на 9 – 15%, без разлика между двете реваскуларизационни стратегии.⁴⁶⁷ При безсимптомни пациенти повторна реваскуларизация трябва да се обмисли, ако артерията е с подходящ калибър и кръвоснабдява голяма територия от миокарда. Оптималната терапевтична стратегия при пациенти с остра недостатъчност на графта трябва да се реши с *ad hoc* консултация между сърдечно-съдов хирург и интервенционален кардиолог, въз основа на клиничното състояние на пациента и големината на застрашения миокард.

Поведение при пациенти със съчетание на КАБ и ПАБ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
При пациенти с ОКС се препоръчва отлагане на съдовата операция и първо да се лекува КАБ, освен когато съдовата хирургия не подлежи на отлагане, поради животозастрашаващо или застрашаващо крайника състояние.	I	C	
Изборът между АКБ и ПКИ трябва да следва общите препоръки за реваскуларизация, вземащи предвид характеристиките на КАБ, придружаващите заболявания и клиничната картина.	I	C	
Профилактична миокардна реваскуларизация преди високорискова съдова операция може да се обсъди при стабилни пациенти, ако имат персистиращи признаци на обширна исхемия или висок сърдечен риск. ^d	IIb	B	461, 462

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници.

^dВисок сърдечен риск (съобщеният риск е $>5\%$): 1) аортна и друга съдова операция; 2) периферно-съдова хирургия.⁴⁶²

ОКС = остър коронарен синдром; АКБ = аорто-коронарен байпас; КАБ = коронарна артериална болест; ПАД = периферна артериална болест; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

14.2. Напредване на болестта и късна недостатъчност на графтовете

Исхемията след АКБ може да се дължи на прогресиране на болестта в нативните съдове или болест на байпас-графтовете (таблица 9). Повторна реваскуларизация при тези пациенти е показана при наличие на значима симптоматика, въпреки медикаментозното лечение и при безсимптомни пациенти с обективни данни за миокардна исхемия ($>10\%$ от ЛК).^{54,143} Преживяемостта на пациенти с работеща лява IMA към LAD и исхемия в територията на дясната и циркумфлексната артерия изглежда не се променя с механична реваскуларизация сравнение с изолирана медикаментозна терапия.⁴⁶⁸

Таблица 9: Проходимост на графтовете след АКБ

Графт	Проходимост след 1 година	Проходимост след 4-5 години	Проходимост след ≥ 10 години	Източници
Венозен графт	75–95%	65–85%	32–71%	473–477
Радиална артерия	92–96%	90%	63–83%	473,474,478–480
Лява IMA	$>95\%$	90–95%	88–95%	475,480
Дясна IMA	$>95\%$	$>90\%$	65–90%	475

АКБ = аорто-коронарен байпас; IMA = вътрешна артерия мамария (internal mammary artery).

Повторен (re-do) аорто-коронарен байпас или перкутанна коронарна интервенция

Перкутанната коронарна интервенция при пациенти с предшестващ АКБ има по-лош отдалечен резултат, отколкото при пациенти без предшестващ АКБ. Ре-АКБ има два до 4 пъти по-висока смъртност, отколкото първия АКБ.^{477,478} Данните сравняващи ефикасността на ПКИ vs. ре-АКБ при пациенти с предшестващ АКБ са ограничени. В РКИ и регистъра AWESOME (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation) общата вътреболнична смъртност е била по-висока при ре-АКБ, отколкото при ПКИ.^{151,479} По-скорошни обсервационни данни показват подобни дългосрочни резултати при пациенти лекувани с ре-АКБ или ПКИ при по-висока честота на реваскуларизациите в групата с ПКИ.^{479,480} Предвид по-високия риск от оперативна смъртност с ре-АКБ и сходните дългосрочни резултати, ПКИ е предпочитаната реваскуларизационна стратегия при пациенти с работеща лява артерия мамария (left internal mammary artery, LIMA) и подходяща анатомия. АКБ се предпочита при пациенти с обширна болестна промяна или оклузия на байпас-графтовете, понижена систолна ЛК функция, няколко тотални оклузии на нативни артерии и отсъствие на работещи артериални графтове. IMA е предпочитан кондюит за реваскуларизация при ре-АКБ.⁴⁸¹

Перкутанната коронарна интервенция през байрасиранни нативни артерии трябва да бъде предпочитан подход, при условие че нативният съд не е хронично оклудирани. Перкутанна коронарна интервенция за хронична тотална оклузия (chronic total occlusion, CTO) вероятно е показана при исхемична симптоматика с данни за значима исхемия и витален миокард в снабдяваната територия. Ако ПКИ на нативния съд е неуспешна, като възможност остава ПКИ на болестно променения SVG.

Перкутанна коронарна интервенция на лезии на венозни графтове (SVGs)

Перкутанната коронарна интервенция на SVGs е свързана с повишен риск от дистална коронарна емболизация, която води до перипроцедурен миокарден инфаркт.⁴⁸² Перкутанната коронарна интервенция на de-novo стеноза на SVG се счита за високорискова интервенция, тъй като атеромът на SVG е трошлив и с по-висока склонност към дистална емболизация. Обединен анализ на пет РКИ съобщава, че GP IIb/IIIa инхибиторите са по-малко ефективни при интервенции на SVGs, отколкото на нативни съдове.⁴⁸³ Оценени са няколко различни подходи за предотвратяване на дистална емболизация на раздробени остатъци от атерома, включително дистална оклузия/аспирация, проксимална оклузия, изсмукване, филтърни устройства или стентове покрити с мрежичка.⁴⁸⁴ За разлика от оклудиращите устройства, дисталната протекция с помощта на филтри има предимството, че запазва антеградната перфузия и възможността за инжектиране на контраст. Комбинирани данни, най-вече от сравнителни проучвания между различни устройства използващи сурогатни крайни критерии, подкрепят използването на дистална емболопротекция при ПКИ на SVG.^{485,486} В едно РКИ сравняващо различни устройства за дистална протекция при ПКИ на SVG единствен независим предиктор на 30-дневните MACE е бил обемът на плаката, а не вида на използваното протектиращо устройство.⁴⁸⁷ Опитът с други устройства използвани при ПКИ на SVG, като покрити с мрежичка стентове, е ограничен.⁴⁸⁸

Имплантицията на DES в лезии на SVG е свързана с по-нисък риск от повторна реваскуларизация, отколкото BMS.⁴⁸⁹⁻⁴⁹⁷ В регистър SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) на 3063 процедури с 4576 стента – включително BMS и DES в лезии на SVG – смъртността е била по-ниска при пациенти, които са получили DES.⁴⁸⁹ В рандомизираното изпитване ISAR-CABG (Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts), обаче, не се наблюдава разлика в смъртността, миокардния инфаркт или стент-тромбозата.⁴⁹⁵

Дългосрочните резултати (до 7 години след процедурата) с DES от по-старо поколение при лезии на SVG са задоволителни, без допълнителен риск от стент-тромбоза и запазване на по-ниска честота на рестенозата, отколкото с BMS.^{494,496} В сравнение с ПКИ на нативните коронарни съдове, пациентите подложени на ПКИ на SVGs имат по-неблагоприятен дългосрочен клиничен изход.⁴⁹⁸

14.3. Неуспешна перкутанна коронарна интервенция

Повечето свързани с ПКИ усложнения (включително дисекация, съдова оклузия, интракоронарна тромбоза и коронарна перфорация) се лукуват успешно в катетеризационната лаборатория;^{499,500} следователно, при тези процедури не е необходима хирургична готовност (stand-by) на място. Нуждата от спешна хирургия за справяне със свързаните с ПКИ усложнения не е обичайна и се налага само при пациенти с големи усложнения, които не могат да се овладеят с перкутани методи.^{499,500} Те се свеждат главно до пациенти с голям еволюиращ миокарден инфаркт, поради ятрогенна съдова оклузия, която не може да се овладее перкутанно, и до тези с ятрогенна сърдечна тампонада с неуспешна перикардиоцентеза или рекурентна тампонада.^{499,500} Когато е налице тежка хемодинамична нестабилност, преди операцията може да е необходима IABP или механична циркулаторна подкрепа.

14.4. Повторна перкутанна коронарна интервенция

Рецидивирването на симптоматиката или исхемията след ПКИ е резултат от рестеноза, непълна начална реваскуларизация или прогресиране на болестта. Рядко пациентите могат да имат нужда от повторна ПКИ, поради късна или много късна стент-тромбоза.

Рестеноза

Рестенозата придружена от ангина или исхемия трябва да бъде лекувана с повторна реваскуларизация, а ПКИ остава стратегия на избор при тези пациенти, ако е технически изпълнима. Първоначално при тези случаи често се е прилагала балонна ангиопластика с добри непосредствени резултати, но честотата на рецидивите е била висока.^{501,502} Голите метални стентове дават по-добри ранни резултати, но имат късни неблагоприятни последствия и поради това са били показани при пациенти със субоптимален начален резултат след балонна ангиопластика и при артерии с голям калибър.^{501,502} Аблационните методи (включително ротационна атеректомия и лазер) не успяха да подобрят резултатите при тези пациенти. Въпреки че брахитерапията беше ефективна при инстенст рестеноза, тя никога не придоби широка употреба, най-вече поради логистични причини. Понастоящем, при

пациенти с рестеноза на BMS или DES се препоръчва имплантация на DES. В тези случаи, резултатите от DES превъзхождат тези, получени с балонна ангиопластика, имплантация на BMS или брахитерапия.⁵⁰¹⁻⁵⁰⁵ Покритите с лекарство балони са също ефективни при тези пациенти и са особено атрактивни, когато в съда има вече повече от два слоя стентове. Покритите с лекарство балони превъзхождат балонната ангиопластика и дават резултати, подобни на тези със по-старо поколение DES при пациенти с инстен рестеноза на BMS или DES.⁵⁰⁶⁻⁵¹² Приложението на интракоронарна визуализация може да даде информация за подлежащите механизми на инстен рестеноза. Наличието на недоекспандиран стент трябва, ако е изпълнимо, да бъде коригирано по време на повторната процедура. При пациенти с рекурентни епизоди на дифузна инстен рестеноза – и при тези с придружаваща многоклонова болест, особено при наличие на други комплексни лезии, като хронична тотална оклузия – трябва да се обсъди АКБ, преди да се пристъпи към нов опит за ПКИ.

Напредване на болестта

До 50% от реинтервенциите се правят при пациенти със симптомна прогресия на болестта след ПКИ.^{513,514} Те трябва да се лекуват по критерии, подобни на тези при пациентите без предшестваща реваскуларизация, ако ангиографските и функционалните резултати от предишната интервенция са удовлетворителни. Перкутанната коронарна интервенция е отлично лечение при тези пациенти, но местата на проходимите предишни стентове трябва да се идентифицират внимателно, тъй като те могат понякога да усложнят реинтервенциите в същия съд. При тази популация трябва по-често да се прилагат превантивни фармакологични стратегии.

Стент-тромбоза

Въпреки че стент-тромбозата е много рядка, тя може да има катастрофални последствия. Стент-тромбозата на-често се представя като голям миокарден инфаркт и пациентите трябва да бъдат подложени на спешна първична ПКИ.⁵¹⁵ Поради редкостта на това усложнение, интервенционалната стратегия на избор остава нерешена, но употребата на тромбаспирация и интракоронарни IIb/IIIa тромбоцитни инхибитори се препоръчва често. Необходима е агресивната балонна дилатация с високо налягане за коригиране на свързаните със стента подлежащи предразполагащи механични проблеми.⁵¹⁶ При тези предизвикателни условия се прилагат диагностични методи за коригиране на механичните недостатъци и оптимизиране на финалните резултати.^{516,517} Оптичната кохерентна томография (optical coherence tomography, OCT) осигурява по-добра резолюция на прилежащото поле от вътресъдовия ултразвуков образ (intravascular ultrasound, IVUS) и позволява да се идентифицира червеният тромб, но сянката на тромба може да попречи на визуализацията на подлежащите структури.⁵¹⁶ Някои пациенти с много късна стент-тромбоза всъщност са развили неоатеросклероза като подлежащ патологичен субстрат и това може да се установи чрез интракоронарно изобразяване.⁵¹⁶ Въпреки че значението на повторното стентирание при пациенти със стент-тромбоза е обект на спорове и то трябва да се избягва, ако с балонна дилатация се получат удовлетворителни резултати, за оптимизиране на финалните резултати може да се наложи имплантация на нов стент с цел покриване на дисекациите на ръба на стента и прилежащите лезии.⁵¹⁷ Откриването и коригирането на всяка предразполагаща тромбогенна причина остава важно по време на тези интервенции.⁵¹⁶

Достатъчното инхибиране на тромбоцитната агрегация има голямо значение за свеждане до минимум на риска от стент-тромбоза, както и на рецидивирането ѝ. По тази причина, при пациенти със стент-тромбоза трябва да се обърне специално внимание на избора на най-подходящ P2Y₁₂ инхибитор, а чрез подробно информирание на пациента трябва да се подчертае важността на спазването на лечението. Няма доказателства, че функционалните тромбоцитни тестове са ефективни в процеса на вземане на решение по отношение на вида P2Y₁₂ инхибитор при тези специфични условия. Тъй като прасугрел и тикагрелор намаляват риска от първична стент-тромбоза,^{341,518} те трябва да се предпочитат пред клопидогрел, ако са клинично показани. Продължителността на лечението трябва да бъде най-малко 12 месеца след остро събитие и потенциално по-дълго при добра поносимост. В случаите, когато тези нови средства не са налични или са противопоказани, може би е разумно дозата на клопидогрел да се удвои.⁵¹⁹

14.5. Хибридни процедури

Хибридната миокардна реваскуларизация е планирана интервенция, съчетаваща сърдечната хирургия с катетърна интервенция, извършени в предварително определен срок.⁵²⁰⁻⁵²³ Процедурите могат да бъдат извършени последователно в хибридна операционна зала или на различни етапи в конвенционална операционна зала и катетеризационна лаборатория. Решаващо за тези пациенти е обсъждането от сърдечен тим и изграждането на план за комбинирана стратегия. Хибридните процедури, включващи IMA към LAD и ПКИ на други територии, изглеждат логични, когато не е възможна ПКИ на LAD или има малка вероятността за добър дългосрочен резултат, или когато извършването на пълна реваскуларизация с АКБ е свързано с повишен хирургичен риск.^{520,521} Въпреки че в повечето центрове броят на хибридните процедури е относително малък, те трябва да се имат предвид при съответните клинични показания. Вариантите са следните:

- (1) Избрани пациенти с едноклонова болест на LAD или многоклонова болест, но при неподходящи за хирургия съдове, с изключение на територията на LAD, при които може да се извърши минимално инвазивен директен аорто-коронарен байпас (minimally invasive direct coronary artery bypass grafting, MIDCAB) на LAD с помощта на LIMA. Останалите лезии се лекуват след това с ПКИ.
- (2) Пациенти, които са имали предшестваш АКБ, а сега се нуждаят от клапна хирургия и които имат поне един важен работещ графт (т.е. IMA към LAD) и един или два оклудирани графта към нативни съдове подходящи за ПКИ.
- (3) Комбинация от реваскуларизация и клапна операция без стернотомия (напр. ПКИ и минимално инвазивна корекция на митралната клапа или ПКИ и транспикална имплантация на аортна клапа).

Допълнително, някои пациенти с комплексна многоклонова болест, представляващи се със STEMI, първоначално се нуждаят от първична ПКИ на виновната артерия, но след това могат да имат нужда от хирургична пълна реваскуларизация. Подобна ситуация възниква, когато пациенти със съчетание на клапна болест и КАБ се нуждаят от спешна реваскуларизация с ПКИ. И накрая, когато в операционната се установи тежко калцирана аорта, хирургът може да предпочете да не прави пълна реваскуларизация и да предложи отложена ПКИ.

Повторна ревакуларизация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Ранна постоперативна исхемия и недостатъчност на графтовете			
Коронарна ангиография се препоръчва при пациенти с: <ul style="list-style-type: none"> Симптоми на исхемия и/или патологични биомаркери за периперативен миокарден инфаркт Исхемични ЕКГ промени, показващи голяма зона в риск Нови сигнификантни нарушения в кинетиката на сърдечната стена Хемодинамична нестабилност. 	I	C	
Препоръчва се вземане на решение за ре-АКБ или ПКИ чрез ad hoc консултация в сърдечния тим и на базата на изпълнимостта на ревакуларизацията, застрашената зона, придружаващите заболявания и клиничния статус.	I	C	
ПКИ трябва да се обсъди вместо реоперация при пациенти с ранна исхемия след АКБ, ако е технически възможна	IIa	C	
Ако се извършва ПКИ, трябва да се има предвид по-скоро ревакуларизация на нативните съдове или IMA-графта, отколкото на оклудирани или силно дегенерирани SVGs.	IIa	C	
Прогресия на болестта и късна недостатъчност на графтовете			
Повторна ревакуларизация е показана при пациенти с тежка симптоматика или обширна зона на исхемия, въпреки медикаментозното лечение, ако е технически изпълнима.	I	B	54, 143
ПКИ трябва да се счита за първи избор, ако е технически изпълнима, пред ре-АКБ.	IIa	C	
ПКИ на байпасираната нативна артерия трябва да бъде предпочитаният подход, ако е технически възможна	IIa	C	
IMA, ако е налична, е кондюит на избор за ре-АКБ.	I	B	481
Ре-АКБ трябва да се обсъди при пациенти без проходим IMA-графт към LAD.	IIa	B	481
Ре-АКБ може да се обсъжда при пациенти с лезии и анатомия неподходящи за ревакуларизация с ПКИ.	IIb	C	
ПКИ може да се обсъжда при пациенти с проходим IMA-графт, ако е технически изпълнима.	IIb	C	
DES се препоръчват при ПКИ на SVGs.	I	A	489–495
Устройства за дистална протекция се препоръчват при ПКИ на лезии на SVG, ако е технически изпълнимо.	I	B	484, 485
Рестеноза			
Повторна ПКИ се препоръчва, ако е технически изпълнима.	I	C	
DES се препоръчват за лечение на инстенг рестеноза (в BMS или DES).	I	A	501, 502, 508, 511, 524
Покрити с медикамент балони се препоръчват за лечение на инстенг рестеноза (на BMS или DES).	I	A	507–511, 524
IVUS и/или OCT трябва да се има предвид за откриване на свързани със стента механични проблеми.	IIa	C	
Стент-тромбоза			
Спешна ПКИ се препоръчва за възстановяване на проходимостта на стента и съда, и на миокардната реперфузия.	I	C	
DAPT с употреба на мощни P2Y12 инхибитори (прасугрел или тикагрелор) се препоръчва пред прасугрел	I	C	
Трябва да се обсъди допълнителна тромбаспирация и дилатация под високо налягане.	IIa	C	
IVUS и/или OCT трябва да се обсъди за откриване на свързани със стента механични проблеми.	IIa	C	
Хибридни процедури			
Хибридна процедура, дефинирана като последователна или комбинирана хирургична или перкутанна ревакуларизация, може да се обсъди при специфични групи пациенти в центрове с опит.	IIb	C	

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

BMS = гол метален стент (bare-metal stent); АКБ = аорто-коронарен байпас; CTO = хронична тотална оклузия (chronic total occlusion); DAPT = двойна анти-тромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy); DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); ЕКГ = електрокардиограма; IMA = вътрешна артерия мамария (internal mammary artery); LAD = лява предна десцендентна артерия (left anterior descending artery); IVUS = вътресъдов ултразвук (intravascular ultrasound); LV = левокамерна (left ventricular); OCT = оптична кохерентна томография (optical coherence tomography); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; SVG = венозен вена сафена графт (saphenous vein graft).

15. Аритмии

15.1. Камерни аритмии

15.1.1. Реваскуларизация за превенция на внезапната сърдечна смърт при пациенти със стабилна коронарна артериална болест и понижена левокамерна функция

Реваскуларизацията играе важна роля за намаляване на честотата на камерните аритмии при нормална и леко понижена ЛК функция (проучване CASS,⁵²⁵ European Coronary Surgery Study).¹⁰⁹ Така, реваскуларизацията понижава сигнификантно риска от внезапна сърдечна смърт при пациенти с КАБ и LVEF <35% [SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)].⁵²⁶ Също така, симултанната имплантация на ICD по време на АКБ не е подобрила преживяемостта при пациенти с понижена ЛК функция (CABG Patch).⁵²⁷ Обратно, повишен коригиран риск от камерна тахикардия (ventricular tachycardia, VT) или камерно мъждене (ventricular fibrillation, VF), съответно 5% или 8%, се наблюдава с всяко 1-годишно нарастване на времето изминало от реваскуларизацията, независимо от метода на реваскуларизация, което е потенциално свързано с постепенното прогресиране на КАБ [MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy)].⁵²⁸ Индиректни данни за протективен ефект на коронарната реваскуларизация по отношение на внезапната сърдечна смърт дава един ретроспективен анализ на резултатите в проучванията MADIT II (Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial II) и SCD-HEFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), където се прави имплантация на ICD за първична профилактика на внезапната сърдечна смърт при пациенти с КАБ и изтласкваща фракция, съответно <30 – 35%. В тези проучвания имплантацията на ICD не е намалила честотата на внезапната сърдечна смърт, ако реваскуларизацията е направена в рамките на 6 месеца (MADIT II)⁶⁰⁸ или 2 години (SCD-HEFT)⁵²⁹ преди имплантацията на ICD. И накрая, изпитването STICH, което изследва ефекта от реваскуларизацията (АКБ) при пациенти с понижена ЛК функция (<35%), разкрива несигнификантна тенденция към по-ниска обща смъртност в групата с АКБ, но сигнификантна полза по отношение на сърдечно-съдовите крайни показатели (напр. смърт по сърдечни причини, включително внезапна смърт).¹¹² Поради протективния ефект на реваскуларизацията върху камерните аритмии, пациентите с исхемична ЛК дисфункция (LVEF <35%), които се предвиждат за първична превантивна имплантация на ICD, трябва да бъдат оценени за остатъчна исхемия и за потенциални показания за реваскуларизация.

Тъй като в проучването SOLVD реваскуларизацията с АКБ е довела до 46% редукция на риска от внезапна сърдечна смърт и предвид ниския двугодишен риск от внезапна сърдечна смърт след реваскуларизация в MADIT-II, при пациенти с КАБ и LVEF <35%, трябва да се обмисли етапна оценка на ЛК функция до 6 месеца след реваскуларизацията, преди да се предприеме първична превантивна имплантация на ICD. Основанията за това се базираят на наблюденията, че до 6 месеца след реваскуларизационна процедура може да настъпи обратно ЛК ремоделиране и подобрение на ЛК функция.^{530,531}

15.1.2. Реваскуларизация за лечение на електрическа буря

Електрическата буря е животозастрашаващ синдром, свързан с нестихващи камерни аритмии, който най-често се наблюдава при пациенти с исхемична болест на сърцето, напреднала систолна сърдечна недостатъчност, клапни болести, коригирани вродени сърдечни малформации и генетични нарушения, като синдрома на Brugada, ранна реполяризация и синдроми включващи удължен QT-интервал. След рекрутиране в проучването MADIT-II настъпването на вметнати исхемични събития (ангина или миокарден инфаркт) е независим предиктор на електрическа буря, въпреки че няма тясна връзка във времето между двата вида събития.⁵³² Незабавната коронарна ангиография и реваскуларизацията са задължителни елементи в поведението при пациенти с електрическа буря, както и антиаритмичните лекарства и/или аблацията на камерната тахикардия.

15.1.3. Реваскуларизация след извънболничен сърдечен арест

Приблизително 70% от преживелите извънболничен сърдечен арест имат КАБ, а остра съдова оклузия се наблюдава при 50%.⁵³³ Множество нерандомизирани проучвания показват, че спешната коронарна ангиография и ПКИ след извънболничен сърдечен арест водят до преживяемост 60% след 1 година, която е значително по-висока от общата преживяемост 25% при пациенти с овладян сърдечен арест.^{534,535} По-скорошни данни показват, че при почти една четвърт от пациентите ресусцитирани от сърдечен арест, но без елевация на ST-сегмента, се намира виновна лезия (съдова оклузия или лезия с неравни очертания).^{536,537} Трябва да се отбележи, че в проспективния регистър PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) 96% от пациентите със STEMI и 58% без STEMI след извънболничен сърдечен арест са имали поне една сигнификантна коронарна лезия, а болничната преживяемост е била сигнификантно по-висока, когато е извършена незабавно и успешна ПКИ.^{538,539} И така, при пациенти преживели извънболничен сърдечен арест ранната коронарна ангиография и ПКИ – ако е показана – трябва да се извършат, независимо от ЕКГ, когато няма очевидна некардиологична причина за аритмията.⁵⁴⁰

15.2. Предсърдни аритмии

15.2.1. Предсърдно мъждене усложняващо перкутанната коронарна интервенция

Новопоявилото се предсърдно мъждене (ПМ, atrial fibrillation, AF) при пациенти подложени на ПКИ настъпва в 2 – 6% от процедурите и нараства с възрастта и при предшествваща сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт и артериална хипертония.⁵⁴¹⁻⁵⁴⁴ Трябва да се отбележи, че новопоявилото се ПМ (дефинирано като излизане от синусовия ритъм при постъпването в ПМ по време на/след ПКИ) настъпва в типични случаи през първите 4 дни след остър миокарден инфаркт и е свързано с по-лоша прогноза, повече от два пъти по-голям риск от смърт, застойна сърдечна недостатъчност и инсулт.

Както се установява в наблюдационни проучвания, пероралните антикоагуланти, в допълнение към антитромбоцитната терапия, вероятно намаляват риска от инсулт след ПКИ.^{543,545,546} Информация за продължителността на ново-

настъпилото ПМ след ПКИ е оскъдна, но повечето от тези епизоди са имат обичайно епизодичен характер или се прекъсват с кардиоверсия по време на болничния престой. Не е ясно, дали ПМ представлява независим рисков фактор за сърдечно-съдови събития след ПКИ или само отразява тежестта на подлежащата сърдечна болест. Антитромбозното лечение за превенция на инсулта при пациенти с ПМ настъпващо по време на или след ПКИ трябва да се съобрази с препоръките за антитромбозно лечение при ПМ възникващо без връзка с ПКИ, въпреки че проспективните проучвания са оскъдни (вижте точка 18). Както подчертават Препоръките на ESC за ПМ, трябва да се отчете потенциално по-високият хеморагичен риск сред тази популация.⁵⁴⁷

15.2.2. Предсърдно мъждене усложняващо аортокоронарния байпас

Непрекъснатата телеметрия по време на целия болничен престой установява, че нововъзникнало следоперативно ПМ настъпва при една трета от пациентите, подложени на самостоятелен АКБ.⁵⁴⁸ Наличието на следоперативно ПМ след АКБ е независимо свързано с повишена сърдечна заболяемост и смъртност, удължена хоспитализация, повишени медицински разноски и лоша дългосрочна прогноза.^{549,550} Направена е оценка на няколко подхода за превенция и овладяване на следоперативното ПМ, включително магnezий, статини, стероиди и антиоксидантни лекарства.⁵⁴⁷

Преди операцията може да бъде започнато антиаритмично медикаментозно лечение, но трябва да се имат предвид страничните му ефекти. Бета-блокери понижават сигнификантно риска от ПМ след АКБ.⁵⁵¹⁻⁵⁵⁷ Тъй като бета-блокери са ефективни за превенция на следоперативното ПМ и приложението им е свързано с нисък риск, те се препоръчват за понижаване на честотата на ПМ след АКБ; въпреки това, бета-блокери могат да бъдат спрени след АКБ, ако няма ПМ и други показания за бета-блокада (напр. понижена ЛК систолна функция). Оптималният срок на лечението до прекратяване на бета-блокадата е неизвестен, но тримесечен период изглежда разумен, предвид факта, че честотата на следоперативното ПМ намалява бързо след АКБ.⁶³¹

Амиодарон предпазва ефективно от следоперативно ПМ,^{552,558,559} но може да предизвика брадикардия.

15.2.3. Следоперативно предсърдно мъждене и риск от инсулт

Следоперативното ПМ е свързано с двудо четирикратно повишен риск от емболизъм. Скоросен анализ на 16 000 пациенти подложени на АКБ разкрива, че пероралната антикоагулация, започната непосредствено преди изписването при 20% от пациентите със следоперативно ПМ, е довела до редуция на релативния риск от смърт с 22%.⁵⁶⁰ При пациенти със следоперативно ПМ кумулативният риск от емболична смърт нараства през първата година след АКБ и продължава да нараства до 2 години след операцията, преди да достигне плато, което подсказва, че рискът от инсулт при пациенти с АКБ и следоперативно ПМ не е само следоперативен проблем. Антитромбозното лечение за превенция на инсулта при пациенти със следоперативно ПМ трябва да се ръководи от Препоръките за антитромбозно лечение при ПМ което настъпва без връзка с АКБ.⁵⁴⁷ Антикоагулация с хепарин или с не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC) трябва да бъде започнато, ако следоперативното ПМ персистира

повече от 48 часа, и трябва да се поддържа поне 4 седмици след възстановяване на синусов ритъм, по-дълго – при наличие на рискови фактори за инсулт.⁵⁴⁷ Липсата на регистрирано ПМ по време на проследяването – дори и при последващо по-интензивно наблюдение за ПМ и риск от инсулт – не трябва непременно да води до спиране на антикоагулантната терапия, поради високата честота на безсимптомни „тихи“ епизоди на ПМ.⁵⁶¹ Няма данни, дали профилактичната интраоперативна аблация на ПМ влияе върху честотата на следоперативното ПМ.

15.3. Съпътстващи хирургични процедури за лечение на предсърдно мъждене или инсулт

Оригиналната операция за лечение на ПМ с разрези и шевове, наречена maze (лабиринт) и описана от Cox *et al.*,⁵⁶² включва отстраняване или лигиране на ухото на лявото предсърдие (left atrial appendage, LAA). Един ретроспекти-

Препоръки за лечение на аритмиите след реваскуларизация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт. ^c
Бета-блокери се препоръчват за намаляване на честотата на предсърдното мъждене след АКБ в отсъствие на противопоказания.	I	A	553–556, 560
Предоперативно приложение на амиодарон трябва да се обсъди като профилактична терапия при пациенти с висок риск от ПМ.	IIa	A	551, 552, 565
Рискът от инсулт и емболизъм е повишен при пациенти с нововъзникнало предсърдно мъждене по време на/след ПКИ, въпреки антитромбоцитната терапия. По тази причина, трябва да се обсъди антикоагулантна терапия, в съответствие с препоръките за антитромбозна терапия при предсърдно мъждене, настъпващо без връзка с ПКИ.	IIa	C	-
Перкутанно затваряне на LAA и антитромбоцитна терапия може да се обсъди при пациенти с предсърдно мъждене, подложени на ПКИ, ако е налице висок риск от инсулт и противопоказание за продължителна комбинирана антитромбоцитна + перорална антикоагулантна терапия.	IIb	B	564, 566
Тъй като рискът от инсулт и емболизъм е повишен при пациенти с нововъзникнало предсърдно мъждене след АКБ, трябва да се обсъди антикоагулация за най-малко 3 месеца с нова оценка на инсултния риск след този срок.	IIa	C	
Едноетапна хирургична оклузия/отстраняване на LAA по време на АКБ може да се обсъди за намаляване на риска от инсулт при пациенти с предсърдно мъждене.	IIb	C	

вен анализ демонстрира допълнително, че хирургичната оклузия на LAA, независимо от интраоперативна хирургия за ПМ, понижава риска от инсулт.⁵⁶³ По същия начин, транскатетърното затваряне на LAA в изпитването PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) се оказва не по-малостойно от пероралната антикоагулация с антагонисти на витамин К при пациенти с ПМ.⁵⁶⁴ Дали хирургичната облитерация на LAA (която не включва пряк контакт на протезен материал с кръвта и по този начин премахва необходимостта от продължителна антитромбоцитна/антикоагулационна терапия) понижава риска от инсулт все още не е изследвано в рандомизирани, проспективни проучвания. Напоследък, за намаляване на риска от инсулт при пациенти с АКБ и анамнеза за ПМ се обсъжда едновременно хирургична облитерация на LAA, но са необходими рандомизирани проучвания за допълнително изясняване на този проблем. Докато не се появят повече и по-дългосрочни данни, отстраняване или затваряне на LAA трябва да се обсъжда като допълнение към антикоагулацията, а не като алтернатива на антикоагулантната терапия.

Препоръки за превенция на камерните аритмии чрез ревакуларизация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
При пациенти преживели извънболничен сърдечен арест трябва да се има предвид незабавна коронарна ангиография и ревакуларизация, ако е приложима, независимо от промените в ЕКГ, при условие че няма очевидна некоронарна причина на аритмията.	IIa	B	534–539, 567
При пациенти с електрическа буря трябва да се има предвид незабавна коронарна ангиография и при нужда ревакуларизация.	IIa	C	
При пациенти с КАБ и LVEF <35% трябва да се обсъди изследване за остатъчна исхемия и последваща ревакуларизация преди първична профилактична имплантация на ICD. След ревакуларизация трябва да се има предвид оценка за обратно ЛК ремоделиране до 6 месеца преди профилактична имплантация на ICD.	IIa	B	109, 112, 526–530, 568

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. ПМ = предсърдно мъждене; АКБ = аорто-коронарен байпас; КАБ = коронарна артериална болест; ЕКГ = електрокардиограма; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор (implantable cardioverter defibrillator); ЛК = левокамерно; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция (left ventricular ejection fraction); LAA = ухото на лявото предсърдие (left atrial appendage); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция..

16. Процедурни аспекти на аорто-коронарния байпас

16.1. Предоперативно поведение

Повечето пациенти, приети за хирургична ревакуларизация, вече получават медикаментозно лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим [angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors], статини, антитромбоцитни лекарства, бета-блокери и/или други антиангинозни лекарства. Бета-блокери не трябва да се спират, за да се избегне остра исхемия, а статините трябва да бъдат продължени до операцията – или да бъдат започнати, ако не са присъствали в терапията. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим се спират 1-2 дни преди АКБ, за да се избегнат потенциално вредните последици от периоперативната хипотония.

В раздела за антитромбоцитната и антитромбоцитната терапия (точка 18) се обсъждат предоперативните грижи около АКБ, отнасящи се до този специфичен въпрос.

16.2. Поведение по отношение на кръвта

16.2.1. Мероприятия за кръвоспестяване

Има солидни доказателства, че употребата на кръвоспестяващи средства намалява излагането на алогенни кръвни продукти (OR 0.63; 95% CI 0.43 – 0.94; $P < 0.02$), а също така и средния обем на прелятата еритроцитна маса и други алогенни кръвни продукти ($P < 0.002$).⁵⁶⁹

16.2.2. Фармакологични стратегии

Антифибринолитичните средства намаляват ефективно кръвозагубата, нуждата от трансфузии на алогенна еритроцитна маса и нуждата от реоперация, поради продължаващо следоперативно кървене в сърдечната хирургия.⁵⁷⁰ Лизиновите аналози (напр. транексамова киселина) са ефикасни и относително свободни от сериозни нежелани реакции.

16.2.3. Кръвопреливане

Има достатъчно доказателства, че броят на прелятите еритроцитни единици е независим рисков фактор за неблагоприятен изход след кардиохирургия.^{571,572} Трансфузията до прицелни стойности на хематокрита около 24% е толкова безопасна, колкото и либералната стратегия за достигане на 30%, по отношение на 30-дневната смъртност и честота на усложненията.⁵⁷³ Преливане на тромбоцити трябва да се обсъди при пациенти подложени наскоро на P2Y₁₂ инхибитори, ако са налице клинични прояви на нарушена хемостаза.

16.3. Хирургични процедури

16.3.1. Отпрепарирание на съдови кондюкти

Отпрепарирание на вена сафена

Отпрепарирането на вена сафена може да се извърши с помощта на открита хирургична или с ендоскопска техника. Ендоскопската техника за отпрепарирание на венозен графт, както и на радиалната артерия, бяха въведени в клиничната практика през последното десетилетие. Докато понижената честота на раневата инфекция и на нарушено зарастване на раната са добре документирани в почти

всички проучвания, краткосрочната и дългосрочната проходимост на ендоскопски отпрепарирани венозни графтове беше поставена под въпрос.^{574,575} Въпреки че няма недвусмислени данни за честотата на проходимостта, най-новите мета-анализи, рандомизирани и нерандомизирани изпитвания не демонстрират по-лоши клинични резултати с ендоскопско отпрепарирание на вени.⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁹ Ендоскопското отпрепарирание на венозен графт трябва да се извършва от опитни хирурзи или лекари-асистенти със съответна тренираност и достатъчен опит.⁵⁸⁰⁻⁵⁸² Ендоскопското отпрепарирание на радиалната артерия е също възможно, но клиничните и научните данни относно безопасността му са оскъдни.⁵⁸³ Когато се прилага открито отпрепарирание, техниката „без докосване“ (no-touch) за отпрепарирание на вена сафена графт (SVG) може да доведе до намаляване на вероятността за увреждане на графта и до подобряване на проходимостта.^{584,585}

Отпрепарирание на артерия мамария

Вътрешните артерии мамарии се отпрепарират от гръдната стена или като педикул, или като изолиран (скелетиран) съд. Въпреки че техниката на скелетиране крие теоретично по-голям риск от увреждане по време на отпрепарирането, ползите от нея са: по-дълъг кондюит, по-голяма подвижност (секвенциална анастомоза), по-силен кръвоток и най-вече по-малко проблеми със застарването.⁵⁸⁶⁻⁵⁹⁰

16.3.2. Коронарната артерия

Аорто-коронарият байпас цели реваскуларизация на коронарни артерии с намаляваща кръвотока луминална стеноза, които кръвоснабдяват витална и достатъчно голяма рискова зона от миокарда.

Проходимостта на байпасиращия графт зависи от характеристиките на анастомозиращия съд, площта на оттичане (run-off), използвания материал, обработката и конструирането му. Важни коронарни характеристики са вътрешния размер на лумена, тежестта на проксималната стеноза, качествата на съдовата стена в мястото на астомозата и дисталното съдово русло.

16.3.3. Пълна реваскуларизация

В идеалния случай, общоприетото определение за пълна миокардна реваскуларизация трябва да включва (i) размера на съда, (ii) тежестта на лезията (iii) исхемичното обременяване причинено от лезията и (iv) виталитета на зависимата миокардна територия.⁵⁹¹⁻⁵⁹³ Сегашната хирургична практика се базира на анатомична дефиниция на пълната реваскуларизация, която се определя като поставяне на байпас графтове към всички епикардни съдове ≥ 1.5 mm с намаление на диаметъра $\geq 50\%$ в минимум една ангиографска проекция.⁵⁹⁴ В други клинични изпитвания, обаче, са използвани няколко различни определения за пълна реваскуларизация. Клиничният изход при пациенти с непълна реваскуларизация с АКБ е бил или подобен⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁹, или по-лош^{594,598,600,601} от този при пациенти с пълна реваскуларизация. Едно основополагащо интервенционално проучване показва по-добри резултати при FFR-насочена функционално пълна реваскуларизация, отколкото анатомично пълна реваскуларизация чрез ПКИ.⁵⁰ Понастоящем, обаче, резултатите не могат да бъдат екстраполирани върху тази група АКБ-пациенти.⁵³

16.3.4. Конструирание на централна анастомоза

Употребата на *in situ* графтове, които остават свързани с мястото си на излизане (LIMA, дясна IMA, дясна артерия гастро-епиплоика) избягва нуждата от проксимална анастомоза. При използване на свободни кондюити (венозни графтове, радиална артерия), в мнозинството от случаите се прави централна анастомоза за влизане на кръвта в байпасиращия съд. Частичното или пълно напречно клампиране на аортата позволява конструирание на централните анастомози с възходящата аорта. С нарастване на атеросклеротичния риск нараства и вероятността за атеросклеротични промени във възходящата аорта, което налага стратегии за намаляване или избягване на клампирането ѝ. Техниката на единично напречно клампиране се предпочита пред множественото манипулиране с цел намаляване на атероемболичните събития, но стриктната техника „без докосване“ намалява по-ефективно емболизацията на атеросклеротичен материал.⁴⁴² В тези случаи графтовете се анастомозират край в страна в Уили Т-образна конфигурация към IMAs, с цел улесняване на входящия артериален кръвоток. Съществуват и уреди за конструирание на аортни анастомози без клампиране.

16.3.5. Байпас графтове

Дългосрочната полза от АКБ се максимализира чрез използване на артериални графтове, по-специално IMA.^{602,603} Съществуващите графтове включват IMAs, радиалната и гастроепиплоичната артерия, въпреки че последната се използва рядко в текущата практика.^{17,18} Освен в редки изключения, почти всички пациенти трябва да получат поне един артериален графт – LIMA – предимно към LAD.^{602,604} Данни от нерандомизирани проучвания разкриват недвусмислено, че двустранната употреба на IMA (bilateral IMA, BIMA) води до подобрена дългосрочната преживяемост, както и по-малко нефатални събития, като миокарден инфаркт, рекурентна ангина и необходимост от реоперация.^{165,368,605-610} Тези предимства се демонстрират и при диабетни пациенти. От друга страна, BIMA-реваскуларизацията е свързана с леко нарастване на честотата на стерналната дехисценция и повишена честота на медиастинита; особено рискови са пациентите със затлъстяване и диабет.^{368,586,605,611-614} По тази причина, BIMA-реваскуларизацията се препоръчва, ако очакваната преживяемост надхвърля 5 години и за да се избегне клампиране на аортата.

Радиалната артерия представлява разумна алтернатива за втори артериален графт при пациенти, при които BIMA-реваскуларизацията е противопоказана (напр. обезни пациенти, диабетици, възрастни жени). Наличната информация показва предимство (по отношение на преживяемостта и нефаталните събития) над вена сафена,⁶¹⁵⁻⁶¹⁷ но малостойност по отношение на IMA.⁶⁰⁶ Проходимостта е в тясна връзка с размера на таргетния съд и тежестта на стенозата. Редица проучвания демонстрираха силно неблагоприятно влияние върху проходимостта на радиалната артерия, когато стенозата на нативната коронарна артерия е $< 70\%$.⁶¹⁸ Нещо повече, употребата на радиални графтове увеличава броя на артериалните анастомози надхвърлящ употребата на двете IMA и спомага за осъществяване на тотална артериална реваскуларизация.

Измерването на кръвотока в графта може да се окаже полезно за потвърждаване или изключване на технически проблем с графтовете проявяващ се с хемодинамична нестабилност или неспособност за извеждане на пациента от кардиопулмоналния байпас, нововъзникнали нарушения в

Процедурни аспекти на АКБ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Препоръчва се операциите да се извършват в болнична структура от специализиран кардиохирургичен екип съгласно писмени протоколи.	I	B	635, 636
Ендоскопско отпрепарирание на вени трябва да се има предвид за намаляване на честотата на усложнения на оперативните рани на долните крайници.	IIa	A	577, 578, 580–582, 637, 638
Трябва рутинно да се има предвид скелетирано отпрепарирание на IMA.	IIa	B	586–589
Скелетирано отпрепарирание на IMA се препоръчва при пациенти с диабет или при използване на двете IMAs.	I	B	586–589
Препоръчва се пълна миокардна реваскуларизация.	I	B	594, 598, 600
За артериален графт към системата на LAD се препоръчва IMA.	I	B	602, 603, 639
При пациенти на възраст <70 години трябва да се има предвид двустранен IMA графт.	IIa	B	165, 606–610, 640, 641
Употребата на радиална артерия се препоръчва само при таргетни съдове с високостепенна стеноза.	I	B	618, 642
Тотална артериална реваскуларизация се препоръчва при пациенти с лошакачествени вени, независимо от възрастта.	I	C	-
Тотална артериална реваскуларизация се препоръчва при пациенти с достатъчно дълга очаквана преживяемост.	IIa	B	643
Препоръчва се щадящо манипулиране на аортата.	I	B	442, 644
Off-pump АКБ трябва да се обсъди при подгрупи високорискови пациенти в центрове с висок обем off-pump операции.	IIa	B	626, 627, 629
Off-pump АКБ и/или on-pump техника без клампаж на възходящата аорта се препоръчват при пациенти със сигнификантна атеросклеротична болест на възходящата аорта, с цел превенция на периперативния инсулт.	I	B	443
Минимално инвазивна АКБ трябва да се има предвид при пациенти с изолирани лезии на LAD.	IIa	C	
Синхронизирани с електрокардиограмата СТ скенове или епиаортно скениране на възходящата аорта трябва да се има предвид при пациенти над 70-годишна възраст и/или с белези на обширна генерализирана атеросклероза.	IIa	C	-
Трябва да се има предвид рутинно интраоперативно измерване на кръвотока в графта.	IIa	C	-

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

АКБ = аорто-коронарен байпас; СТ = компютърна томография (computed tomography); IMA = вътрешна артерия мамария (internal mammary artery); LAD = лява предна десцендентна (артерия) (left anterior descending).

регионалната съкратимост на сърдечната стена при трансезофагеална ехокардиография или камерни аритмии.⁶¹⁹ Беше показано и че то намалява честотата на неблагоприятните събития и случаите на недостатъчност на графтовете, въпреки че интерпретацията на данните може да се окаже трудна при секвенциални и Т-графтове.^{619,620}

16.3.6. On-pump и off-pump процедури

Въпреки подобрената техника и опит, част от свързаната с АКБ морбидност се дължи на екстракорпоралното кръвообращение (кардио-пулмонален байпас) и достъпа за кардио-пулмонален байпас, което стана причина за въвеждане на подхода off-pump. Две скоростни големи международни рандомизирани проучвания не показват разлика в 30-дневните или 1-годишните клинични резултати между опи off-pump хирургията, извършени от опитни хирурзи.^{441,621,622} Има също така достатъчно данни да се направи извод, че за повечето пациенти и при повечето хирурзи on-pump АКБ осигурява най-добри – или еднакви – кратки дългосрочни резултати.⁶²¹⁻⁶²⁵ Според някои хирурзи off-pump АКБ е свързан с по-лоша ранна и късна проходимост на графтовете и вероятно намалена дългосрочна преживяемост, но пълните off-pump операции извършени от добре обучен екип са най-

често свързани с намален риск от ранна морбидност – инсулт, ранева и респираторна инфекция – както и с по-малко трансфузии и по-кратък болничен престой.⁶²⁶⁻⁶²⁹ В подгрупата пациенти с терминално ХБЗ има някои данни, че off-pump АКБ е свързан с по-ниска болнична смъртност и нужда от нова бъбречно-заместваща терапия.³⁸⁰ В подгрупата пациенти с атеросклеротични промени на възходящата аорта, техниката „без докосване“ избягваща клампиране на възходящата аорта, независимо дали операцията се извършва опи off-pump, е крайно необходима за намаляване на риска от инсулт.⁴⁴³ Неизменният дял на преминаване от on-pump АКБ към off-pump АКБ от около 5% във висококачествени РКИ показва нужда от рутинно използване на ЕКГ-синхронизиран (ECG-gated) СТ скен на торакалната аорта преди байпас хирургия при пациенти над 70-годишна възраст или с други рискови фактори за разпространена атеросклероза.

16.3.7. Минимално инвазивни процедури

Минимално инвазивният директен аорто-коронарен байпас представлява може би привлекателна алтернатива на стернотомията.⁶³⁰ Той има профил на безопасност и ефикасност съизмерим с този на конвенционалната опи off-pump АКБ при значително скъсен постоперативен болничен престой

и ранна полза по отношение на качеството на живота, въпреки че раздалечаването на ребрата е свързано с по-силна постоперативна болка.⁶³¹⁻⁶³³

16.4. Съобщаване на периперативния изход

Съобщаването на периперативните резултати след АКБ операции трябва да държи сметка за подлежащия риск. Ранният клиничен изход до 3 месеца след АКБ се характеризира със смъртност 1-2% и 1-2% морбидност за всяко от следните събития: инсулт, бъбречна, белодробна и сърдечна недостатъчност, хеморагии и раневи инфекции. Ранният рисков период след АКБ обхваща 3 месеца, многофакторен е и зависи от взаимодействието между приложената оперативна техника и придружаващите заболявания на пациента.⁶³⁴

17. Процедурни аспекти на перкутанната коронарна интервенция

17.1. Средства за перкутанна коронарна интервенция

17.1.1. Балонна ангиопластика

Простата балонна ангиопластика беше изместена при лечението на *de novo* коронарни лезии след демонстрация на превъзходството на BMS и – още по-наскоро – DES по отношение на повторната реваскуларизация.⁶⁴⁵ Приносът ѝ за лечението на инстен рестенозата също намалю, след като скорешни проучвания демонстрираха предимствата на DES и медикамент-излъчващите (drug-coated) балони при тази индикация.^{505,511} Балонната ангиопластика, обаче, може да бъде ценна ПКИ опция в случаите, когато имплантацията на стентове е технически невъзможна или при твърде малка за стентиране (<2.0 mm) артерия, както и при пациенти с критични стенози, които са показани за неотложна хирургия.

17.1.2. Коронарни стентове

Голи метални стентове

Коронарните стентове са много ефективно средство за третиране на коронарни дисекции и премахнаха нуждата от спешна АКБ при внезапна съдова оклузия. Напълно покритите стентове могат да бъдат животоспасяващи в редките случаи на коронарна перфорация. Принос на BMS е приблизително 30% по-ниската честота на рестенозата в сравнение с простата балонна ангиопластика.⁶⁴⁵ Въпреки че бяха направени много опити за допълнително намаляване на рестенозата чрез промени в дизайна и материала на стентовете, изтъняването на стратовите на стента е единствената модификация, която доказано намалява рестенозата при BMS.^{646,647} Голите метални стентове са свързани с благоприятни резултати по отношение на смъртността, миокардния инфаркт и стент-тромбозата.¹²⁴ Поради 20-30% честота на поява на ангиографска рестеноза в рамките на 6-9 месеца след имплантацията, рестенозата при BMS се нарича често „ахилесова пета“ на ПКИ.⁶⁴⁵ Не съществуват показания за предпочитане на BMS пред ново поколение DES, независимо от особеностите на пациента и на лезиите. Няма и ясни

доказателства за разлика между DES и BMS по отношение на риска от стент-тромбоза след непланирано прекръсване на DAPT.⁶⁴⁸

Медикамент-излъчващи стентове от старо поколение

Рискът от рестеноза с BMS доведе до разработване на DES, които се състоят от метален стент-платформа с контролирано освобождаване на антипролиферативни лекарства, което се осъществява от повърхностни полимери. Старите DES освобождават сиролимус(напр. Cypher®)⁶⁴⁹ или паклитаксел (напр. Taxus®).⁶⁵⁰ DES намаляват ефикасно честотата на реваскуларизациите на таргетния съд (TVR), водена от ангиографския образ и наличието на исхемия при нативни съдове, както и при вена сафена байпас-графтове.^{124,495} И така, употребата на DES от старо поколение намали риска от клинична рестеноза с 50-70% спрямо BMS, което съответства на NNT (number-needed-to-treat) приблизително 7-8.¹²⁴ В ПКИ не се установява сигнификантна разлика в дългосрочната смъртност или честотата на миокардния инфаркт след употребата на DES спрямо BMS. Независимо от по-добрата анти-рестенозна ефикасност на ранното поколение DES спрямо BMS, безпокойство предизвикаха проучвания показващи повишена склонност към много късна стент-тромбоза.^{244,651,652} Въпреки че ранните DES представляват важен напредък в областта на ПКИ,⁶⁵³ понастоящем те имат по-малко приложение при лечението на КАБ и са до голяма степен изместени от новото поколение DES.³

Ново поколение медикамент-излъчващи стентове

Новото поколение DES притежават метални платформи с тънки стратове, които освобождават антипролиферативни лекарства на базата на лимус от трайни полимери с подобрена биосъвместимост и по-малка полимерна маса,^{654,655} биоразградими полимери,^{654,656-658} или свободна от полимери повърхност.^{659,660} Скорешни проучвания показаха превъзходството на няколко DES от ново поколение по отношение на ефикасността, както и на безопасността.^{128,129,661,662} Новото поколение DES са проучени в контекста на старите опасения за много късна стент-тромбоза и се оказаха поне толкова безопасни, колкото голите метални стентове при дългосрочно проследяване. Таблица 10 съдържа списък с одобрени от CE (Conformité Européenne) ново поколение DES, подкрепени от доказателства в ПКИ с клинични крайни показатели. Таблица 11 съдържа списък от CE-одобрени стентове от ново поколение, доказаната ефикасност на които се базира на ангиографски изследвания в проучвания с или без контролна група. Тези таблици дават само „моментна снимка“ на наличните продукти, тъй като предстои въвеждането на нови устройства и получаването на нови данни с познатите устройства.

Показания за DES от ново поколение

Повишената ефикасност и безопасност на новото поколение DES доведе до неограничената им употреба при пациенти с КАБ и показание за ПКИ, включително пациенти с диабет, многоклонова и стволова (LM) болест, остър миокарден инфаркт, стенози на вена сафена графтове (SVG), рестенозични лезии и хронични тотални оклузии.³ Следователно, новото поколение DES трябва да се разглеждат като стандарт при всички клинични състояния и видове лезии. При пациенти показани за антикоагулация с NOACs, подложени на несърдечна хирургия, получаващи хеморагични усложнения или неспазващи предписаното лечение, предишните опасения касаещи разликите в продължителността на DAPT

и рисковете свързани със спирането на DAPT не се потвърдиха от новите данни.^{648,663}

17.1.3. Биорезорбируеми стентове

Напълно биорезорбируеми стентове, които се разтварят след като изпълнят подпомагащата си функция в лезионното място на коронарния съд, бяха дългогодишна цел след въвеждането на метални стентове. Комбинацията от резорбируема стент-платформа и излъчващи свойства повиши ефикасността на тези устройства. Съвременните стентови платформи се базират на две технологии: производство на медикамент-излъчващи, биорезорбируеми стентове на полимерна база и метални (магнезиеви) медикамент-излъчващи резорбируеми стентове.⁶⁸⁴ Процесът на резорбция на стентовата платформа отнема няколко месеца до 2 години, в зависимост от състава на полимера. Към днешна дата е доказано, че биорезорбируемите стентове с времето се разтварят напълно, вазомоториката на третирани сегменти се възстановява и настъпва положително съдово ремоделиране с късно разширяване на лумена. В малки серии пациенти с относително прости лезии ранните резултати са обещаващи и изглеждат подобни на тези с DES от ново поколение.⁶⁸⁵⁻⁶⁸⁷ Очаква се, обаче, потвърждение от големи РКИ за уточняване на показанията за тези устройства. Таблица 12 включва списък на такива устройства, одобрени за употреба в Европа.

17.1.4. Медикамент-излъчващи балони

Основната причина за употребата на медикамент-излъчващи (покрити с медикамент, drug-coated) балони се основава на схващането, че при високо липофилните лекарства даже и кратки контактни времена между повърхността на балона и стената на съда са достатъчни за ефективно усвояване на медикамента. Три РКИ използващи покрит с паклитаксел балон, PACCOATH-I (Paclitaxel-Coated Balloon Catheter I), PACCOATH – II,^{507,508} и PEPCAD (Paclitaxel-Eluting PTCA – Catheter In Coronary Disease)-II,⁶⁸⁹ бяха посветени на лечението на инстен-рестенозата след имплантация на BMS, докато други три – на лечението на инстен-рестенозата при пациенти лекувани предимно с DES излъчващи лиму-анализи.⁵⁰⁹⁻⁵¹¹ Въз основа на положителните резултати постигнати без допълнителна имплантация на стентове медикамент-излъчващите балони се оказват атрактивна възможност при пациенти с рестеноза след имплантация на DES, въпреки че не се знае дали те са толкова безопасни и ефективни при това показание, както новите поколения DES излъчващи лиму-анализи.

В рандомизираното проучване PEPCAD III, комбинацията от медикамент-излъчващ балон и имплантация на кобалт-хром стент се оказва по-малостойна от сиrolимус-излъчващия стент за *de novo* показания.⁶⁹⁰ Изпитването DEB-AMI (Drug Eluting Balloon in Acute Myocardial Infarction) също показва, че медикамент-излъчващите балони, последвани от имплантация на BMS, водят до по-лоши резултати от паклитаксел-излъчващите стентове при пациенти със STEMI.⁶⁹¹ Скорошно ангиографски проучване показва, че медикамент-излъчващите балони мога да служат за алтернатива на паклитаксел-излъчващите стентове за лечение на лезии в малки коронарни съдове;⁶⁹² но ролята на медикамент-излъчващите балони в тези условия не е оценена спрямо по-ефективни ново поколение с DES с лиму-анализи. Има различни видове покрити с медикамент балони, одобрени за употреба в Европа и основните им характеристики са посочени в таблица 13. Повечето от разликите са свързани с лекарствен носител, докато единственият използван понастоящем

активен медикамент е паклитаксел. Въпреки че липсват сравнителни проучвания със специален дизайн, може да се приеме, че всички медикамент-излъчващи балони показват класов ефект.⁶⁹³

17.1.5. Други устройства

Въпреки че рутинната употреба на ротационна атеректомия не подобрява клиничния изход след DES,⁶⁹⁸ това устройство може да се окаже технически необходимо в случаите на тежки и калцирани лезии, за да стане възможно последващо преминаване на балони и стентове. Наблюдава се възраждане на употребата на ротационна атеректомия с цел оптимална подготовка на съда при пациенти, при които предстои имплантация на биорезорбируеми стентове.

17.2. Допълнителни инвазивни диагностични средства

17.2.1. Вътресъдов ултразвук

Коронарната ангиография не може да визуализира атеросклеротичното засягане на артериалната стена. Изобразяването с вътресъдов ултразвук позволява в реално време да се направи томографска оценка на луменната площ и състава, размерите и разпространението на плаката. При дифузна болест и ремоделиране коронарната ангиография в сравнение с IVUS подценява обхвата и тежестта на болестта.⁶⁹⁹ Макар и инвазивен по природа, IVUS е утвърден стандарт за точно измерване на плаковото натоварване и методът се използва системно за определяне на влиянието на различни лекарства върху прогресията или регресията на плаката.^{700,701}

Няколко РКИ адресирани към потенциала на IVUS за намаляване на рестенозата и неблагоприятните събития след имплантация на BMS са дали противоречиви резултати. Повечето от тези РКИ имат за цел оптимизация на разширяването на стента с помощта на IVUS. Данните от мета-анализите показваха впоследствие, че под контрола на IVUS могат да бъдат получени по-добри клинични и ангиографски резултати.⁷⁰²⁻⁷⁰⁴ В ерата на DES беше предложена граница на разширяването на стента (5.0 – 5.5 mm²) за предсказване на настъпването на късни събития. В случаите на пациенти със стенолова болест, обсервационни проучвания показват, че направляваната от IVUS имплантация на стент е свързана с подобрена преживяемост при дългосрочно клинично проследяване.⁷⁰⁵ Използване на интракоронарна визуализация се препоръчва и при пациенти с компрометиране на стента, включително рестеноза и стент-тромбоза с цел да се установят и коригират подлежащите механични фактори. Едно подпроучване в рамките на многоцентрово проучване включващо всички поредни случаи за установяване на честотата, предикторите и срока на стент-тромбозата сравнява резултатите от имплантацията на DES с IVUS-контрол спрямо ангиографски контрол.⁷⁰⁶ IVUS-направлявана имплантация на DES (в 63% от случаите преди и след ПКИ) е извършена при 3349 от общо 8583 пациенти (39%). В коригирания за тенденции многовариантен анализ (propensity-adjusted multivariable analysis), IVUS-контролът е довел до намаляване на честотата на сигурната или вероятна стент-тромбоза (adjusted HR 0.40; 95% CI 0.21–0.73; P = 0.003), миокардния инфаркт (adjusted HR 0.66; 95% CI 0.49–0.88; P = 0.004) и MACE (adjusted HR 0.70; 95% CI 0.55–0.88; P = 0.003) при срок на проследяване 1 година. Очевидни недостатъци на това проучване са липсата на рандомизация и липсата на предварително

Таблица 10: Одобрени от CE ново поколение DES, препоръчвани за клинична употреба въз основа на рандомизирани изпитвания с първичен клиничен резултат (дадени в азбучен ред)

DES	Стент-платформа	Полимерно покритие	Лекарство	Източници
С трайни полимерни покрития				
Promus element	Платина-хром	e PBMA и PVDF-HFP	Еверолимус	664,665
Resolute	Кобалт-хром	PBMA, PHMA, PVP и PVA	Зотаролимус	655,665,666
Xience	Кобалт-хром	PBMA and PVDF-HFP	Еверолимус	247, 654,667
С биоразграждащи се полимерни покрития				
Biomatrix	Неръждаема стомана	PDLLA	Биолимус А9	248, 668
Nobori	Неръждаема стомана	PDLLA	Биолимус А9	656,658,669
Yukon Choice PC	Неръждаема стомана	PDLLA	Сиролимус	657
Orsiro	Кобалт-хром	PLLA	Сиролимус	961
Ultimaster	Кобалт-хром	PDLLA и PCL	Сиролимус	960

CE = Conformité Européenne; DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); PBMA = поли n-бутил метакрилат; PDLLA = поли(d,l)-млечна киселина; PHMA = полихексил метакрилат; PLLA = поли-L-млечна киселина; PVA = поливинил ацетат; PVDF-HFP = поли(винилиден флуорид-кохексафлуоропропилен).

Таблица 11: Одобрени от CE DES с ангиографски данни за ефикасност от рандомизирани или нерандомизирани проучвания (дадени в азбучен ред)

DES	Стент-платформа	Полимерно покритие	Лекарство	Източници
С трайни полимерни покрития				
DESyne Nx	Кобалт-хром	PBMA	Новолимус	670
STENTYS	Нитинол	PSU и PVP	Паклитаксел	671
С биоразграждащи се полимерни покрития				
Axxess	Нитинол	PDLLA	Биолимус А9	672, 673
BioMime	Кобалт-хром	PLLA и PLGA	Сиролимус	674
Combo	Неръждаема стомана	PDLLA и PLGA+Допълнително покритие с анти-CD34	Сиролимус	675
DESyne BD	Кобалт-хром	PLLA	Новолимус	
Infinium	Неръждаема стомана	PLLA, PLGA, PCL, и PVP	Raclitaxe	676
MiStent	Кобалт-хром	PLGA	Кристален сиролимус	677
Supralimus Core	Кобалт-хром	PLLA, PLGA, PCL, и PVP	Сиролимус	678, 679
Synergy	Платина-хром	PLGA	Еверолимус	680
Без полимер				
Amazonia Pax	Кобалт-хром	-	Паклитаксел	
BioFreedom	Неръждаема стомана	-	Биолимус А9	
Cre8	Кобалт-хром	-	Сиролимус	681
Yukon Choice PF	Неръждаема стомана	-	Сиролимус	682, 683

CE = Conformité Européenne; DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); PBMA = поли n-бутил метакрилат; PCL = поли(L-лактид ко-ε-капролактон); PDLLA = поли(d,l)-млечна киселина; PLGA = поли(лактид-ко-гликолид); PLLA = поли-L-млечна киселина; PSU = полисулфон; PVP = поливинилпиролон.

Таблица 12: Биорезорбируеми стентове с излъчване на медикамент с ангиографски данни за ефикасност от нерандомизирани проучвания (дадени в азбучен ред)

Устройство	Освобождаваща платформа	Полимер	Лекарство	Източници
Absorb BVS	PLLA	PDLLA	Еверолимус	685,686
DESolve	PLLA	PLLA	Новолимус	688
DREAMS	Магнезиева сплав	PLGA	Паклитаксел (ревизирана версия със сиролимус)	687

PDLLA = поли(d,l)-млечна киселина; PLGA = поли(лактид-ко-гликолид); PLLA = поли-L-млечна киселина.

Таблица 13: Одобрени от CE медикамент-излъчващи(покрити) балони (дадени в азбучен ред)

Устройство	Носител	Лекарство	Източници
Danubio	ВТНС	Паклитаксел	-
Dior II	Шеллак	Паклитаксел	694,695
Elutax	-	Паклитаксел	693
IN.PACT Falcon	Урея	Паклитаксел	692
Moxy	Полисорбат	Паклитаксел	696
Pantera Lux	ВТНС	Паклитаксел	697
Protégé NC	ВТНС	Паклитаксел	-
SeQuent Please	Йопромид	Паклитаксел	507-511

ВТНС = бутирил-три-хексил цитрат; CE = Conformité Européenne.

определени указания за извършване на IVUS и реакция на получените от него данни.

За осигуряване на допълнителна диагностична информация освен черно-белия IVUS се използват и други методи базиращи се на ултразвука. Преценката на състава на плаката може да се подобри още повече чрез анализ на пълния радиочестотен сигнал с помощта на различни диагностични алгоритми, включително и тези, които се използват при т.нар. „виртуална хистология“.

17.2.2. Оптична кохерентна томография

Оптичната кохерентна томография е базиращ се на светлинната метод на вътресъдово изобразяване с по-голяма пространствена резолюция от IVUS (15 vs. 150 μm) и е идеален метод за точно откриване на вътрелуменни структури. Може да се определи и съставът на плаката, включително наличието на липидни натрупвания, както и да се изобразят вътрелуменни тромби.⁷⁰⁷ Трябва да се отбележи, че това е единствената методика позволяваща точно измерване на дебелината на фиброзната шапка и долавянето на макар и минимални нарушения на целостта на шапката.^{707,708} Ранните стадии на васкулопатия на сърдечния алографт често са ангиографски nedоловими, но могат да се визуализират с OCT или IVUS и имат важно прогностично значение.⁷⁰⁸ За да се получи изображение с оптична кохерентна томография, се налага пълно освобождаване на лумена от кръв, проникваемостта в съдовата стена е ограничена и, следователно, не позволява оценка на тоталното плаково обременяване. След имплантация на стент

OCT визуализира по-точно от IVUS тънките морфологични детайли, включително малапозиция, остатъчен тромб, пролабиране на плака и резидуална дисекция, въпреки че клиничното значение на тези данни не е уточнено.^{709,710} При лонгитудинално проследяване OCT дава по-точна оценка от IVUS на равномерната неointимална пролиферация, апозицията и покриването на стратовете. Тези находки са важни сурогатни маркери за ефикасността и безопасността на DES и често се използват за сравняване на нови DES. Скорошно ретроспективно и обсервационно проучване показва, че OCT-ръководеното стентирание би могло да подобри клиничния изход.⁷¹¹ Поради много високата си резолюция OCT се използва за откриване на подлежащите механизми при пациенти с компретиране на стента, включително инстен-рестеноза и стент-тромбоза.⁵¹⁶ Може, също така, да се характеризира неointималната тъкан в стента, включително откриване на неoатеросклероза, която представлява потенциално свързващо звено между инстен рестенозата и стент-тромбозата.^{516,712} Необходими са допълнителни проучвания за определяне на клиничното значение на OCT.

17.2.3. Произведен на наляганята фракционен резерв на кръвотока

Фракционният резерв на кръвотока е съвременният клиничен стандарт за функционална оценка на тежестта на лезията.⁷¹³ Образните методи осигуряват полезна информация (т.е. минимална луменна площ), но FFR дава възможност за физиологична оценка. Първоначални проучвания внушава-

ха, че границата от 0,75 е надеждна за идентифициране на лезиите причиняващи исхемия, но по-късно критерият 0,80 придоби широко разпространение, а клиничната му роля беше потвърдена в проучвания за клиничен изход. Измерването на фракционния резерв на кръвотока има стойност при пациенти подложени на диагностична коронарна ангиография без предварително неинвазивно функционално изследване при наличие на гранични лезии и при пациенти с многоклонова болест. Концепцията да се избягва ненужното лечение на лезии, които не са хемодинамично значими, беше илюстрирана в изпитванията DEFER и FAME (Fractional Flow Reserve Vs. Angiography for Multivessel Evaluation).^{50,51} Наскорно изпитването FAME II показва, че при пациенти със КАБ (SCAD), FFR-насочената ПКИ с DES води до по-рядка необходимост от неотложна реваскуларизация, отколкото медикаментозното лечение.⁵⁴ Докато FFR изисква максимална и стабилна хиперемия – която обикновено се получава с интравенозен аденозин – нови методи и показатели [в това число и iFR (instantaneous wave-free ratio мигновеното без-вълново отношение)], които не почиват на принципа за максимална хиперемия, бяха предложени с цел опростяване на изследванията и улесняване на по-широкото приемане на физиологичната оценка. Нужни са допълнителни проучвания за потвърждаване на стойността на тези нови показатели в процеса на вземане на решение.⁷¹⁴ Фракционен резерв на кръвотока може да се изследва по хода на цялото коронарно русло с помощта на анатомична информация, получена с многосрезова СТ.^{715,716} Макар и привлекателна заради неинвазивния си характер, СТ-производната FFR се нуждае от допълнителна клинична валидизация, преди клиничната ѝ употреба да бъде оправдана.

Препоръки за клиничната стойност на интракоронарните диагностични методи

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
FFR за идентифициране на хемодинамично значима(и) коронарна(и) лезия(и) при стабилни пациенти, когато няма в наличност данни за исхемия.	I	A	50 51, 713
FFR-насочена ПКИ при пациенти с многоклонова болест.	IIa	B	54
IVUS при избрани пациенти за оптимизиране на имплантацията на стента.	IIa	B	702, 703, 706
IVUS за оценка на тежестта и оптимизиране на лечението на лезии на непротектиран (ляв) ствол.	IIa	B	705
IVUS или OCT за оценка на механизмите на недостатъчност на стента.	IIa	C	
OCT при избрани пациенти за оптимизиране на имплантацията на стента.	IIb	C	

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. FFR = фракционен резерв на кръвотока (fractional flow reserve); IVUS = вътресъдов ултразвук (intravascular ultrasound); OCT = оптична кохерентна томография (optical coherence tomography); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция..

17.3. Специфични видове лезии

17.3.1. Бифуркационна стеноза

Бифуркационните стенози са чести и съставляват 10-15% от всички коронарни интервенции.⁷¹⁷ Коронарната бифуркационна лезия се дефинира като стеноза на основния съд на мястото на излизане на страничен клон с или без разпространение на лезията в остиума на страничния клон. Те се описват най-добре съгласно класификацията на Medina, която използва трите компонента на бифуркацията: основния клон проксимално, основния клон дистално и страничния клон, при което се прилага бинарна стойност (1 или 0), в зависимост от това дали всеки от така определените сегменти е засегнат.²⁹

ПКИ на бифуркационни лезии е технически предизвикателна поради множество фактори, които включват анатомичното разнообразие свързано с бифуркационните места, обема и морфологията на плаката, бифуркационния ъгъл и диаметъра на съда.⁷¹⁸⁻⁷²⁴ Бифуркационната анатомия търпи и динамични промени по време на ПКИ, с изместване на плаката или дисекация, която води до оклузия на страничния клон и налага адаптиране на интервенционния подход.⁷²⁰

Въпреки многобройните опити с множество различни техники на стентирание (Т-стентирание, V-стентирание, crush и модификациите му, culotte и т.н.), оптималната стратегия при всеки анатомичен вид все още не е установена. Параметрите, които трябва да се имат предвид, са разпределение на плаката, размери и територия на кръвоснабдяване на всеки съд (основен и страничен клон) и бифуркационен ъгъл. Имплантацията на стент само в основния съд, последвана от евентуална балонна ангиопластика с или без стентирание на страничния клон, вероятно е за предпочитане пред рутинното стентирание на двата съда,^{725,726} въпреки че някои проучвания съобщават сходни или подобрени резултати със специфични стратегии за комплексно стентирание.⁷²⁷⁻⁷³² Данни от измервания на фракционния резерв на кръвотока в страничните клонове показват, че ангиографията надценява функционалната тежест на стенозите на страничните клонове. Финална дилатация с „целуващи се“ (кисинг, kissing) балони се препоръчва, когато в крайна сметка се наложи имплантация на два стента, но не се установява полза от финален кисинг при техниката с имплантация на един стент.^{733,734} Няколко стента със специфичен дизайн за лечение на бифуркационни лезии бяха подложени на широка оценка с добри ангиографски и клинични резултати, особено при размер на страничния клон >2,5 mm.

Перкутанна коронарна интервенция при бифуркации на ствола

Сигнификантна болест на непротектиран ствол на ЛКА (LM) се наблюдава при 5-7% от пациентите подложени на коронарна ангиография. При бифуркационни лезии на ствола се предпочитат DES и трябва да се обърне специално внимание на правилния избор на размерите и разгъването на стента. ПКИ на дисталната бифуркация на непротектиран ствол е предизвикателна перкутанна процедура с по-лоши дългосрочни резултати от благоприятните резултати, получени при лезии на остиума или тялото на ствола.^{735,736} Малко са системните данни, подкрепящи конкретна техника на стентирание при лезии на стволова бифуркация.⁷³⁷

17.3.2. Хронична тотална коронарна оклузия

Хроничната тотална оклузия (СТО, chronic total occlusion) се дефинира като пълна съдова оклузия с TIMI 0 кръвоток в оклудирания сегмент и приблизителна давност на оклузията ≥ 3 месеца.⁷³⁸ В последователна серия от пациенти без предшестваща АКБ или скорошен миокарден инфаркт подложени на ангиография тотално оклудирани съдове се установяват в 25% от случаите.⁷³⁹ Пациенти със СТО се подлагат по-рядко на ПКИ, отколкото тези без СТО (съответно, 11% vs. 36%; $P < 0.0001$) и се насочват по-често за АКБ или медикаментозна терапия.⁷³⁹

Лечение на СТО трябва да се обсъди, ако е налице симптоматика или има обективни данни за витален миокард/исхемия в територията на оклудирания артерия. Предвид обичайната висока интрапроцедурна консумация на контрастно вещество, освен за потенциалния риск от облъчването, трябва да се държи сметка и за дългосрочния риск от контраст-индуцирана нефропатия. При СТО не се препоръчва *ad hoc* ПКИ. Обсервационни проучвания показват, че успешните реваскуларизации на СТОs водят до подобрене на дългосрочната прогноза спрямо неуспешните реваскуларизации.^{740-742,743,744} В допълнение се наблюдава по-успешно облекчаване на ангина и по-добър функционален статус след успешна реканализация на СТО.⁷⁴⁵ В *post hoc* анализа на 4-годишните резултати в изпитването SYNTAX, наличието на СТО е най-силният независим предиктор на непълна реваскуларизация (46.6% в рамото с ПКИ) и има неблагоприятен ефект върху клиничния изход, включително върху смъртността.⁵⁹⁴

Процедурният успех е по-нисък при ПКИ на СТО, отколкото на не-СТО лезии, при сходна честота на усложненията.^{746,747} В мета-анализ на 13 проучвания обхващащи 7288 пациенти реканализацията е била успешна в 69% от случаите (между 51 и 74%).⁷⁴³ Успехът зависи до голяма степен от уменията на оператора, опита със специфични процедурни техники и наличието на специални консумативи (специализирани водачи и катетри и балони за СТО с много нисък профил). Двустранната ангиография и IVUS могат да бъдат от голяма полза, както и специалните техники, като „закотвяне“ на водещия катетър, различни ретроградни подходи и специфични манипулации с коронарния водач, включително паралелен или „закотвящ“ водач.⁷⁴⁸ Ретроградният подход през колатерални съдове дава допълнителни възможности за успех след неуспешна антеградна реканализация, особено при оклузии на дясната коронарна артерия и LAD.⁷⁴⁹ По принцип, този метод не се счита като подход на първи избор и най-често се прилага в случаите на неуспешни първоначални опити. Общият успех на ретроградния подход в един многоцентров регистър със 175 пациенти е бил 83.4%.⁷⁵⁰

В наскоро публикувани систематични обзори и едно РКИ с дългосрочно проследяване DES са довели до по-добри клинични резултати от BMS, главно поради по-нисък риск от реваскуларизация.⁷⁵¹⁻⁷⁵⁴

17.3.3. Остиални лезии

Остиалната болест се дефинира като лезия започваща до 3 mm след началото на съда. Според локализацията си тя може да се окачестви като аорто-остиална, не-аорто-остиална или на остиума на страничен клон.⁷⁵⁵ Коронарните остиални лезии често не са проява на коронарна атеросклероза, а са по-скоро свързани с аортит или лъчева експозиция.⁷⁵⁶⁻⁷⁵⁸

Остиалните лезии обикновено се манифестират като фибрози, калцирани и относително ригидни.^{759,760} Аорто-остиалната болест е резистентна на дилатация и склонна към

бързо обратно стесняване (recoil), поради по-голямата дебелина на мускулната и еластичната тъкан в аортната стена.⁷⁵⁵ Коронарните стентове – особено DES – показват по-добра процедурна ефикасност и безопасност.

При остиални коронарни лезии, допълнителната преценка и повишеното внимание са много важни преди да се пристъпи към ПКИ:⁷⁵⁵

- (1) При аорто-остиални лезии трябва да се изключи коронарен спазъм;
- (2) При остиални стенози на LAD или LCx трябва да се вземе решение дали да бъде направен опит за точно позициониране на стента в остиума на артерията или да се предпочете стентирание на ствола на LCA (LM) покриващо остиума на LCx/LAD.

Оценката на лезията с IVUS може да бъде от полза, особено при остиална стеноза на LM, включително оценка на степента на калцинозата, нуждата от допълнителни устройства и оценка на разгъването на стента. Измерването на фракционния резерв на кръвотока също може да има стойност за оценка на ангиографски гранични аорто-остиални лезии и при остиални лезии на страничен клон,⁷⁶¹ като се обръща специално внимание да не се допусне вклиняване на водещия катетър и се използва предимно венозен, а не интракоронарен аденозин.

Правилният избор на водещ катетър е важен при аорто-остиални лезии, за да се избегне дълбока интубация и компретиране на коронарния кръвоток.

Подготовката и остъргването на лезията чрез ротационна атеректомия и специални балони, режещи (cutting) или нацепващи (scoring), може да е полезно при калцирани, ригидни остиални лезии.⁷⁶²⁻⁷⁶⁵

Препоръки за лечение на специфични видове лезии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт. ^c
DES трябва да се имат предвид при ПКИ на остиални лезии.	IIa	B	769–772
При ПКИ на бифуркационни лезии имплантацията на стент само в основния съд последвана при нужда от балонна ангиопластика с или без стентирание на страничния клон трябва да бъде предпочитано лечение.	IIa	A	725–731
Перкутанна реканализация на СТО трябва да се обсъди при пациенти, ако се очаква намаление на исхемията в съответната миокардна територия и/или облекчаване на ангина.	IIa	B	740–743, 745
Ретроградна реканализация на СТО може да се обсъди след неуспешен антеграден опит или като първичен подход при избрани пациенти.	IIb	C	

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. СТО = хронична тотална оклузия (chronic total occlusion); DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция..

Медикамент-излъчващите стентове са средства на избор при остиалните лезии.

Прецизното позициониране на стента точно в коронарния остиум може да е технически предизвикателно, поради което са описани някои специални техники, с които се постига оптимално пласиране на стента.⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁸

Лечението на рестенотични лезии и лезии на вена сафена графтове се обсъждат в точка 14.

18. Антитромбозно лечение

Изборът, включването, комбинирането и продължителността на антитромбозните стратегии за миокардна ревазуларизация зависят от клиничната ситуация [СКАБ (SCAD), NSTEMI, ACS, STEMI], но и от неотложността и метода (ПКИ или АКБ) на

ревазуларизация. За максимизиране на ефективността на терапията и намаляване на риска от хеморагия, исхемичният и хеморагичният риск трябва да бъдат изчислени индивидуално.

18.1. Перкутанна коронарна интервенция при стабилна коронарна артериална болест

18.1.1. Перорална антитромбоцитна терапия

Двойната антитромбоцитна терапия включва ацетилсалицилова киселина (ASA) в перорална насищаща доза 150–300 mg (или 80–150 mg i.v.), последвана от 75–100 mg *per os* (р.о.) дневно плюс клопидогрел в насищаща доза 300–600 mg, последвана от 75 mg дневно.⁷⁷³⁻⁷⁷⁵ Ацетилсалициловата

Препоръки за антитромбозно лечение при пациенти със СКАБ подложени на ПКИ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Предварително лечение с антитромбоцитни средства			
Лечение със 600 mg клопидогрел се препоръчва при пациенти с планова ПКИ, веднага след изясняване на анатомията и вземане на решение да се продължи с ПКИ, за предпочитане 2 или повече часа преди процедурата.	I	A	789–792
Предварително лечение с клопидогрел може да се обсъди при пациенти с висока вероятност за сигнификантна КАБ.	IIb	C	-
При пациенти на поддържаща доза от 75 mg клопидогрел, след потвърждаване на показания за ПКИ, може да се обсъди приложение на нова натоварваща доза от 600 или повече mg.	IIb	C	-
Антитромбоцитна терапия по време на ПКИ			
ASA се препоръчва преди планово стентирание.	I	B	776, 793, 794
ASA в перорална насищаща доза от 150–300 mg (или 80–150 mg i.v.) се препоръчва, ако няма предварително лечение.	I	C	-
Клопидогрел (насищаща доза от 600 или повече mg, дневна поддържаща доза 75 mg) се препоръчва при планово стентирание.	I	A	795–798
Антитромбоцитна терапия след стентирание			
DAPT се препоръчва за минимум 1 месец след имплантация на BMS.	I	A	791, 799–801
DAPT се препоръчва за 6 месеца след имплантация на DES.	I	B	799, 802, 803
По-кратка DAPT (<6 месеца) може да се обсъди след имплантация на DES при пациенти с висок хеморагичен риск.	IIb	A	804, 805
Препоръчва се доживотна антитромбоцитна монотерапия, обичайно ASA.	I	A	776, 794
Препоръчва се инструктиране на пациентите за важността на спазването на антитромбоцитната терапия.	I	C	-
DAPT може да се използва за повече от 6 месеца при пациенти с висок исхемичен риск и нисък хеморагичен риск.	IIb	C	-
GP IIb/IIIa антагонисти трябва да се имат предвид само при усложнена коронарна процедура.	IIa	C	-
Антикоагулантна терапия			
Нефракциониран хепарин 70–100 U/kg.	I	B	806
Бивалирудин (0.75 mg/kg болус последван от 1.75 mg/kg/час до 4 часа след процедурата) в случай на хепарин-индуцирана тромбоцитопения.	I	C	-
Бивалирудин (0.75 mg/kg болус, последван от 1.75 mg/kg/час по време на процедурата) при пациенти с висок хеморагичен риск.	IIa	A	783–785
Еноксапарин i.v. 0.5 mg/kg	IIa	B	786, 788, 807

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); BMS = гол метален стент (bare-metal stent); КАБ = коронарна артериална болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy); DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); GP = гликопротеин; i.v. = интравенозно; ПАБ = периферна артериална болест; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; СКАБ = стабилна коронарна артериална болест.

киселина действа чрез необратимо инхибиране на тромбоцитната цикло-оксигеназа-1 (COX-1), което обичайно е пълно при хронично приложение на ≥ 75 mg/ден. За разлика от антитромбоцитните ефекти, гастроинтестиналните нежелани реакции на ASA нарастват при по-високи дози. Оптималното отношение риск-полза изглежда се постига при дозировка на ASA 75–150 mg/ден.^{774,776}

Няма доказателства за полза от системно предварително насищане с клопидогрел преди диагностична коронарна ангиография при СКАБ.⁷⁷⁷ Насищаща доза 600 mg или повече се препоръчва при пациенти, предвидени за планова ПКИ, ако коронарната анатомия е известна. Употребата на по-висока поддържаща доза (150 mg) се предлага при пациенти с висок тромбозен риск (т.е. при диабет, след рекурентен миокарден инфаркт, след ранна и късна стент-тромбоза, при сложни лезии или при животозастрашаващи ситуации, ако настъпи оклузия); няма, обаче, проучвания, които да са доказали краткосрочна или дългосрочна полза от поддържаща дневна доза 150 mg. В тази връзка, изпитването GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay: Impact on Thrombosis And Safety) не успя да покаже полза от удвояване на поддържащата доза клопидогрел при лица считани за нон-респондери.⁷⁷⁸

Препоръчва се доживотна антитромбоцитна монотерапия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не прекъсват преждевременно пероралната антитромбоцитна терапия след стентирание, поради риска от стент-тромбоза и миокарден инфаркт.^{774,779} Данни от регистъра PARIS (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens In Stented Patients) показват, че сърдечните събития след спиране на DAPT зависят от клиничната ситуация и причината за спирането и че те намаляват с времето.⁶⁴⁸ Половината от случаите, при които лечението е било прекратено в рамките на 2 години след имплантация на стент, са били по лекарско предписание и не са довели до никакви неблагоприятни ефекти. Прекъсване поради хеморагия или несъобразяване са били причина за 14% от прекратяванията и са били свързани със значително повишен риск от MACE, въпреки че тази връзка до голяма степен намалява след 30 дни. Макар че общият принос на спирането на DAPT към сърдечния риск е малък – което противоречи на съществуващите постановки за удължаване на антитромбоцитното лечение след ПКИ при иначе стабилни пациенти – тези данни подчертават нуждата от обучение на пациента.

18.1.2. Интравенозна антитромбоцитна терапия

Скорешни проучвания не демонстрираха допълнителна полза от GP IIb/IIIa инхибитори след даване на клопидогрел в насищаща доза 600 mg.⁷⁸⁰⁻⁷⁸² Отделни случаи, обаче, показват, че GP IIb/IIIa могат да бъдат полезни в спешни ситуации (интрапроцедурно образуване на тромби, бавен кръвоток, заплахата за оклузия на артерията).⁸⁶ Употребата на кангрелор се разглежда в точка 18.4.2.

18.1.3. Антикоагулация

Изпитването REPLACE (Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events)-2 демонстрира, че клиничният изход с бивалирудин и провизорна GP IIb/IIIa блокада е подобен на този с нефракциониран хепарин (unfractionated heparin, UFH) плюс планова GP IIb/IIIa инхибиция по време на ПКИ за СКАБ.⁷⁸³ Впоследствие, изпитването ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment) 3, прове-

дено при пациенти лекувани предварително с клопидогрел показва нетен клиничен изход, подобен на този с бивалирудин и UFH,⁷⁸⁴ но дозировката на UFH е била по-висока (140 U/kg) от препоръчаната, което е довело до повече големи хеморагии при пациентите с предпочетен феморален достъп при проведените процедури. Предвид първичните крайни резултати и тенденцията към по-нисък риск от миокарден инфаркт, антикоагулацията с UFH в i.v. болус 70–100 U/kg остава стандартно антикоагулантно лечение при планова ПКИ. Сред ПКИ-пациенти с отрицателни биомаркери бивалирудин намалява хеморагиите без да повлиява смъртността и следователно би могъл да се обсъди при пациенти с висок хеморагичен риск.⁷⁸⁵

Изпитването STEEPLE (Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomized Evaluation) демонстрира по-ниска честота на хеморагиите с интравенозен еноксапарин (0.5 mg/kg; $P = 0.01$; 0.75 mg/kg; $P = 0.05$) и с 57% по-малко големи хеморагии с двете дози ($P < 0.01$ за двете) в сравнение с UFH при еднаква ефикасност.⁷⁸⁶ Все пак, сигнификантна полза по отношение на първичния краен резултат се установява само в рамките на по-ниска доза, което е било спряно преждевременно, поради несигнификантна тенденция към по-висока смъртност, несвързана с исхемични събития и непотвърдена след едногодишно проследяване.⁷⁸⁷ Скорешен мета-анализ потвърди благоприятния профил на безопасност.⁷⁸⁸

18.2. Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Висок исхемичен риск има при динамични промени на ST-сегмента и промени в тропонина (първични индикатори), диабетен статус, GRACE скор > 140 , ЛК функция $< 40\%$, Креатининов клирънс < 60 mL/min, скорешна ПКИ и слединфарктна ангина (вторични индикатори).¹⁸⁰ Хеморагичният риск може да се оцени с помощта на рискови скорове, които вероятно остават валидни, въпреки нарасналото приложение на радиален достъп за извършване на ПКИ.^{808,809}

18.2.1. Перорална антитромбоцитна терапия

Двойната антитромбоцитна терапия включва ASA в перорална насищаща доза 150–300 mg (или 80–150 mg i.v.), последвана от 75–100 mg p.o. дневно, и P2Y₁₂-рецепторен антагонист, както се обсъжда по-долу.⁷⁷⁴

Прасугрел и тикагрелор

Прасугрел (60 mg насищаща доза и 10 mg дневна поддържаща доза), лекарствен предшественик, който блокира необратимо тромбоцитния рецептор P2Y₁₂ при по-бързо начало на действието и по-мощна антитромбоцитна инхибиция, беше тестван в изпитването TRITON-TIMI-38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial InfaRction 38) срещу клопидогрел в насищаща доза 300 mg и двата започнати в катетеризационната лаборатория след диагностична ангиография при тиенопиридин-наивни пациенти – и води до благоприятни резултати по отношение на комбинирания исхемичен изход.⁵¹⁸ В това проучване не са включени консервативно лекувани пациенти с NSTEMI-ACS. Рекурентните сърдечно-съдови събития са били по-малко при лекуваните с прасугрел пациенти (от 11.2% на 9.3%; RRR 0.82; 95% CI 0.73–0.93; $P = 0.002$), най-вече поради по-ниския

риск от миокарден инфаркт (от 9.2% на 7.1%; RRR 23.9%; 95% CI 12.7–33.7; $P < 0.001$). Тежките хеморагични усложнения са били по-чести с прасугрел, отколкото с клопидогрел (големи не-АКБ TIMI хеморагии, съответно 2.4% vs. 1.8%; HR 1.32; 95% CI 1.03–1.68; $P = 0.03$), най-вече поради нарастване на спонтанните кръвоизливи (съответно, 1.6% vs. 1.1%; HR 1.51; 95% CI 1.09–2.08; $P = 0.01$), но също и на фаталните хеморагии (съответно, 0.4% vs. 0.1%; HR 4.19; 95% CI 1.58–11.11; $P = 0.002$). Хеморагиите са били по-чести и при лекувани с прасугрел пациенти насочени за ранен АКБ. Ако се изключат пациентите с висок хеморагичен риск, прасугрел предлага сигнификантна полза спрямо клопидогрел по отношение на сърдечно-съдовите събития (HR 0.74; 95% CI 0.66–0.84; $P < 0.001$) без значимо нарастване на големите хеморагии (HR 1.24; 95% CI 0.91–1.69; $P = 0.17$).⁵¹⁸ При диабетни пациенти с ОКС, прасугрел оказва особено благоприятен ефект спрямо клопидогрел, без сигнификантно нарастване на хеморагичния риск.³³⁷ Прасугрел трябва да се има предвид при пациенти със стент-тромбоза, въпреки спазването на терапията с клопидогрел.⁸¹⁰ Прасугрел е противопоказан при пациенти с прекаран инсулт или ТИА. Лечение с прасугрел по принцип не се препоръчва при пациенти на възраст ≥ 75 години. Ако след внимателна оценка лекуващият лекар смята, че това лечение е необходимо във възрастовата група ≥ 75 години или в групата с ниско телесно тегло (< 60 kg), след насищаща доза 60 mg трябва да се назначи поддържаща доза 5 mg.

Като алтернатива може да се приложи тикагрелор.⁸¹¹ Тикагрелор [180 mg насищаща доза; 90 mg b.i.d. (два пъти дневно) дневна поддържаща доза], циклопентилтриазолопиримидин, е перорален инхибитор свързващ обратимо P2Y₁₂ с плазмен полуживот приблизително 6–12 часа. Проучването PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) рандомизира пациенти с ОКС – с или без предварително насищане с клопидогрел и независимо от стратегията (инвазивна vs. неинвазивна) – да получат лечение с тикагрелор или клопидогрел и показва сигнификантно по-добри резултати в полза на тикагрелор за комбинирания исхемичен краен резултат (11.7% в групата с клопидогрел и 9.8% в групата с тикагрелор; HR 0.84; 95% CI 0.77–0.92; $P < 0.001$) и смъртността (съответно, от 5.1% на 4.0%; HR 0.79; 95% CI 0.69–0.91; $P = 0.001$).³⁴¹ Позволено е било пациенти с умерено до високорисков NSTEMI-ACS подложени на ПКИ да получат по спял начин 300 mg допълнителна насищаща доза клопидогрел (обща насищаща доза 600 mg) или съответно плацебо след началната насищаща доза. Пациентите с окончателна диагноза миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) са показали сигнификантно по-ниска честота на първичните крайни критерии с тикагрелор, отколкото с клопидогрел (съответно, 11.4% vs. 13.9%; HR 0.83, CI 0.73–0.94), за разлика от пациентите с окончателна диагноза нестабилна ангина (съответно, 8.6% vs. 9.1%; HR 0.96, CI 0.75–1.22). Честотата на големите не-АКБ TIMI хеморагии е сходна на тази с прасугрел в изпитването TRITON-TIMI 38 и по-висока (2,8%) в групата с тикагрелор, отколкото в групата с клопидогрел (2,2%) (HR 1.25; 95% CI 1.03–1.53; $P = 0.03$). Големи свързани с АКБ TIMI хеморагии са настъпили при 5,3% от пациентите в групата с тикагрелор и при 5,8% в групата с клопидогрел. Няма разлика в общата честота на фаталните хеморагии (0,3% и в двете групи), въпреки по-високата честота на фаталните интракраниални хеморагии в групата с тикагрелор (0.1% vs. 0.001%; $P = 0.02$). Тикагрелор е бил свързан с повишена честота на нежелани реакции, включително диспнея,

по-чести камерни паузи и безсимптомно повишаване на пикочната киселина.¹⁸⁰

Клопидогрел

Клопидогрел е лекарствен предшественик, който се конвертира в активни метаболити чрез двуетапна реакция, включваща цитохром P450 (CYP450) ензими, която води до необратима блокада на P2Y₁₂ рецептор. В сравнение с прасугрел и тикагрелор тази конверсия води до по-бавно начало на действието и по-голяма вариабилност в пероралната бионаличност. Изпитването CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes 7) прави проверка дали режимът с двойна доза клопидогрел (600 mg насищаща доза, последвана от поддържаща доза 150 mg от втория до седмия ден, след което поддържаща доза 75 mg) превъзхожда режима със стандартна доза клопидогрел (300 mg насищаща доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) при пациенти с ОКС (лекувани консервативно и инвазивно). Като цяло, режимът с по-високата дозировка не се оказва по-ефективен от конвенционалната дозировка, а има сходна 30-дневна честота на комбинирания краен резултат включващ сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт (съответно, 4.2% vs. 4.4%; HR 0.94; 95% CI 0.83–1.06; $P = 0.30$), но е бил свързан с повишена 30-дневна честота на големите TIMI хеморагии (1.7% vs. 1.3%; HR 1.26; 95% CI 1.03–1.54; $P = 0.03$) и нужда от хемотрансфузии (2.2% vs. 1.7%; HR 1.28, 1.07–1.54; $P = 0.01$).⁵¹⁹ Първичният краен показател за ефикасност не се влияе от дозировката на ASA (висока vs. ниска), нито критерият за безопасност голяма хеморагия. При анализа на резултатите от предварително дефинираната подгрупа от 17 263 пациенти с ОКС подложени на ПКИ режимът с двойна доза клопидогрел е довел до намаление на сърдечно-съдовите събития с 14% (3.9% vs. 4.5%; HR 0.86; 95% CI 0.74–0.99; $P = 0.039$); но стойността на P за взаимодействие е била 0.03 и не е покрила предварително определения критерий ($P < 0.01$), правещ тези резултати статистически значими. По тази причина ползата се ограничава формално до 31% по-ниския риск от стент-тромбоза (1.6% vs. 2.3%; HR 0.69; 95% CI 0.56–0.87; $P = 0.001$).⁸¹² Големите хеморагии са били по-чести при двойната дозировка, отколкото при стандартната дозировка клопидогрел (1.6% vs. 1.1%; HR 1.41; 95% CI 1.09–1.83; $P = 0.009$). Трудно за разкриване е влиянието на избраната стратегия за кратък (1 седмица) период на лечение със 150 mg. Високата и ниската дозировка ASA не са довели до разлики в първичния критерий за ефикасност (съответно 4.1% vs. 4.2%; HR 0.98; 95% CI 0.84–1.13; $P = 0.76$) и за безопасност – голяма хеморагия (1.5% vs. 1.3%; HR 1.18; 95% CI, 0.92–1.53; $P = 0.20$). Въз основа на тези данни, високата дозировка клопидогрел с насищаща доза 600 mg и поддържаща доза 150 mg през първата седмица може да се обсъжда, само когато прасугрел или тикагрелор не са налични или когато са противопоказани.

18.2.2. Интравенозна антитромбоцитна терапия

В ерата преди DAPT изпитванията с подходяща дозировка GP IIb/IIIa инхибитори при пациенти подложени на балонна ангиопластика и имплантация на коронарен стент демонстрираха по-ниска честота на комбинацията от исхемични събития в полза на комбинираното лечение с GP IIb/IIIa инхибитор и UFH, отколкото при монотерапия с UFH, главно за сметка на намаляването на честотата на миокардния инфаркт.⁸¹³ В изпитването ISAR-REACT 2, тази полза – съгласно

първичния краен критерий смърт, миокарден инфаркт или неотложна TVR в рамките на 30 дни – се запазва независимо от предварителното лечение с клопидогрел в насищаща доза 600 mg при пациенти с NSTEMI (13.1% vs. 18.3%; RR 0.71; 95% CI 0.54–0.95; $P = 0.02$), но не и при нестабилна ангина без покачване на биомаркерния протеин (4.6% vs. 4.6%; RR 0.99; 95% CI 0.56–1.76; $P = 0.98$).⁸¹⁴

Изпитването ACUITY – което сравнява монотерапия с бивалирудин (в 7.4% плюс GP IIb/IIIa инхибитор при усложнена процедура) срещу UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитори – установява сигнификантна полза от монотерапия с бивалирудин по отношение на първичния 30-дневен комбиниран краен показател, включващ исхемични и хеморагични усложнения (съответно 10.1% vs. 11.7%; RR 0.86; 95% CI 0.77–0.97; $P = 0.02$), дължаща се на намаляване на големите хеморагични усложнения (съответно 3.0% vs. 5.7%; RR 0.53; 95% CI 0.43–0.65;

$P < 0.001$), без сигнификантно нарастване на исхемичните усложнения (съответно 7.8% vs. 7.3%; RR 1.08; 95% CI 0.93–1.24; $P = 0.32$).⁸¹⁵ Тази полза от бивалирудин се проявява независимо дали IIb/IIIa инхибиторите са приложени интрапроцедурно или предварително и се запазва през 1-годишния период на наблюдение.⁸¹⁶ По-скорошното изпитване ISAR-REACT 4 при ПКИ пациенти с NSTEMI не установява сигнификантна полза от UFH плюс абциксимаб, в сравнение с бивалирудин като монотерапия. Първичният краен показател смърт, рекурентен миокарден инфаркт, неотложна TVR или голяма хеморагия в рамките на 30 дни се наблюдава при 10,9% от пациентите в групата с хепарин плюс абциксимаб в сравнение с 11,0% в групата с бивалирудин (RR 0.99; 95% CI 0.74–1.32; $P = 0.94$).⁸¹⁷ Комбинацията хепарин плюс абциксимаб, обаче, е била свързана със сигнификантно повече големи хемора-

Препоръки за антиромбозно лечение при пациенти с NSTEMI-ACS подложени на ПКИ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Антиромбоцитна терапия			
ASA се препоръчва при всички пациенти без противопоказания в начална перорална насищаща доза 150–300 mg (или 80–150 mg i.v.) и поддържаща доза 75–100 mg дневно за дълъг срок, независимо от терапевтичната стратегия.	I	A	774, 776, 794
P2Y12 инхибитори се препоръчват в допълнение към ASA и лечението с тях продължава 12 месеца, ако няма противопоказания, като висок хеморагичен риск. Съществуват следните варианти:	I	A	337, 341, 825
• Прасугрел (60 mg насищаща доза, 10 mg дневна доза) при пациенти, при които коронарната анатомия е известна и стратегията е да се премине към ПКИ, ако няма противопоказания.	I	B	337
• Тикагрелор (180 mg насищаща доза, 90 mg два пъти дневно) при пациенти с умерен до висок риск от исхемични събития, независимо от началната терапевтична стратегия, включително и лекуваните предварително с клопидогрел, ако няма противопоказания.	I	B	341
• Клопидорел (600 mg насищаща доза, 75 mg дневна доза), само когато прасугрел или тикагрелор не са налични или са противопоказани.	I	B	812, 825
GP IIb/IIIa антагонисти трябва да се обсъдят при усложнена ПКИ или тромбозни усложнения.	IIa	C	
Предварително лечение с прасугрел при пациенти, при които коронарната анатомия не е уточнена, не се препоръчва.	III	B	826
Предварително лечение с GP IIb/IIIa антагонисти при пациенти, при които коронарната анатомия не е уточнена, не се препоръчва.	III	A	357, 815
Антикоагулантна терапия			
Антикоагулация се препоръчва при всички пациенти в допълнение към антиромбоцитната терапия по време на ПКИ.	I	A	180
Антикоагулацията се подбира в зависимост от исхемичния и хеморагичния риск, както и според профила на ефикасност-безопасност на избраното средство.	I	C	
Бивалирудин (0.75 mg/kg болус, последван от 1.75 mg/kg/час до 4 часа след процедурата) се препоръчва като алтернатива на комбинацията НФХ плюс GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор по време на ПКИ.	I	A	815–817
НФХ се препоръчва като антикоагулант за ПКИ, ако пациентът не може да получи бивалирудин.	I	C	
При пациенти на фондапаринукс (2.5 mg дневно s.c.) по време на ПКИ е показан еднократен болус НФХ (85 IU/kg или 60 IU/kg в случай на едновременна употреба на GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори).	I	B	827
Еноксапарин трябва да се има предвид като антикоагулант за ПКИ при пациенти, лекувани предварително с подкожен еноксапарин.	IIa	B	788
Прекратяване на антикоагулацията трябва да се обсъди след инвазивна процедура, освен ако няма други показания.	IIa	C	
Замяна на НФХ с LMWH и обратно не се препоръчва.	III	B	820

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); GP = гликопротеин (glycoprotein); i.v. = интравенозно; LMWH = нискомолекулярен хепарин (low-molecular-weight heparin); NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; НФХ = нефракциониран хепарин.

гии от бивалирудин (съответно 4.6% vs. 2.6%; RR 1.84; 95% CI 1.10–3.07; $P = 0.02$).

В съгласие с ACUITY и ISAR-REACT 4 изпитването EARLY-ACS не намира полза от предпроцедурно приложение на епителифбатид с или без предварително лечение с клопидогрел (съответно 9.3% vs. 10.0%; OR 0.92; 95% CI 0.80–1.06; $P = 0.23$), но е било свързано с по-чести хеморагии при епителифбатид (големи TIMI хеморагии, съответно, 2.6% vs. 1.8%; OR 1.42; 95% CI 1.07–1.89; $P = 0.02$).³⁵⁷

В TRITON-TIMI 38, 7414 пациенти (54,5% от общата проучена популация) са получили GP IIb/IIIa инхибитори, но що се отнася до намаляването на риска от сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт, значителна полза е била наблюдавана от прасугрел, в сравнение с клопидогрел, независимо от употребата на GP IIb/IIIa инхибитори (с GP IIb/IIIa инхибитори: HR 0.76; 95% CI 0.64–0.90; без GP IIb/IIIa инхибитори: HR 0.78; 95% CI 0.63–0.97; P -стойност за взаимодействие 0.83). Разликата в риска от големи или малки TIMI хеморагии с прасугрел спрямо клопидогрел не е била значима, независимо дали пациентите са били лекувани с GP IIb/IIIa инхибитори (P -стойност за корелация 0.19).⁸¹⁸

В заключение, няма доказателства за допълнителна полза от рутинна предпроцедурна употреба на GP IIb/IIIa инхибитори при пациенти с NSTEMI-ACS планирани за коронарна ангиография.

18.2.3. Антикоагулация

Общо правило е да се избягва преминаването от един към друг антитромбин (с изключение на добавянето на UFH към фондапаринукс) – особено от UFH към нискомолекулярен хепарин (low-molecular-weight heparin, LMWH)^{819,820} – и да се спрат антитромбините след ПКИ, с изключение на специални ситуации (напр. ЛК аневризма и/или тромбоза, ПМ, удължен постепен режим, отсрочено отстраняване на интродюсер).

Сред пациенти с високорискови ОКС – позитивни биомаркери, промени в ST-сегмента или GRACE рисков скор >140 с предвидена неотложна или ранна инвазивна стратегия – бивалирудин плюс провизорен GP IIb/IIIa рецепторен инхибитор се препоръчва като алтернатива на UFH плюс GP IIb/IIIa рецепторни инхибитори, особено при пациенти с висок хеморагичен риск. ACUITY демонстрира превъзходството на бивалирудин над UFH или LMWH плюс GP IIb/IIIa инхибитор, режим, за който отдавна е доказано, че превъзхожда монотерапията с хепарин.⁸¹⁵ При пациенти с NSTEMI подложени на ПКИ ISAR-REACT 4 дава допълнителни доказателства в полза на бивалирудин при по-добър профил на безопасност от комбинацията UFH и абциксимаб. Употребата на бивалирудин не отменя възможността за приложение на GP IIb/IIIa инхибитор при усложнена процедура.⁸¹⁷ Все пак, при нискорискови пациенти предварително лекувани с клопидогрел бивалирудин изглежда няма предимства пред хепарин.⁸²¹ Даваме си сметка, че поветчето от данните в подкрепа на бивалирудин са взети от изпитвания, в които сравняваните средства са UFH плюс GP IIb/IIIa инхибитор, комбинация, която вече не се прилага рутинно.

Значителен брой пациенти са подложени на катетеризация след фаза на консервативно лечение. Много от тези пациенти са на фондапаринукс, индиректен фактор Ха инхибитор, както се препоръчва в текущите насоки, въз основа на изпитване OASIS (Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions)-5.^{180,822} В това изпитване, комбинираната честота на исхемичните събития е била подобна, но тежките хеморагични усложнения са били сигнификантно по-малко

с фондапаринукс, отколкото с еноксапарин. Този благоприятен нетен клиничен изход включва намалена дългосрочна смъртност и честота на инсултите. Поради по-високата честота на катетърната тромбоза при пациенти подложени на ПКИ на фона на монотерапия с фондапаринукс трябва да се добави пълна доза интравенозен UFH (85 U/kg) за предотвратяване на образуването на катетърни тромби.⁸²³

По-ранни проучвания при пациенти с ОКС получаващи предимно консервативно лечение демонстрира предимството на еноксапарин над UFH.⁸²⁴ По-скорошни проучвания при ПКИ не установиха предимства на еноксапарин над UFH, когато предрандомизационната антикоагулация не е съответствала на лечението в проучването или когато е имало пострандомизационна смяна на едното с другото лечение.^{819,820} Наскоро, в мета-анализ включващ пациенти с NSTEMI-ACS беше докладвано предимство на еноксапарин над UFH изразяващо се в намаляване на смъртността и хеморагичните усложнения.⁷⁸⁸

18.3. Миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

Пациенти, подложени на първична ПКИ, трябва да получат комбинация от DAPT с ASA и P2Y₁₂ рецепторен блокер възможно най-рано преди ангиографията и парентерален антикоагулант.

18.3.1. Перорална антитромбоцитна терапия

Перорална насищаща доза ASA 150–300 mg (или i.v. 80–150 mg) последвана от 75–100 mg p.o. дневно трябва да бъде дадена за осигуряване на инхибиция на TXA2 зависимата тромбоцитна агрегация.⁸⁸⁷

Предпочитаните P2Y₁₂ инхибитори са прасугрел (60 mg p.o. насищаща доза; 10 mg поддържаща доза) и тикагрептор (180 mg p.o. насищаща доза; 90 mg поддържаща доза b.i.d.).^{341,518} В предварително определените подгрупи пациенти със STEMI подложени на ПКИ в изпитването TRITON-TIMI 38 ползата от прасугрел е била постоянна за първичния краен резултат до 15-ия месец (прасугрел 10.0% vs. клопидогрел 12.4%; HR 0.79; 95% CI 0.65–0.97; $P = 0.02$), без сигнификантно нарастване на несвързания с АКБ хеморагичен риск (съответно 2.4% vs. 2.1%; HR 1.11; 95% CI 0.70–1.77; $P = 0.65$). Имало е по-нисък риск от стент-тромбоза (съответно 1.6% vs. 2.8%; HR 0.58; 95% CI 0.36–0.93; $P = 0.02$), както и сърдечно-съдова смъртност (съответно, 1.4% vs. 2.4%; HR 0.61; 95% CI 0.37–1.00; $P = 0.047$)⁸²⁸ в полза на прасугрел след 30-дневно и 15-месечно наблюдение (съответно 2.4% vs. 3.4%; HR 0.74; 95% CI 0.50–1.09; $P = 0.129$). За отбелязване е, че две трети от пациентите със STEMI са получили ПКИ като първична реваскуларизационна стратегия, а една трета са били подложени на късна или вторична ПКИ след фибринолиза или поради липса на ранна реваскуларизация. Прасугрел е противопоказан при пациенти с предшестваш инсулт или ТИА. Лечение с прасугрел обикновено не се препоръчва при пациенти на възраст 75 и повече години. Във възрастовата група ≥ 75 години – ако лечението се смята за необходимо след внимателна индивидуална оценка риск-полза от лекуващия лекар – след насищаща доза 60 mg трябва да се предпише намалена поддържаща доза 5 mg.⁸¹¹ При пациенти с телесно тегло под 60 kg, също се препоръчва поддържаща доза 5 mg; това, както беше показано, води до по-ниска тромбоцитна реактивност – до степен подобна на тази с прасугрел 10 mg/

ден при пациенти с голямо телесно тегло – и до по-голяма тромбоцитна инхибиция и по-ниска честота на HPR (high platelet reactivity), отколкото 75 mg/ден клопидогрел, при еднаква честота на хеморагиите.⁸²⁹

В подгрупата пациенти със STEMI рандомизирани в изпитването PLATO предимството на тикагрелор над клопидогрел по отношение на първичния краен показател (съответно 9.4% vs. 10.8%; HR 0.87; 95% CI 0.75–1.01; $P = 0.07$; P за корелация 0.29)⁸²³ отговаря на общите резултати без висок хеморагичен риск (големи не-АКБ TIMI хеморагии, съответно, 2.5% vs. 2.2%; HR 1.09; 95% CI 0.80–1.48; $P = 0.60$), но с тенденция към по-ниска едногодишна сърдечно-съдова смъртност (съответно 4.7% vs. 5.4%; HR 0.84; 95% CI 0.69–1.03; $P = 0.07$). В обединен анализ на 48 599 пациенти, 94% от които с остър коронарен синдром, а 84% подложени на ПКИ, новите P2Y₁₂ инхибитори – включително прасугрел и тикагрелор – са свързани с намаляване на смъртността без сигнификантно нарастване на големите хеморагии при пациенти със STEMI.⁸³⁰

Важно е по-мощните средства (прасугрел и тикагрелор) да не се използват при пациенти с преживян хеморагичен инсулт или умерена до тежка чернодробна недостатъчност. Когато нито един от тези медикаменти не е наличен (или те са противопоказани) вместо тях трябва да се даде клопидогрел 600 mg p.o. съгласно предварително зададения ПКИ-анализ на CURRENT-OASIS 7.⁸¹²

18.3.2. Интравенозна антитромбоцитна терапия

Няколко изпитвания – проведени преди употребата на предварителното насищане с тиенопиридини и използващи главно абциксимаб (i.v. болус последван от инфузия на 0.125 mg/kg/min до максимална дозировка 10 mg/min за 12 часа) – документират клинични ползи от GP IIb/IIIa инхибитори като допълнение към първичната ПКИ проведена с UFH,^{242,831–833} включително сигнификантно подобрене на 1-годишната преживяемост, което се установява в мета-анализ на GP IIb/IIIa инхибицията с абциксимаб.⁸³¹

Голямото проучване FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) проверява дали ранното приложение по време на първия медицински контакт би подобрило клиничната ефикасност на GP IIb/IIIa инхибиторите в сравнение с приложението по време на първичната ПКИ. В това изпитване пациентите са били рандомизирани да получат предварително абциксимаб vs. приложение на абциксимаб в катетеризационната лаборатория.²⁷¹ Ранното vs. вътрелабораторното приложение на абциксимаб не е показало сигнификантен ефект върху първичния краен показател включващ смърт, рекурентен миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност, а е увеличило сигнификантно хеморагичния риск. В подгрупови анализи полза от ранната употреба на абциксимаб е била установена при пациенти рекрутирани от системата на специализиращи транспорт или при високорискови пациенти представящи се рано рано в междинен център, което налага трансфер за извършване на първична ПКИ.⁸³⁴ Рандомизираното двойно-сляпо изпитване On-TIME-2 (Continuing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation-2) използва висока доза тирофибан демонстрира сигнификантна полза от ранното в сравнение с късното провизорно приложение върху първичния сурогатен краен критерий резолюция на ST-сегмента и върху първичния комбиниран клиничен краен показател включващ смърт, рекурентен миокарден инфаркт, неотложна реинтервенция на таргетния съд или тромботич-

но процедурно усложнение (bail-out).⁸³⁵ Клиничната полза, обаче, е била свързана предимно с намаляване на нуждите от индивидуално приложение на тирофибан при процедурни усложнения. След обединяване на данните от On-TIME-2 с тези на 414 пациенти участвали в една уводна фаза по открит протокол при използване на същите включващи и изключващи критерии и съпътстващо лечение честотата на MACE е показала значително намаляване при системно приложение на висока доза тирофибан спрямо неприложение на тирофибан или употреба на плацебо (5.8% vs. 8.6%; $P = 0.043$), включително по-ниска смъртност (съответно 2.2% vs. 4.1%; $P = 0.051$) без нарастване на големите хеморагии (съответно 3.4% vs. 2.9%; $P = 0.58$).⁸³⁶ Остава неясно, дали ефектите наблюдавани в On-TIME-2 се дължат на ранно vs. вътрелабораторно приложение или на системно vs. провизорно приложение. Все пак, времето от начало на симптоматиката до приложението на проучваното лекарство във FINESSE е било двойно по-дълго от това в On-TIME 2;⁸³⁷ само около 40% от пациентите е трябвало да бъдат прехвърлени от болница без катетеризационна лаборатория в болница с такава лаборатория, а малка част от пациентите са били рекрутирани от транспортната система на медицинска помощ. Това е вероятна причина за разликите между резултатите от двете изпитвания.

Интراكоронарното – в сравнение с интравенозното – приложение на GP IIb/IIIa инхибитори е тествано в няколко малки проучвания и е било свързано с известна полза, която не е потвърдена в големи изпитвания.^{838,839}

В случаите на ангиографски данни за голям тромб, забавяне или отсъствие на кръвоток (slow-reflow, no-reflow) и други тромбозни усложнения, употребата на GP IIb/IIIa инхибитори като „спасителна“ терапия изглежда разумна, въпреки че тази теза не е проверена в рандомизирано изпитване.

18.3.3. Антикоагулация

В изпитването HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), ПКИ обхващащо 3602 пациенти със STEMI, бивалирудин с провизорен (bail-out) GP IIb/IIIa инхибитор (при 7.2% от пациентите) е превъзхождал системното приложение на GP IIb/IIIa инхибитори (най-вече абциксимаб) плюс UFH по отношение на двата първични крайни показатели неблагоприятни събития общо (съответно 9.2% vs. 12.1%; RR 0.76; 95% CI 0.63–0.92; $P = 0.005$) и големи хеморагии (съответно 4.9% vs. 8.3%; RR 0.60; 95% CI 0.46–0.77; $P < 0.001$).⁸⁴⁰ Клиничната полза включва сигнификантно подобрена преживяемост в групата с бивалирудин, в сравнение с групата с GP IIb/IIIa инхибитори след 30 дни, както и след 3 години (съответно 2.1% vs. 3.1%; $P = 0.049$ и съответно 5.9% vs. 7.7%; $P = 0.03$). Въпреки това, в групата с бивалирудин е имало-висока честота на стент-тромбозите през първите 24 часа (1.3% vs. 0.3%; $P < 0.001$) намаляваща в периода на проследяване, докато предрандомизационното приложение на UFH и 600 mg насищаща доза клопидогрел са били независими предиктори на по-нисък риск от остра и подостра стент-тромбоза. По-новото изпитване с явен протокол EUROMAX (European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography) сравнява стратегията за доболнично приложение на бивалирудин с тази използваща UFH или LMWH плюс провизорни гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (69%) при 2218 пациенти със STEMI при чест радиален достъп (47%) и придварително даване на P2Y₁₂ инхибитори (98%).⁸⁴¹ Първичният краен показател смърт или голяма не-АКБ хеморагия за 30 дни е показал значително по-ниски

Препоръки за анти тромбозно лечение при пациенти със STEMI подложени на първична ПКИ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт. ^c
Анти тромбоцитна терапия			
ASA се препоръчва при всички пациенти без противопоказания в начална перорална насищаща доза 150–300 mg (или 80–150 mg i.v.) и поддържаща доза 75–100 mg дневно за дълъг срок, независимо от терапевтичната стратегия.	I	A	776, 794
P2Y12 инхибитори се препоръчват в допълнение към ASA и лечението с тях продължава 12 месеца, ако няма противопоказания, като висок хеморагичен риск. Съществуват следните варианти:	I	A	–
• Прасургел (60 mg насищаща доза, 10 mg дневна доза) при липса на противопоказания.	I	B	828
• Тикагрелор (180 mg насищаща доза, 90 mg два пъти дневно) при липса на противопоказания.	I	B	823
• Клопидогрел (600 mg насищаща доза, 75 mg дневна доза), само когато прасургел или тикагрелор не са налични или са противопоказани.	I	B	812
Препоръчва се приложение на P2Y12 инхибитори по време на първия медицински контакт.	I	B	777, 846–848
GP IIb/IIIa инхибитори трябва да се обсъдят при усложнена ПКИ или данни за по-reflow или тромбозно усложнение.	IIa	C	–
Предкатетеризационна употреба на GP IIb/IIIa инхибитор (vs. употреба в катетеризационната лаборатория) може да се обсъди при високорискови пациенти, подложени на трансфер за първична ПКИ.	IIIb	B	271, 834, 835, 849
Антикоагуланти			
Антикоагулация се препоръчва при всички пациенти в допълнение към анти тромбоцитната терапия по време на ПКИ.	I	A	–
Антикоагулацията се подбира в зависимост от исхемичния и хеморагичния риск, както и според профила на ефикасност-безопасност на избраното средство.	I	C	
Нефракциониран хепарин: 70–100 U/kg i.v. болус, когато не се планира употреба на GP IIb/IIIa инхибитор; 50–70 U/kg i.v. болус с GPIIb/IIIa инхибитор.	I	C	
Бивалирудин 0.75 mg/kg болус, последван от i.v. инфузия на 1.75 mg/kg/час до 4 часа след процедурата.	IIa	A	243, 840, 841
Еноксапарин i.v. 0.5 mg/kg с или без GP IIb/IIIa инхибитор.	IIa	B	788, 842–844, 850

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); GP = гликопротеин (glycoprotein); i.v. = интравенозно(а); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (ST-segment elevation myocardial infarction).

стойности при доболнично приложение на бивалирудин, отколкото при приложение на UFH плюс провизорен GP IIb/IIIa инхибитор (съответно, 5.1% vs. 8.5%; RR 0.60; 95% CI 0.43–0.82; $P < 0.001$). Няма разлика в смъртността (съответно 2.9% vs. 3.1%; RR 0.96; 95% CI 0.60–1.54; $P = 0.86$), но големите хеморагии са по-редки (съответно 2.6% vs. 6.0%; RR 0.43; 95% CI 0.28–0.66; $P < 0.001$), което се дължи главно на разликата в случаите на кръвопреливане, докато честотата на големите TIMI хеморагии не е сигнификантно по-ниска (съответно 1.3% vs. 2.1%; RR 0.62; 95% CI 0.32–1.20; $P = 0.15$). Анализите за чувствителност показват, че резултатите са постоянни, без сигнификантно повлияване от артериалния достъп; все пак, след 30 дни стент-тромбозата е била по-честа в групата с бивалирудин (съответно 1.6% vs. 0.5%; RR 2.89; 95% CI 1.14–7.29; $P = 0.02$), което се дължи единствено на разликата през първите 24 часа, което върви успоредно с тенденцията към по-висока честота на реинфарктите (съответно, 1.7% vs. 0.9%; RR 1.93; 95% CI 0.90–4.14; $P = 0.08$), въпреки употребата на нови P2Y₁₂ инхибитори при повече от половината пациенти. Ползата по отношение на смъртността наблюдавана в изпитването HORIZONS-AMI не беше потвърдена от EUROMAX, а излишъкът от стент-тромбози остава, въпреки продължителната инфузия на бивалирудин. Проучването HEAT-PCI (How Effective are Antithrombotic Therapies in PPCI) е едноцентрово рандомизирано изпитване сравняващо бивалирудин с не-

фракциониран хепарин при 1829 пациенти със STEMI предвидени да получат първична ПКИ.⁸⁴² Проучването илюстрира съвременната практика на ограничено използване на GPIIb/IIIa инхибитори само в bail-out ситуации (при 15% от рандомизираната популация), честа употреба на нови P2Y₁₂ инхибитори (89% от пациентите), радиален достъп и преобладаващо имплантиране на DES. В крайна сметка, 1491 от 1812-те пациенти включени в окончателния анализ са били подложени на първична ПКИ. Първичният показател за ефикасност, комбинация от обща смъртност, инсулт, рекурентен инфаркт и непланирана реваскуларизация на таргетния съд, показва по-висока стойност в групата с бивалирудин, отколкото в групата с UFH (съответно 8.7% vs. 5.7%; HR 1.52; 95% CI 1.09–2.13; $P = 0.01$), включително и по-честа стент-тромбоза (съответно 3.4% vs. 0.9%; RR 3.91; 95% CI 1.61–9.52; $P = 0.001$), но без сигнификантна разлика в смъртността (съответно 5.1% vs. 4.3%). Първичният показател за безопасност – определен като голяма BARC 3–5 хеморагия – е 3.5% в групата с бивалирудин vs. 3.1% в групата с UFH ($P = 0.59$). Изпитването BRAVE (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation) 4 изследва въпроса дали стратегията с прасургел плюс бивалирудин ($n = 269$) превъзхожда стратегията с клопидогрел плюс UFH ($n = 275$) при STEMI пациенти с първична ПКИ и е прекратено поради бавно рекрутиране на пациенти.⁸⁴³ Първичният краен критерия – комбинация от смърт, миокарден инфаркт,

непланирана реваскуларизация на инфарктната артерия, стент-тромбоза, инсулт или голяма хеморагия оценен към 30-ия ден – е настъпил в съответно 15.6% vs. 14.5% (RR 1.09; 95% CI 0–1.79; $P = 0.68$), вторичният комбиниран исхемичен краен показател (смърт, миокарден инфаркт, реваскуларизация на инфарктната артерия, стент тромбоза или инсулт) е бил наблюдаван при съответно 4.8% vs. 5.5%, (RR 0.89; 95% CI 0.40–1.96; $P = 0.89$), а вторичният хеморагичен краен показател (несвързана с АКБ хеморагия по дефиницията на HORIZONS-AMI) при съответно 14.1% vs. 12.0% (RR 1.18; 95% CI 0.74–1.88; $P = 0.54$). В заключение, скоростни изпитвания сравняващи бивалирудин с UFH без системна употреба на GP IIb/IIIa антагонисти потвърждават опасенията за допълнителен риск от остра стент-тромбоза с бивалирудин, докато разликата в големите хеморагии е малка.

Enoxaparin [0.5 mg/kg i.v. последван от подкожно (s.c.) лечение] е бил сравнен с UFH в едно рандомизирано открито изпитване известно като изпитване ATOLL (Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischaemic and bleeding events at short and Long-term follow-up). Първичният комбиниран краен показател 30-дневна смъртност, усложнение на миокардния инфаркт, неуспешна процедура и голяма хеморагия не е бил сигнификантно по-нисък в рамките с еноксапарин (–17%; $P = 0.063$), но е имало намаление на комбинирания главен вторичен краен показател смърт, рекурентен миокарден инфаркт или ОКС, или неотложна реваскуларизация и на другите комбинирани вторични крайни показатели, като смърт или ресусцитиран сърдечен арест и смърт, или усложнение на миокардния инфаркт. Няма данни за по-висока честота на хеморагиите при употреба на еноксапарин спрямо UFH. В per-protocol анализ на изпитването ATOLL – отнасящ се за 87% от проучената популация – i.v. еноксапарин превъзхожда UFH по отношение на първичния краен критерий (RR 0.76; 95% CI 0.62–0.94; $P = 0.012$), но също и по отношение на исхемичните крайни показатели, смъртността (RR 0.36; 95% CI 0.18–0.74; $P = 0.003$) и големите хеморагии (RR 0.46; 95% CI 0.21–1.01; $P = 0.050$), допринасяйки за нарастването на нетната клинична полза (RR 0.46; 95% CI 0.3–0.74; $P = 0.0002$) при пациенти подложени на първична ПКИ. Въз основа на тези съображения, еноксапарин може да се разглежда като алтернатива на UFH за антикоагулация при първична ПКИ.⁸⁴⁴

Употребата на фондапаринукс при първична ПКИ е бил свързан с потенциална вреда в изпитването OASIS-6 и по тази причина не се препоръчва.⁸⁴⁵ По-специално, когато се използва самостоятелно по време на първична ПКИ, фондапаринукс е свързан с катетърна тромбоза. Поради това, трябва да се приложи допълнителен антикоагулант с анти-IIa активност (нефракциониран хепарин или еноксапарин).

18.4. Точки на интерес и специални състояния

18.4.1. Предварително лечение с P2Y₁₂ инхибитори

Клопидогрел

Концепцията за предварително лечение с P2Y₁₂-рецепторни блокери се базира на наблюдението, че рискът от ПКИ зависи от интрапроцедурното ниво на тромбоцитна инхибиция. Трите най-големи клинични проучвания подкрепящи тази концепция са (i) CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent

Recurrent Events) заедно с подгрупата PCI-CURE, (ii) CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) с подгрупата пациенти с достатъчно закъснение между приема на 300 mg клопидогрел и ПКИ и (iii) TARGET (Do Tirofiban and Reo-Pro Give Similar Efficacy Outcome Trial) с нерандомизираното си предварително лечение на фона на GP IIb/IIIa инхибиция.^{791,825,851} Допълнителни косвени данни в полза на предварителното лечение с P2Y₁₂-рецепторни блокери идват от схващането, че ползата от GP IIb/IIIa инхибицията спрямо плацебо наблюдавана в историческите проучвания намалява в по-нови проучвания със системно долабораторно приложение на P2Y₁₂-рецепторна инхибиция.^{269,817,821}

Скоршен мета-анализ оценява взаимодействието между предварителното приложение/неприложение на клопидогрел и смъртността и големите хеморагии сред пациенти подложени на ПКИ. Предварителното лечение с клопидогрел не е оказало влияние върху смъртността (OR 0.80; 95% CI 0.57–1.11) или риска от голяма хеморагия (OR 1.18; 95% CI 0.93–1.50), но рискът от големи сърдечни събития е намален сигнификантно (OR 0.77; 95% CI 0.66–0.89; $P < 0.001$).⁷⁷⁷ Наблюдава се значителна хетерогенност в зависимост от клиничната картина: SCAD (СКАБ), NSTEMI-ACS или STEMI, което показва липса на последователен терапевтичен ефект – особено по отношение на смъртността – в рамките на целия клиничен спектър. Ползата от предварително лечение е все по-голяма с нарастване на тежестта на клиничната картина.

По специално при SCAD, предварителното насищане с клопидогрел преди ПКИ не подобрява исхемичния изход, но показва тенденция към повече хеморагии.⁷⁷⁷ При NSTEMI-ACS се наблюдава сигнификантна редуция на големите сърдечно-съдови събития (OR 0.78; 95% CI 0.66–0.91; $P = 0.002$), предимно на миокардния инфаркт, с тенденция към повече големи TIMI хеморагии (OR 1.28; 95% CI 0.98–1.67; $P = 0.07$). При първична ПКИ за STEMI, единственото изпитване, което оценява приложението на DAPT преди хоспитализацията вместо в болницата, е спряно преждевременно заради бавно рекрутиране и показва тенденция за по-чест TIMI 2 или 3 кръвоток и по-малко исхемични събития в групата с предварително лечение.⁸⁴⁶ Все пак, тази честа практика в Европа се подкрепя от по-ниска смъртност (OR 0.50; 95% CI 0.26–0.96) без сигнификантно нарастване на хеморагиите (OR 0.78; 95% CI 0.42–1.45).⁷⁷⁷

Прасугрел и тикагрелор

Проучването 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)] е най-голямото и единствено проучване на предварителното лечение, което изследва употребата на прасугрел (30 mg) vs. плацебо преди ПКИ при 4033 пациенти с NSTEMI-ACS. Като цяло, 69% от пациентите са били подложени на ПКИ, а 5% – на АКБ. В случаите на проведена ПКИ допълнителна доза от 30 mg прасугрел се дава след диагностичната коронарна ангиография в групата с пред-лечение, а 60 mg прасугрел – в плацебо-групата. Първичният краен резултат – комбинация от сърдечно-съдова смъртност, миокарден инфаркт, инсулт, неотложна реваскуларизация и спасително (bail-out) приложение на GP IIb/IIIa инхибитор до седмия ден е еднакъв в двете групи (HR с пред-лечение 1.02; 95% CI 0.84–1.25; $P = 0.81$). Честотата на крайния критерий за безопасност – голяма TIMI хеморагия до седмия ден е по-висока с пред-лечение (HR 1.90; 95% CI 1.19–3.02; $P = 0.006$). Проучването е спряно един месец преди края на рекрутирането поради по-голямо количество хеморагии и под-

чертава допълнително липсата на полза от предлечение при пациенти с NSTE-ACS.⁸²⁶ Предлечението с 30 mg прасугрел при средно време 6 часа преди ангиографията е довело до много по-бърза и по-изразена инхибиция на тромбоцитната агрегация от насищащата доза от 600 mg клопидогрел дадена в ARMYDA (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty)-5.⁷⁸⁹ В рамките на един час след ПКИ се наблюдава феномен на „наваксване“ на фармакодинамичния профил на пациентите с предлечение и вътрелaborаторно лечение с 60 mg прасугрел. Тези много различни фармакодинамични профили може да са причина за излишъка от големи перипроцедурни хеморагии наблюдаван в групата с предлечение, а именно хеморагии от мястото на съдов достъп и перикарден дренаж. Подобни драматични разлики изобщо не се наблюдават при прием на 600 mg клопидогрел, където профилите на безопасност при вътрелaborаторно лечение vs. предлечение са сходни.⁷⁸⁹

Стратегията на предлечение не е тествана досега спрямо отложеното приложение на тикагрелор. В PLATO всички пациенти са получили предлечение с клопидогрел или тикагрелор, независимо от терапевтичната стратегия (инвазивна vs. неинвазивна), а пациентите, подложени на ПКИ, са получили P2Y₁₂-рецепторни инхибитори средно 4 часа преди интервенцията. Следователно, отношението риск-полза на предлечението с тикагрелор преди диагностичната коронарна ангиография не е известно.

18.4.2. Интравенозни P2Y₁₂ инхибитори

Кангрелор е директен обратим P2Y₁₂ инхибитор с краткотрайно действие (полуживот 3 min), който не се нуждае от метаболитна конверсия, но не съществува в перорална форма. Той е бил използван по време на ПКИ със смесени резултати. В двойно-сляпото плацебо-контролирано изпитване CHAMPION (Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition), (11 145 пациенти подложени на неотложна или планова ПКИ получаващи препоръчаната от ръководствата терапия са били рандомизирани да получат болус и инфузия на кангрелор (30 µg/kg; 4 µg/kg/min) или насищаща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел. Честотата на първичния краен критерий за ефикасност – определен като сбор от смърт, миокарден инфаркт, реваскуларизация поради исхемия или стент-тромбоза – е била 4,7% в групата с кангрелор и 5,9% в групата с клопидогрел (коригирано OR 0.78; 95% CI 0.66–0.93; $P = 0.005$).⁸⁵² Стент-тромбоза се е развила при 0,8% от пациентите в групата с кангрелор и при 1,4% в групата с клопидогрел (OR 0.62; 95% CI 0.43–0.90; $P = 0.01$). Тежките хеморагии до 48-ия час не се различават значимо. Въпреки използваната универсална дефиниция за миокарден инфаркт, между проучваните групи няма разлика в честотата на миокардния инфаркт с Q-зъбец.⁸⁵² Предварително зададеният обединен анализ на данните на пациентско ниво от трите изпитвания с кангрелор (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM и CHAMPION-PHOENIX) потвърждават по-ниската честота на перипроцедурни тромбози усложнения при ПКИ (3.8% за кангрелор vs. 4.7% за контролата; OR 0.81; 95% CI 0.71–0.91; $P = 0.0007$) и на стент-тромбоза (съответно 0.5% vs. 0.8%; OR 0.59; 95% CI 0.43–0.80; $P = 0.0008$) при липса на разлика в големите GUSTO (Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) хеморагии.⁸⁵³ Тези ранни ползи се запазват до 30-ия ден и се повтарят в целия спектър от предварително определени подгрупи пациенти. Не е установена корелация между терапевтичен ефект и клинична картина, а честотата на миокардния инфаркт с Q-зъбец

е сигнификантно по-ниска в полза на кангрелор. В заключение, кангрелор изглежда добра терапевтична опция при P2Y₁₂ инхибитор-наивни пациенти подложени на имплантация на коронарен стент. Трябва да се отбележи, че не е наблюдавано отражение върху смъртността и че ползата от кангрелор се дължи главно на предотвратяването на интрапроцедурна стент-тромбоза.⁸⁵³

Освен това, употребата на кангрелор позволява тромбоцитната инхибиция да се поддържа до операцията при пациенти спиращи пероралната антитромбоцитна терапия без излишък от периперативни хеморагии, за разлика от прекъсването на пероралните P2Y₁₂ няколко дни преди АКБ.⁸⁵⁴

Кангрелор все още не е получил разрешение от European Medical Agency или Federal Drug Administration и, по тази причина, не могат да се дадат специфични препоръки за употребата му.

18.4.3. Антикоагулация след перкутанна коронарна интервенция при пациенти с остър коронарен синдром

Скорошно изпитване известно като 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) демонстрира, че добавянето на ривароксабан – 2.5 mg или 5.0 mg, два пъти дневно – към ASA и клопидогрел при пациенти с ОКС намалява сборния първичен краен показател сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт и инсулт (съответно 9.1% vs. 10.7%; HR 0.84; 95% CI 0.74–0.96; $P = 0.008$), но е придружено от почти четирикратно увеличение на риска от не-АКБ-свързана голяма хеморагия (съответно 2.1% vs. 0.6%; HR 3.96; 95% CI 2.46–6.38; $P < 0.001$) и повишен риск от интракраниална хеморагия.⁸⁵⁵ Ривароксабан в дозировка 2.5 mg два пъти дневно е довел до сигнификантно по-ниска честота на общата и сърдечно-съдовата смъртност, което не е било наблюдавано с дозировката 5.0 mg два пъти дневно. Честотата на сигурна и вероятна стент-тромбоза е била по-рядка в обединената група (съответно 1.9% vs. 1.5%; HR 0.65; $P = 0.017$) и в групата с 2.5 mg два пъти дневно (съответно, 1.9% vs. 1.5%; HR 0.61; $P = 0.023$) и показва тенденция към по-ниска честота в групата лекувана с 5 mg два пъти дневно (съответно 1.9% vs. 1.5%; HR 0.70; $P = 0.089$).⁸⁵⁶ Изпитването ATLAS ACS 2–TIMI 51 не тества комбинацията от ривароксабан с прасугрел или тикагрелор, която би могла да носи още по-висок хеморагичен риск. Това проучване показва, че ниската доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно) може да се има предвид при пациенти, които получават ASA и клопидогрел след ОКС, особено след STEMI.⁸⁵⁷ Въпреки това, фаза III изпитването с аписабан, друг фактор Ха-антагонист, APPRAISE-2 (Arixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events),⁸⁵⁸ което сравнява пълна доза аписабан (5 mg b.i.d.) в комбинация с DAPT срещу DAPT самостоятелно, беше спряно рано по съображения за сигурност свързани с увеличен хеморагичен риск при отсъствие на полза по отношение на исхемичния изход при пациенти с високорисков ОКС. За отбелязване е, че проучваната популация е била с по-висока коморбидност и е била използвана пълната дозировка аписабан за превенция на кардиоемболичния инсулт при неклапно предсърдно мъждене. И накрая, дарексабан и дабигатран бяха тествани във фаза II изпитвания с варираща дозировка при пациенти след ОКС.^{859,860} И в двата случая се наблюдава дозозависимо нарастване на големите хеморагии, без

Таблица 14: Фармакологични особености на новите перорални антикоагуланти

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишена	Фактор IIa (тромбин)	Фактор Ха	Фактор Ха
Tmax (часове)	0.5–2	2–4	3–4
Метаболизация от цитохром P450	Не	32% (CYP314, J2J)	Минимална (CYP 3A4, 3A5)
Бионаличност (%)	6.5	80 (100 с храна)	50
Лекарствени преносители	P-гликопротеин	P-glycoprotein BCRP	P-glycoprotein BCRP
Свързване с протеини (%)	35	93	87
Полуживот (ч)	12–14	9–13	8–15
Бъбречна екскреция (%)	80	33	27
Дозировка	110 и 150 mg b.i.d.	2.5 и 5 mg b.i.d.	2.5 и 5 mg b.i.d.

Tmax = време за достигане на максимална плазмена концентрация; b.i.d. = два пъти дневно (bis in diem); BCRP = breast cancer resistance protein.

признаци на допълнителна ефикасност при добавяне на антикоагулантна терапия към антиромбоцитната терапия в тези случаи. Напротив, фаза II изпитванията с варираща дозировка ривароксабан и апиксабан демонстрират при ривароксабан дозозависима по-висока честота на големите хеморагии, но сигнификантно по-ниска честота на смърт, миокарден инфаркт или инсулт в сравнение с плацебо и тенденция за същото при апиксабан.^{861,862} Фармакологичните характеристики на директните перорални антикоагуланти са обобщени в *таблица 14*.

В заключение, ролята на директните перорални антикоагуланти в комбинация с DAPT за вторична превенция на ОКС е обещаваща, но интерпретацията на всички данни за класа на пероралните антикоагуланти е неокончателна и се нуждае от допълнително проучване.

18.4.4. Антикоагулация по време на перкутанна коронарна интервенция при пациенти на перорални антикоагуланти

Значителен дял от пациентите (6–8%) подложени на ПКИ имат показания за продължителна перорална антикоагулация с витамин К антагонист (VKA) или NOAC, поради различни състояния, като ПМ с умерен до висок емболичен риск, механични сърдечни клапи или венозен тромбоемболизъм. Прекъсването на терапията с VKA може да изложи пациента на повишен рис от тромбоемболични усложнения.⁸⁶³ Перкутанната коронарна интервенция може да се окаже рисковано начинание при пълна антикоагулация с VKA или NOAC.

При планова ПКИ не е необходима допълнителна антикоагулация, ако международното нормализирано отношение (international normalized ratio, INR) е >2.5. Радиалният достъп трябва да бъде предпочитан избор за намаляване на перипроцедурните хеморагии. ПКИ без спиране на VKA с цел избягване на преходната терапия, която може да доведе до повече хеморагични или исхемични усложнения, трябва да бъде предпочитана стратегия. Употребата на GP IIb/IIIa инхибитори също трябва да се избягва, освен при усложнена процедура (bail-out).

Първична ПКИ при пациенти на терапевтична перорална антикоагулация трябва да се извърши с радиален достъп и употреба на допълнителна перорална антикоагулация, независимо от времето на последния прием на перорален антикоагулант. Предвид краткотрайното му 25-минутно действие и по-ниския му хеморагичен риск, бивалирудин – с използване по време на процедурата и незабавно прекратяване след първична ПКИ – може да се предпочете пред UFH или еноксапарин, особено когато пациентите са на дабигатран. Еноксапарин трябва да бъде предпочитан парентерален антикоагулант в случай на предшествашо използване на директни анти-Ха инхибитори (ривароксабан или апиксабан), за избягване на прекръстосването. Освен при процедурни усложнения (bail-out), гликопротеин IIb/IIIa инхибиторите трябва по принцип да се избягват.

18.4.5. Антитромбозна терапия след перкутанна коронарна интервенция при пациенти нуждаещи се от перорална антикоагулация

Продължителното излагане на пациентите на тройна терапия е свързано с висок хеморагичен риск.⁸⁶⁴ Фаталните хеморагии съставляват една десета от всички хеморагии, половината от които са с интракраниален произход, а другата половина са от гастроинтестиналния тракт.⁸⁶⁵ Данните са прекалено малко за даване на ясни препоръки.^{866,867} Тройна терапия след ПКИ състояща се от ASA, клопидогрел и (N)OAC трябва да се дава само при абсолютни показания (т.е. пароксизмално, персистиращо или перманентно ПМ с CHA2DS2-VASc (Cardiac failure, Hypertension, Age \geq 75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled]–Vascular disease, Age 65–74 and Sex category [Female]) (Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст \geq 75 [x2], Диабет, Инсулт [x2]–Съдова болест, Възраст 65–74 и Пол [Женски]) скор \geq 2; механични клапи; скоростни или рекурентни дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм).

Тройната терапия трябва да бъде с ограничена продължителност, в зависимост от клиничните условия, тромбоемболичния (CHA2DS2-VASc скор) и хеморагичния риск

Препоръки за антитромбозно лечение при пациенти подложени на ПКИ нуждаещи се от перорална антикоагулация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
При пациенти с категорични показания на перорална антикоагулация (напр. предсърдно мъждене с CHA2DS2-VASc скор ≥ 2, венозен тромбоемболизъм, ЛК тромбоза или механична клапна протеза), перорална антикоагулация е показана в допълнение към антитромбоцитната терапия.	I	C	
Ново поколение DES се предпочитат пред BMS при пациенти, показани за перорална антикоагулация, ако хеморагичният риск е нисък (HAS-BLED ≤2).	IIa	C	
При пациенти със СКАБ и предсърдно мъждене с CHA2DS2-VASc скор ≥2 при нисък хеморагичен риск (HAS-BLED ≤2), трябва да се има предвид тройна терапия с (N)OAC и ASA (75–100 mg/ден) и клопидогрел 75 mg/ден с продължителност минимум един месец след имплантация на BMS или ново поколение DES, последвана от двойна терапия с (N)OAC и аспирин 75–100 mg/ден или клопидогрел (75 mg/ден) с продължителност до 12 месеца.	IIa	C	
DAPT трябва да се обсъди като алтернатива на началната тройна терапия при пациенти със СКАБ и предсърдно мъждене при CHA2DS2-VASc скор 1.	IIa	C	
При пациенти с ОКС и предсърдно мъждене с нисък хеморагичен риск (HAS-BLED ≤2), трябва да се има предвид начална тройна терапия с (N)OAC, ASA (75–100 mg/ден) и клопидогрел 75 mg/ден с продължителност 6 месеца, независимо от вида на стента, последвана от (N)OAC и аспирин 75–100 mg/ден или клопидогрел (75 mg/ден) с продължителност до 12 месеца след процедурата.	IIa	C	
При пациенти с показания за перорална антикоагулация и висок хеморагичен риск (HAS-BLED ≥3), трябва да се има предвид тройна терапия с (N)OAC, ASA (75–100 mg/ден) и клопидогрел 75 mg/ден за едни месец, последвана от (N)OAC и аспирин 75–100 mg/ден или клопидогрел (75 mg/ден), независимо от клиничната ситуация (СКАБ или ОКС) и вида на стента (BMS или ново поколение DES).	IIa	C	
Двойна терапия с (N)OAC и клопидогрел 75 mg/ден може да се обсъди като алтернатива на началната тройна терапия при избрани пациенти.	IIb	B	865, 870
Употреба на тикагрелор и прасугрел, като част от началната тройна терапия, не се препоръчва.	III	C	
Антикоагулантна терапия след ПКИ при пациенти с ОКС			
При избрани пациенти, които получават ASA и клопидогрел, ниска доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно) може да се обсъди в условията на ПКИ при ОКС, ако пациентът е с нисък хеморагичен риск.	IIb	B	855
Антикоагулация по време на ПКИ при пациенти на перорални антикоагуланти			
Препоръчва се употреба на допълнителна парентерална антикоагулация, независимо кога е приета последната доза (N)OAC.	I	C	
Перипроцедурните парентерални антикоагуланти (бивалирудин, еноксапарин или НФХ) трябва да се спрат веднага след първична ПКИ.	IIa	C	

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

ОКС = остър коронарен синдром; ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); BMS = гол метален стент (bare-metal stent); CHA2DS2-VASc = сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥75 (x2), диабет, инсулт (x2)-съдова болест, възраст 65–74 и пол (женски); DAPT = двойна антитромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy); DES = медикамент-излъчващ стент (drug-eluting stent); (N)OAC = (не-витамин К антагонист) перорален антикоагулант; HAS-BLED = хипертония, абнормна бъбречна/чернодробна функция, инсулт, хеморагична анамнеза или диатеза, лабилно INR, напреднала възраст, лекарства/алкохол; INR = international normalized ratio; LV = левокамерна; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; СКАБ = стабилна коронарна артериална болест; НФХ = нефракциониран хепарин.

HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/ alcohol) (Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, Възрастни, Лекарства/алкохол) скор. Употребата на прасугрел или тикагрелор като част от тройната терапия трябва да се избягва предвид липсата на установена полза и по-големия риск от голяма хеморагия в сравнение с клопидогрел (HR 4.6; 95% CI 1.9–11.4; P <0.001) в едно обсервационно проучване.⁸⁶⁸ Трябва да се приложи стомашна протекция с инхибитор на протонната помпа. Интензитетът на дозировката на пероралния антикоагулант трябва да се следи редовно с прицелна стойност на INR 2.0–2.5 в случай на К антагонисти и употреба на по-ниската тествана доза за превенция на инсулта при употреба на NOACs (dabigatran 110 mg b.i.d.; rivaroxaban 15 mg веднъж дневно, и т.н.). Препоръките за вида на стента (DES vs. BMS) са трудни в отсъстви-

ето на окончателни данни. Въпреки че DAPT се препоръчва рутинно за минимум 1 месец след BMS и за 6 месеца след DES, рискът от стент-тромбоза (и други исхемични събития) между 1 и 12 месеца след стентирание изглеждат еднакви с двете стент-платформи.^{124,352,869} Допълнително, скорешни данни за риска от неблагоприятни събития сред пациенти, които са спрели DAPT⁶⁴⁸ и пациенти подложени на несърдечна хирургия, не показват разлика между BMS и DES.⁶⁶³ Докато не бъдат получени данни от рандомизирани изпитвания, Работната група препоръчва употреба на DES от ново поколение пред BMS при пациенти с необходимост от перорална антикоагулация и нисък хеморагичен риск (HAS-BLED скор ≤2). Сред пациенти подлежащи на ПКИ с необходимост от перорални антикоагуланти и висок хеморагичен риск (HAS-BLED скор ≥3) изборът между BMS и ново поколение DES трябва да се направи на индивидуална основа.

Отпадането на ASA при същевременно запазване на клопидогрел беше оценено в изпитването WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting), което рандомизира 573 пациенти да получат двойна терапия с перорален антикоагулант и клопидогрел (75 mg дневно) или тройна терапия с перорален антикоагулант, клопидогрел и ASA 80 mg дневно. Лечението е продължило 1 месец след поставянето на BMS при 35% от пациентите и 1 година след поставяне на DES при останалите 65%; проследяването е продължило 1 година.⁸⁷⁰ Перкутанна коронарна интервенция е извършена на фона на VKA при половината от пациентите с клиника на NSTE-ACS. Честотата на първичния краен показател TIMI хеморагия от различен вид е сигнификантно по-ниска в рамките с двойна терапия (19.5% vs. 44.9%; HR 0.36; 95% CI 0.26–0.50; $P < 0.001$). Честотата на миокардния инфаркт, инсулта, TVR или стент-тромбозата не се различават сигнификантно, но общата смъртност е по-ниска в групата с двойна терапия (двойна 2.5% vs. тройна 6.4%; $P = 0.027$) след 1 година. Разликите, обаче, се определят от малките хеморагии, тъй като големите хеморагии не са сигнификантно по-редки, феморален достъп е използван при мнозинството от пациентите (74%), а тройната терапия е продължила 1 година. Въпреки че изпитването е прекалено малко за оценка на исхемичния изход, двойната терапия с клопидогрел и перорален антикоагулант може да се разглежда като алтернатива на тройната терапия при пациенти с висок хеморагичен риск.

18.4.6. Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция

В главните проучвания за определяне на значението на старите поколения DES продължителността на DAPT е била 2–3 месеца за сиролimus-излъчващия стент и 6 месеца за паклитаксел-излъчващия стент. Вследствие на опасенията за повишен риск от стент-тромбоза и исхемични неблагоприятни събития,⁶⁵¹ няколко ръководни документи препоръчват DAPT за 1 година или повече след имплантация на стент.⁷⁷⁹ Подробните анализи сравняващи ранните поколения DES с BMS потвърждават липсата на проблеми с безопасността, сходна честота на смъртните случаи и миокардния инфаркт при продължително проследяване за цели 5 години с хетерогенна продължителност на DAPT варираща от 2 месеца до 1 година.^{124,649,650} Въпреки че много късната стент-тромбоза е била по-честа, това рядко усложнение се компенсира от малко по-ниската честота на ранна стент-тромбоза и по-нисък риск от миокарден инфаркт свързан с повторна реваскуларизация. Напоследък беше показано, че новото поколение DES имат профил на безопасност подобен на или дори по-добър от този на BMS, включително и по отношение на риска от много късна стент-тромбоза.^{125,129-132}

Наличните понастоящем данни не подкрепят продължаването на DAPT след имплантация на DES повече от 1 година. Рандомизирано изпитване, наречено ZEST-LATE/REAL-LATE (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) рекрутира стабилни пациенти 1 година след имплантация на DES да продължат с прием на клопидогрел плюс ASA или само на ASA.⁸⁷¹ При срок на проследяване средно 19 месеца е установена несигнификантно по-

сока честота на миокардния инфаркт, инсулта и смъртните случаи при пациенти, които са продължили лечението си с клопидогрел, от тази при пациенти, които са спрели приема на клопидогрел към момента на рандомизацията – 1 година след имплантирането на стент.

Няколко рандомизирани изпитвания, включително EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Vs. Cypher in rEducing Late Loss After stenting),⁸⁰³ RESET (Real Safety and Efficacy of a 3-month Dual Antiplatelet Therapy Following Zotarolimus-eluting Stents Implantation),⁸⁰⁵ OPTIMIZE (Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice)⁸⁰⁴ и PRODIGY (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment In Patients With Coronary Artery Disease After Graded Stent-induced Intimal Hyperplasia study),⁷⁹⁹ сравняват краткотрайна (3–6 месеца) DAPT срещу удължена продължителност (12–24 месеца) и последователно показват липса на полза по отношение на исхемичния изход, но по-висок хеморагичен риск. Скорошен мета-анализ на данни сравняващи краткотрайна vs. удължена DAPT (след 12-ия месец) установява, че DAPT след 6-ия месец увеличава хеморагичния риск без да намалява исхемичните събития.⁸⁰² Трябва да се отбележи, че нито едно от тези изпитвания нямат достатъчно статистическа сила по отношение на исхемичните крайни критерии; всички са с явен протокол, а времето от стентирането до рандомизацията е било различно. Следователно, оценката на значението на наличните данни е трудна и заключенията трябва да бъдат потвърдени от текущи големи изпитвания, включително ISAR-SAFE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And eEfficacy of a 6-month DAT after drug-Eluting stenting; NCT00661206) и DAPT (NCT00977938).

Предвид добре-установения хеморагичен риск свързан с DAPT след 12-ия месец и липсата на данни за полза в превенцията на исхемичните усложнения рутинното удължаване на DAPT повече от 6 месеца след имплантация на ново поколение DES при SCAD не се препоръчва въз основа на сега наличните данни. Обсервационни данни от ново поколение зотаролиму-излъчващи и еверолиму-излъчващи стентове показва, че дори още по-кратка DAPT може да е достатъчна.^{872,873} В изпитването OPTIMIZE се прави оценка на клиничната немалостойност на 3-месечната vs. 12-месечната DAPT при пациенти подложени на ПКИ със зотаролиму-излъчващи стентове.⁸⁰⁴ Общата честота на нежеланите клинични събития не е различна при краткотрайна DAPT и удължена DAPT (съответно 6.0% vs. 5.8%; диференциален риск 0.17; 95% CI -1.52 до 1.86). Честотата на хеморагиите, големи или други, не е била статистически различна. Поради оскъдността на достатъчно качествени данни за 3-месечна (или по-кратка) DAPT с новото поколение DES, този режим трябва да се ограничи до пациенти с висок хеморагичен риск или нуждаещи се от перорални антикоагуланти.

При пациенти подложени на миокардна реваскуларизация за високорискови ОКС се препоръчва DAPT за 1 година, независимо от вида на стента. Тази препоръка се базира на ранното проучване CURE – което демонстрира непрекъснатото нарастваща полза от DAPT над ASA през целия период на проследяване в проучването – както и по-скорошните резултати от TRITON-TIMI 38 и PLATO, които показаха непрекъснатото нарастваща полза от DAPT с новите по-мощни P2Y₁₂-рецепторни блокери. След стентиране при ОКС, особено STEMI, удължената DAPT намалява риска от стент-тромбоза, реинфаркт и сърдечно-съдова смърт,⁸²⁵ а по-мощните DAPT са свързани с най-големи клинични ползи от всякакъв вид

след ОКС.⁸³⁰ Важно е пациентите и техните лекари да бъдат информирани за нуждата от избягване на преждевременно прекъсване на DAPT.

В заключение, препоръчва се DAPT да приложи минимум 1 месец след имплантация на BMS при SCAD,⁸⁶ минимум 6 месеца след имплантация на ново поколение DES при SCAD,⁸⁶ и до 1 година при пациенти след ОКС, независимо от приложената реваскуларизационна стратегия.¹⁸⁰

18.4.7. Лекарствени взаимодействия: във връзка с клопидогрел

Тези статини, които са субстрати на CYP3A4 изоформа (т.е. симвастатин, аторвастатин и ловастатин) могат да взаимодействат с метаболизма на клопидогрел, лекарствено взаимодействие с малка или никаква клинична стойност.

Европейската и американската регулаторни агенции са публикували предупреждение за намалено действие на клопидогрел при комбиниране с инхибитори на протонната помпа (по-специално омепразол и есомепразол). Лечението с инхибитори на протонната помпа трябва да се обсъди внимателно при пациенти с предшестващи гастроинтестинални усложнения или рискови фактори за ГИ хеморагии (т.е. възрастни, едновременна употреба на варфарин, глюкокортикоиди, нестероидни противовъзпалителни средства или инфекции с *Helicobacter pylori*), които се нуждаят от DAPT. Няколко проучвания са показали свързано с инхибитори на протонната помпа влияние върху фармакодинамиката на антитромбозните лекарства, но малко проучвания показват сигнификантни ефекти върху клиничния изход. Няма достатъчно данни, които да отхвърлят употребата на инхибитори на протонната помпа при пациенти лекувани с ASA, прасу-

грел, тикагрелор, дабигатран или някой от пероралните инхибитори на фактор Ха (ривароксабан и аписабан). Далеч най-широко изследваното взаимодействие на инхибиторите на протонната помпа е с клопидогрел. Независимо от това, потенциалните взаимодействия между антитромбоцитния ефект на клопидогрел и инхибиторите на протонната помпа са противоречиви, без категорични заключения за клиничната практика. Клопидогрел се предписва най-често с ASA, а пациентите на DAPT имат повишен риск от гастроинтестинални хеморагии; все пак, инхибиторите на протонната помпа не трябва да се използват автоматично при тези пациенти, а трябва да се предписват на пациенти с предшестващи гастроинтестинални усложнения или с повишен хеморагичен риск. Фармакодинамични проучвания – но не и проучвания за клиничен изход – подкрепят употребата на по-нови инхибитори на протонната помпа, като пантопразол, вместо омепразол.⁸⁷⁴

18.4.8. Бъбречна дисфункция

Бъбречна дисфункция има при 30–40% от пациентите с КАБ (CAD), а степента на ХББ (CKD) е тясно свързана с риска от вътреболничен неблагоприятен изход. Влошеният клиничен изход при пациенти с ХББ намира възможно обяснение в по-често срещаната предшестваща сърдечно-съдова болест, по-разпространената атеротромбоза, по-тежката клинична картина на ОКС, по-ниската честота на реваскуларизация и недостатъчното използване на доказани терапии и потенциално предозиране на лекарства при пациенти, чийто метаболизъм и екскреция зависят от бъбречната функция. Креатининовият клирънс трябва да се изчисли по формулата на Cockcroft–Gault, с цел придържане към препоръчаната

Таблица 15: Коригиране на дозата на антитромбозните лекарства при пациенти с ХБН

	Препоръки
ASA	Дозата не се коригира.
Клопидогрел	Дозата не се коригира.
Прасургел	Дозата не се коригира. Липсва опит при терминална бъбречна недостатъчност/диализа.
Тикагрелор	Дозата не се коригира. Липсва опит при терминална бъбречна недостатъчност/диализа.
Еноксапарин	Не е необходима корекция при i.v. употреба, особено при ПКИ. Корекция на дозата при подкожно инжектиране при пациенти с креатининов клирънс <30 mL/min: половин доза.
Нефракциониран хепарин	Не се коригира болусната доза.
Фондапаринукс	Противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <20 mL/min).
Бивалирудин	<ul style="list-style-type: none"> При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (GFR 30-59 mL/min) трябва да се започне с по-ниска скорост на началната инфузия, именно 1.4 mg/kg/h. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 mL/min) бивалирудин не трябва да се използва. Не е необходима редуция на болусната доза.
Абциксимаб	Не са необходими специални препоръки. Внимателно съобразяване с хеморагичния риск.
Ептифибатид	<ul style="list-style-type: none"> При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (GFR ≥30 до <50 mL/min) трябва да се приложи i.v. болус от 180 µg/kg, последван от непрекъсната инфузия в доза 1.0 µg/kg/min през цялото времетраене на терапията. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 mL/min) ептифибатид е противопоказан.
Тирофибан	При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 mL/min) инфузията трябва да бъде редуцирана с 50% (0.05 µg/kg/min).

ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); ХБН = хронична бъбречна недостатъчност; GFR = (скорост на) гломерулна филтрация (glomerular filtration rate); i.v. = интравенозно; o.d. = всеки ден/веднъж дневно (omni diem); s.c. = подкожно; ПКИ = прекутанна коронарна интервенция.

дозировка и избягване на предозирането на антитромбоцитните средства – честа ситуация при пациенти с ХББ – водеща до повишен хеморагичен риск.^{875,876} При пациенти, насочени за спешна ПКИ първата доза на антитромбоцитното лекарство обикновено не увеличава допълнително хеморагичния риск в случай на ХББ. Повторната инфузия или прием биха могли да доведат до лекарствена акумулация и повишен хеморагичен риск. Съответно, в отсъствие на противопоказания, пациенти с ХББ трябва да получават същото лечение на първи избор, както всеки друг пациент. След това е много важно дозата да се съобрази с бъбречната функция, а могат да бъдат предпочетени и специфични антитромбоцитни средства (таблица 15). За намаляване на риска от КИН (CIN) е необходимо да се осигури достатъчна хидратация по време на и след първична ПКИ и да се ограничи дозата на контрастното вещество (виж точка 11.4).

Бъбречната дисфункция е един от няколко рисков критерия, които са включени в проучването PLATO и само пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност нуждаещи се от диализа са били изключени. Пациенти с ХББ (21%) са имали особена полза от тикагрелор: 23% RRR (релативна редукция на риска) на първичния краен показател (при пациенти без ХББ е имало намаление с несигнификантни 10%) и още по-подчертано намаление на общата смъртност: 4.0% абсолютна (редукция на риска) и 28% RRR.⁸⁷⁷

18.4.9. Хирургия при пациенти на двойна антитромбоцитна терапия

Поведението при пациенти на DAPT насочени за хирургични процедури зависи от степента на спешност и тромботичния и хеморагичен риск на конкретния пациент (фигура 4).⁸⁷⁸ Повечето хирургични процедури могат да се извършат на фона на DAPT или поне на монотерапия с ASA с приемлива честота на хеморагиите. Необходим е мултидисциплинарен подход (кардиолог, анестезиолог, хематолог и хирург) за определяне на индивидуалния риск на пациента (хеморагия и тромбоза) и за избиране на най-добрата стратегия. Всъщност, свързаните с хирургия хеморагии повишават 30-дневната и дългосрочната смъртност.⁵⁷³

Обсервационни данни от голямо кохортно проучване (124 844 имплантации на BMS или DES) показват, че най-силните рискови фактори за MACE след несърдечна хирургия са нужда от непланова хирургия, анамнеза за миокарден инфаркт през последните 6 месеца преди операцията и напреднала сърдечна болест. Докато насрочването на операция е свързано с MACE през първите 6 месеца след ПКИ, това не е валидно след повече от 6 месеца.⁶⁶³ За отбелязване, видът на стента (BMS vs. DES) не е бил свързан с MACE след хирургично лечение. За намаляване на риска от хеморагия и тромбоза се препоръчва отлагане на плановата несърдечна операция до завършване на пълния курс на назначената DAPT (в идеалния случай 6 месеца при пациенти със СКАБ и 1 година при ОКС) и операцията да се извърши без спиране на аспирина, ако това е възможно. По-кратка DAPT може да е оправдана, ако операцията не може да бъде отложена.

В процеса на подготовка за хирургични процедури с висок до много висок хеморагичен риск се препоръчва клопидогрел да бъде спряен 5 дни преди операцията с цел намаляване на хеморагиите и нуждите от трансфузии при запазване на приема на ASA през целия периперативен период.⁸⁷⁹ Прасугрел трябва да бъде спряен 7 дни преди хирургия, поради по-продължителната и по-ефективна тромбоцитна инхибиция спрямо клопидогрел. Интересно е, че въпреки

високата честота на наблюдаваните големи TIMI хеморагии (OR 4.73; 95% CI 1.9–11.8), трансфузии на тромбоцити и хирургична ревизия поради кръвоизлив, прасугрел е бил свързан с по-ниска смъртност след АКБ, отколкото клопидогрел при малка подгрупа пациенти в изпитването TRITON-TIMI 38 (съответно, 2.3% vs. 8.7%; адаптирано OR 0.26; $P = 0.025$).⁸⁸⁰ Повечето случаи на АКБ са били планови и предприети след приключване на болничния престой за съответното събитие, а проучваното лекарство обикновено е било подновявано след АКБ. В изпитването PLATO, в подгрупата пациенти подложени на АКБ до 7 дни след последния прием на проучваното лекарство (3–5 дни), тикагрелор сравнен с клопидогрел също е бил свързан с по-ниска обща смъртност (съответно 4.6% vs. 9.2%; $P = 0.002$), без допълнителен риск от свързана с АКБ хеморагия.⁸⁸¹ В повечето случаи АКБ е бил проведен по време на съответното събитие. Този подход намира потвърждение в по-ниската свързана с хеморагии и инфекция смъртност, както и по-ниската честота на исхемични събития. Общо 37% не са рестартирали проучваното лекарство до 7 дни след дехоспитализацията.

Съответно, спирането на P2Y₁₂ инхибиторите не се препоръчва във високорискови кохорти, като тези с персистираща исхемия и високорискова анатомия (напр. створова или тежка проксимална многоклонова болест). Тези пациенти трябва да получат АКБ без да спират P2Y₁₂ инхибицията, като същевременно се обръща особено внимание за намаляване на хеморагиите. Може да се окаже разумно – макар и само при пациенти с много висок хеморагичен риск – P2Y₁₂ инхибиторите да бъдат спрени преди операцията, дори и при тези с активна исхемия, и да се обсъдят свързващи (bridging) стратегии (вижте по-долу). Двойната антитромбоцитна терапия трябва да се възобнови колкото е възможно по-скоро, включително насичаща доза клопидогрел, тикагрелор или прасугрел (по възможност до 24 часа след операцията), въпреки че оптималният срок за възобновяване на лечението след АКБ остава неясен.

Мониторингът на лечението чрез изследвания до леглото на пациента беше предложено като възможност за контролирано спиране на лечението, вместо придържането към случайно указан период. Тромбоцитният инхибиторен отговор към клопидогрел определя свързаната с АКБ хеморагия,⁸⁸² а стратегията базираща се на предоперативно функционално тестване на тромбоцитите за определяне на времето за АКБ при лекувани с клопидогрел пациенти е довела до 50% по-кратко време на изчакване от препоръчаното в сегашните Препоръки.⁸⁸³ По тези причини, актуализацията на Препоръките на Дружество на гръдните хирурзи (Society of Thoracic Surgeons) от 2012 година внушава, че отлагането дори само с един или два дни е разумно с цел да бъдат намалени хеморагиите и тромботичния риск при пациенти с ОКС.⁸⁷⁹

При ситуации на много висок риск, като например през първата седмица след имплантация на стент, се предлага 5 дена преди операцията пациентът да бъде превключен от клопидогрел на обратимо антитромбоцитно средство с кратък полуживот (напр. i.v. GP IIb/IIIa инхибиторите тирофибан или ептифибатид), а инфузията му да се спре 4 часа преди операцията,⁸⁸⁴ но без клинични доказателства, а само фармакокинетични или фармакодинамични проучвания в подкрепа на този подход. В проучването BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery), се прави оценка на употребата на обратимия ин-



Фигура 4: Предоперативно поведение при пациенти на двойна антитромбоцитна терапия, показани за/подложени на хирургично лечение. ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); DAPT = двойна антитромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy).

травенозен P2Y₁₂ тромбоцитен инхибитор кангрелор, като преход към АКБ хирургия при лекувани с тиенопиридини пациенти спрямо плацебо.⁸⁵⁴ Пероралните P2Y₁₂ инхибитори са били спирани 48 часа преди АКБ. Кангрелор е довел до по-често поддържане на тромбоцитната инхибиция (първичен краен критерий, P2Y₁₂ реактивни единици <240; съответно 98.8% (83/84) vs. 19.0% (16/84); RR 5.2; 95% CI 3.3–8.1; *P* <0.001). Преходът с продължителна инфузия на кангрелор не е довел до увеличение на големите хеморагии преди операцията.

Заместването на DAPT с LMWH или UFH е неефективно.⁸⁸⁵

При хирургични процедури с нисък до умерен хеморагичен риск хирургите трябва да бъдат насърчени да оперират на фона на DAPT.

Възобновяването на клопидогрел след АКБ изглежда безопасно и ефективно, според скорошен мета-анализ на пет рандомизирани изпитвания и шест наблюдателни проучвания включващ 25 728 пациенти, които след добавяне на клопидогрел към ASA, в противовес на лечението само с ASA, са показали по-честа ранна проходимост на веноните графтове (RR 0.59; 95% CI 0.43–0.82; *P* =0.02) и по-ниска вътреболнична или 30-дневна смъртност (0.8% vs. 1.9%; *P* <0.0001).⁸⁸⁶ Намалването на смъртността след АКБ в PLATO и в TRITON-TIMI 38 показва, че тикагрелор и прасургел могат

да бъдат рестартирани след АКБ, но данните са ограничени: само една трета от пациентите са възобновили приема на тикагрелор в PLATO и липсва рандомизирана оценка.⁸⁸¹

18.4.10. Мониторирание на антитромбоцитната терапия и генетично тестване

Тестването на тромбоцитната функция добавя мярка за сигурност към разбирането на сърдечно-съдовите заболявания: средства, които предизвикват силна и постоянна инхибиция на P2Y₁₂-медираната реактивност, намаляват честотата на следпроцедурния миокарден инфаркт и на стент-тромбозата, потвърждавайки механизичната хипотеза, че активирането на P2Y₁₂ рецепторите е основна компонента на патофизиологичния процес на тромбообразуване при пациенти с ОКК лекувани с ПКИ.⁷⁷⁴ В изпитването ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents) – най-голямото наблюдателно проучване на тромбоцитната функция досега – близо 50% от случаите на стент тромбоза към 30-ия ден след ПКИ са се дължали на висока тромбоцитна реактивност, дефинирана като стойности >208 P2Y₁₂ реактивни единици измерени с теста VerifyNow® до леглото на болния.⁸⁸⁷ Все пак, въпреки

че тромбоцитната реактивност по време на лечението се оказва надежден и независим измерител на риска от бъдещи събития,^{888,889} концепцията за селективна интензивна антитромбоцитна терапия базираща се на измерения лекарствен ефект никога не беше доказана успешно.⁸⁹⁰ Значението на рандомизираните изпитвания изследващи хипотезата за функционалното тромбоцитно тестване, а именно GRAVITAS и TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel), бяха ограничени от ниска честота на събитията, недостатъчна фармакодинамична намеса, потенциална предубеденост на селекцията на нискорискови пациенти и вмешателство при пациенти считани за нон-респондери след поставяне на стент.^{778,891} Скорошното изпитване 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 one year after stenting), което рандомизира употребата на функционален тромбоцитен тест до леглото на болния с повторни измервания на отговора към ASA и клопидогрел преди и след тестване на тромбоцитната функция с множество фармакодинамични интервенции при слаби респондери (включително употреба на GP IIb/IIIa инхибитори, повторно насищане и превключване към по-мощни P2Y₁₂ инхибитори) е дало неутрални резултати.⁸⁹² Това проучване е с достатъчна статистическа сила и със сигнификантно по-агресивна фармакологична намеса при нон-респондери, което е довело до двукратно намаление на броя на нон-респондерите. В заключение, измерването на терапевтичния отговор с тромбоцитни функционални тестове трябва да се ограничи до научни изследвания, а не трябва да се използва рутинно в клиничната практика.

Генетичната вариабилност в метаболизма и абсорбцията на клопидогрел е ключов фактор отговорен за неефективното производство на активен лекарствен метаболит. Двуетапният зависим от цитохром P450 (CYP) оксидативен метаболизъм на лекарствените предшественици в черния дроб играе важна роля. Фармакогеномни анализи са идентифицирали вариантни алели за загуба на функция на CYP 2C19 – и по-специално на алел 2C19*2 – като преобладаващи генетични медиатори на антитромбоцитния ефект на клопидогрел. Установи се, че носителите им имат по-ниски нива на активния метаболит на клопидогрел, по-висока тромбоцитна реактивност и съответно по-лош клиничен изход.⁸⁹³⁻⁸⁹⁶ Има бързи и точни експресни генетични тестове за идентификация на тези алели. Съществуват нерешени въпроси относно ролята на това тестване, като подбор на пациентите и дали персонализираното лечение въз основа на генотипа има положително отражение върху клиничния изход и икономическите аспекти.⁸⁹⁷ Понастоящем генетично тестване не се препоръчва в рутинната клинична практика, поради недостатъчно проспективни данни.

В заключение, тромбоцитното функционално тестване или генетичното тестване могат да се обсъдят в специфични високорискови ситуации (напр. данни за стент-тромбоза; проблеми с комплайанса; suspectия за резистентност; висок хеморагичен риск).

18.4.11. Пациенти със свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина

При пациенти със свръхчувствителност към ASA, които се нуждаят от терапия с ASA, може да се проведе бърза десенсибилизация.⁸⁹⁸ Клопидогрел 75 mg дневно е подходяща

Общи препоръки за антитромбоцитна терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Инхибитор на протонната помпа в комбинация с DAPT се препоръчва при пациенти с анамнеза за гастроинтестинална хеморагия или пептична язва и е подходящ при пациенти с множество други рискови фактори (напр. инфекция с <i>Helicobacter pylori</i> , възраст ≥65 години и едновременна употреба на антикоагуланти, НСПВС или стероиди).	I	A	900, 901
Клопидогрел 75 mg дневно е показан като алтернатива в случай на непоносимост към ASA при пациенти със СКАБ.	I	B	899
Функционално тромбоцитно тестване или генетично тестване могат да се обсъдят при специфични високорискови ситуации (напр. анамнеза за стент-тромбоза; проблеми със спазването на терапията; подозрение за резистентност; висок хеморагичен риск).	IIb	C	
Рутинно приложение на функционално тромбоцитно тестване или генетично тестване (клопидогрел и ASA) за коригиране на антитромбоцитната терапия преди или след планово стентиране не се препоръчва.	III	A	778, 892
Прекъсване на лечението			
Препоръчва се да не се прекъсва антитромбоцитната терапия в рамките на препоръчвания срок на лечение	I	C	
При пациенти на P2Y ₁₂ инхибитори, които се нуждаят от неспешна голяма хирургична операция (включително АКБ), трябва да се обсъди отлагане на операцията с минимум 5 дни след спиране на тикагрелор или клопидогрел и 7 дни след прием на прасугрел, ако е клинично оправдано и при условие, че пациентът не е с висок риск от исхемични събития.	IIa	C	
Трябва да се обсъди възобновяване на лечението с клопидогрел след АКБ, веднага щом се прецени за безопасно.	IIa	C	
Трябва да се обсъди възобновяване на лечението с тикагрелор или прасугрел след АКБ, веднага щом се прецени за безопасно.	IIa	C	
Функционалното тромбоцитно тестване трябва да се използва по-скоро за насочено прекъсване на антитромбоцитната терапия, отколкото за условно определяне на периода на изчакване при пациенти, подлежащи на АКБ.	IIa	C	

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници. ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); АКБ = аорто-коронарен байпас; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy); НСПВС = нестероидни противовъзпалителни средства; СКАБ = стабилна коронарна артериална болест.

алтернатива при пациенти с непоносимост или алергия към продължително лечение ASA.⁸⁹⁹ Алтернативно, в случаи на непоносимост към аспирин, вместо клопидогрел може да се предпочете нов по-мощен P2Y₁₂ инхибитор (прасугрел или тикагрелор) като антитромбоцитна монотерапия с ограничена продължителност (един до шест месеца) след ПКИ.

18.4.12. Хепарин-индуцирана тромбоцитопения

При пациенти с данни за хепарин-индуцирана тромбоцитопения не трябва да се използва нито UFH, нито LMWH, поради риск от кръстосана реакция. В тези случаи, най-добрата възможност за антикоагулация е бивалирудин; други възможни средства са аргатробан, хирудин, лепирудин и данапароид.

19. Зависимост обем – клиничен изход при реваascularизационните процедури

Опитността на оператора влияе на клиничния изход, особено при критични сложни ситуации. По-големият опит на целия болничен екип – включващ помощен персонал в операционната зала или катетеризационната лаборатория и лицата отговорни за следпроцедурните грижи – води до благоприятни резултати. По тази причина починът Leapfrog насърчава извършването на ПКИ и АКБ в центрове с голямо натоварване.⁹⁰²

19.1. Аорто-коронарен байпас

Мета-анализ, оценяващ влиянието на болничния поток върху вътреболничната смъртност, е показал, че в седем проучвания обхващащи 1 470 990 пациенти на 2040 болници тези с голямо натоварване са имали по-ниски показатели за смъртност (OR 0.85; 95% доверителен интервал 0.83–0.91), дори и след корекция за разлика в клиничния спектър на случаите.⁹⁰³ Количеството случаи обслужени от дадена болница може да е висок, но броят операции извършени от даден хирург може да варира, което прави отношението хирург-обем по-подходящ показател. Въпреки че едно скорошно проучване не установява разлика в честотата на вътреболничните усложнения и 5-годишната смъртност между специализанти по хирургия и хирургични специалисти след мултивариантна корекция за разлики във входящите характеристики (HR 1.02; 95% CI 0.87–1.20),⁹⁰⁴ данните потвърждаващи взаимовръзка са доста солидни. Virkmeueg и съавтори установяват, че натовареността на хирурга със случаи, като непрекъснат параметър, показва обратна зависимост с оперативната смъртност (коригирано OR 1.36; 95% CI 1.28–1.45).⁹⁰⁵ Нещо повече, ако се вземе предвид натовареността на болницата, значението на количественото натоварване на хирурга търпи гранична промяна и остава силен предиктор (коригирано OR 1.33; 95% CI 1.25–1.42). Самият болничен обез има OR 1.13 (95% CI 1.03–1.24) при корекция за натоварване със случаи на даден хирург. Предполага се, особено при технически по-предизвикателна процедура като off-pump АКБ, че хирургичният опит има значение.⁹⁰⁶

Въпреки че данните натрупани с годините показват, че натоварването със случаи на отделния хирург, както и на болницата, имат значение,⁹⁰⁷ няколко проучвания показват,

че качествените мерки са по-важни от обемът сам по себе си и високият обем не води непременно до по-добро качество.^{908,909} Статистиката за честотата на употреба на IMA и за периперативната употреба на лекарства и разрешеното събиране на данни и мониториране чрез национални регистри, са няколко примера на показатели за качество, всеки от които е от жизнено значение за подобряване на клиничния изход. Обсервационно проучване на кохорта от 81 289 АКБ процедури извършени от 1451 хирурзи в 164 болници в Северна Каролина, САЩ, докладва, че липсата на показатели за качество има силна предсказваща стойност по отношение на болничната смъртност, независимо от натовареността на хирурга или на болницата.⁹¹⁰

Вземайки предвид тези данни, сегашните препоръки на American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) за АКБ дават клас IIb препоръка програмите по сърдечна хирургия с по-малко от 125 АКБ процедури годишно да се асоциират към високо-обемни третични центрове (ниво на доказателственост C).²⁸⁵

19.2. Перкутанна коронарна интервенция

Множество проучвания са изследвали отношението между обемът процедури и клиничния изход от ПКИ, показвайки взаимовръзка обем-изход на ниво оператор, както и на ниво институция.^{903,911-915} В един мета-анализ на 10 проучвания включващи над 1,3 милиона пациенти подложени на ПКИ в 1746 институции между 1984 и 2005 година лечението във високообемни центрове е било свързано с 13% RRR на вътреболничната смъртност (OR 0.87; 95% CI 0.83–0.91) в сравнение с лечението в нискообемни центрове.⁹⁰³ След прилагане на метарегресионен анализ, размерът на ефекта за средна проучена година не намалява значително във времето. Тези резултати съответстват на данните от популационно проучване в системата за докладване на ПКИ в Ню Йорк показващи, че болничен обем случаи <400 ПКИ годишно и операторски обем случаи <75 ПКИ годишно са били свързани с по-лош клиничен изход.⁹¹¹ Някои предполагат, че процедурният изход се уеднаквява с технологичното подобрене на консумативите за ПКИ, при непрекъснато намаляване на разликите в изхода и честотата на усложненията между високообемните и нискообемните центрове в случай на планови процедури.⁹¹⁶ Но резултатите от проучванията проведени в ерата на стент, показват, че обемът натоварване на оператора и на болницата продължават да корелират с клиничния изход по начин показващ, че най-благоприятен изход се получава при оператори с висок обем на натоварване във високообемни институции.^{912,917}

При пациенти с ОКС, особено STEMI, обемното натоварване на оператора и на болницата играят важна роля. Голямо проучване в САЩ докладва, че в кохорта от 36 535 пациенти подложени на първична ПКИ по-кратко време „врата до балон“ (door-to-balloon) и по-ниска болнична смъртност се получават в институции с по-голям обем първични ПКИ.⁹¹⁸ Подобни резултати се наблюдават в три по-нови европейски обсервационни проучвания.^{914,919,920} В друг анализ на 29 513 пациенти с остър миокарден инфаркт подложени на първична ПКИ лечението във високообемни центрове е било свързано със сигнификантно по-късо време door-to-balloon, отколкото в центрове със среден и малък обем (съответно 88 vs. 90 vs. 98 минути; *P*-стойност за тренд <0.001), въпреки че вътреболничната смъртност не се различава сигнифи-

Препоръки за обучение, опитност и компетентност на оператора/институцията при АКБ и ПКИ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Счита се, че специалистите по сърдечна хирургия трябва да направят минимум 200 АКБ операции под надзор, преди да станат самостоятелни оператори.	IIa	C	
АКБ трябва да се извършва в институции с годишен обем най-малко 200 АКБ операции.	IIa	C	
Препоръчва се рутинно използване на артерия мамария интерна в >90% от случаите.	I	B	162, 924
Препоръчва се рутинно публикуване на данните за клиничния изход от АКБ в национални регистри и/или база данни на EACTS.	I	C	
Лекарите специализиращи интервенционална кардиология трябва да проведат редовно обучение по програма с продължителност 1-2 години, в институции с най-малко 800 ПКИ годишно и съществуваща денонощна (24-часова/7-дневна) служба за лечение на пациенти с ОКС.	IIa	C	
Лекарите специализиращи интервенционална кардиология трябва да извършват под надзор най-малко 200 ПКИ процедури като първи или единствен оператор, една трета от които при спешни пациенти или пациенти с ОКС, преди да станат самостоятелни оператори.	IIa	C	
Националните дружества на ESC трябва да разработят препоръки за необходим годишен обем ПКИ на индивидуално операторско и институционално ниво. Работната група препоръчва следните индивидуални и институционални обеми:	IIa	C	
<ul style="list-style-type: none"> • ПКИ при ОКС трябва да се извършва от обучени оператори с годишен обем най-малко 75 процедури в институции, където се извършват най-малко 400 ПКИ годишно, и със съществуваща денонощна (24-часова/7-дневна) служба за лечение на пациенти с ОКС. • ПКИ при КАБ трябва да се извършват от обучени оператори с годишен обем най-малко 75 процедури в институции, където се извършват най-малко 200 ПКИ годишно. • В институции с годишен обем под 400 ПКИ трябва да се обсъди системна колаборация с институции с голям обем на работа (над 400 ПКИ годишно), чрез общи писмени протоколи и размяна на оператори и помощен персонал. 	IIa	C	
Неспешни високорискови ПКИ процедури, като дистална стволова (LM) болест, сложни бифуркационни стенози, единствена работеща коронарна артерия и сложни хронични тотални оклузии, трябва да се извършват от достатъчно опитни оператори в центрове с възможности за циркулаторна подкрепа и интензивно лечение; предпочита се да разполагат и със сърдечно-съдова хирургия.	IIa	C	

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

ОКС = остър коронарен синдром; АКБ = аорто-коронарен байпас; EACTS = European Association for Cardio-Thoracic Surgery; EAPCI = European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions; ESC = European Society of Cardiology; LM = стволова (left main); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; КАБ = стабилна коронарна артериална болест.

кантно (OR 1.22; 95%CI 0.78–1.91 за нискообемните центрове и OR 1.14; 95%CI 0.78–1.66 за високообемните центрове).⁹²¹ Nallamothu и колеги установяват директна зависимост между степента на институционална специализация (операторски и болничен опит, работа в режим 24/7, ранно активиране на катетеризационната лаборатория, писмени протоколи за спешни грижи) и клиничния изход по критерий вътреболнична смъртност при пациенти с остър миокарден инфаркт подложени на първична ПКИ.⁹¹³

Настоящите препоръки на ACCF/ANA указват, че планова ПКИ трябва да се извършва от оператори с годишна натовареност минимум 75 процедури във високообемни центрове, където се провеждат не по-малко от 400 процедури годишно (клас I C) или, като алтернатива, от оператори с годишен обем минимум 75 процедури в центрове провеждащи поне 200 процедури годишно (клас IIa C). В случая с първична ПКИ препоръката е операторите да извършват поне 75 планови процедури и средно 11 първични ПКИ процедури в институции, където се извършват над 400 планови ПКИ годишно и над 36 първични процедури при STEMI.⁹²² Препоръките на ESC за STEMI указват, че първична ПКИ трябва да се извършва само в центрове осигуряващи обслужване по системата 24/7.²⁰¹ Поради продължаващото разширяване на знанията за ПКИ, нарастващите изисквания върху техническите умения за самостоятелно и качествено извършване на ПКИ,

както и значението на сърдечния тим за поведението при пациенти с КАБ, работната група на ESC/EACTS по миокардна реваascularизация изработи и публикува препоръки за обучението и компетентността на операторите.

Обучение по интервенционална кардиология

Европейската асоциация за перкутанни сърдечно-съдови интервенции (European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI) предложи Европейска програма за обучение с цел осигуряване на високо качество на обслужването на пациентите и добри клинични резултати.⁹²³ Програмата трябва да бъде с продължителност 1-2 години във високообемни институции, където се провеждат най-малко 800 ПКИ годишно и които имат действаща система 24/7 за лечение на пациенти с ОКС.

По време на обучението си специалистите трябва да извършват най-малко 200 ПКИ процедури като първи или единствен оператор, работейки под надзор при една трета (0,66) такива процедури при спешни случаи или пациенти с ОКС, преди да стане самостоятелен. Допълнително, специалистите трябва да преминат най-малко 30-дневно (240 часа) официално обучение, включително посещаване на акредитирани национални и международни курсове по интервенционална кардиология.⁹²³

Дългосрочна медикаментозна терапия след миокардна реваскуларизация за подобряване на прогнозата и препоръки за промени в начина на живот и участие в програми за сърдечна рехабилитация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Коронарна артериална болест			
Статинова терапия с LDL-C цел <70 mg/dL (<1.8 mmol/L) трябва да бъде започната и продължена при всички пациенти с КАБ след реваскуларизация, при липса на противопоказания.	I	A	926–928
Ниска доза ASA (75–100 mg/ден) се препоръчва при всички пациенти с КАБ.	I	A	774, 794
При пациенти, които не понасят ASA, клопидогрел се препоръчва като алтернатива.	I	B	899
АСЕ инхибитори се препоръчват при всички пациенти с КАБ, ако имат и други състояния (напр. сърдечна недостатъчност, хипертония или диабет). ARBs са алтернатива при непоносимост към АСЕ инхибитори.	I	A	929–935
Всички пациенти трябва да получат съвети за промяна в начина на живот (включително спиране на тютюнопушенето, редовна физическа активност и здравословна диета).	I	A	936, 937
Участие в програма за сърдечна рехабилитация за промяна на ежедневните навици и придържане към лечението трябва да се обсъди при всички пациенти, нуждаещи се от хоспитализация или инвазивна интервенция след остро исхемично събитие или след аорто-коронарни байпас.	IIa	A	925, 938–943
Коронарна артериална болест и хипертония			
Прицелни стойности на систолното артериално налягане <140 mmHg трябва да се имат предвид при пациенти с КАБ.	IIa	A	944–946
Прицелни стойности на ДАН <90 mmHg се препоръчват при всички пациенти. При пациенти с диабет се препоръчват прицелни стойности на ДАН <85 mmHg.	I	A	947, 948
Коронарна артериална болест и диабет тип 2			
Препоръчват се прицелни стойности на HbA1c <7.0%, което има доказано значение за превенция на микроваскуларната болест.	I	A	949, 950
Коронарна артериална болест и хронична сърдечна недостатъчност			
Препоръчва се започване и продължаване на АСЕ-инхибитори при всички пациенти със сърдечна недостатъчност или миокарден инфаркт с LVEF <40%, ако няма противопоказания.	I	A	929, 930
ARBs са показани при пациенти, които не понасят АСЕ инхибитори и имат сърдечна недостатъчност или миокарден инфаркт с LVEF <40%.	I	A	931, 932
Терапия с бета-блокери е показана при всички пациенти със сърдечна недостатъчност или ЛК дисфункция, ако няма противопоказания.	I	A	951–954
Терапия с алдостерон рецепторен антагонист е показана при пациенти с персистираща симптоматика (NYHA клас II–IV) и EF <35%, въпреки лечението с АСЕ инхибитор (или ARB) и бета-блокери.	I	A	955–957
Ивабрадин трябва да се обсъди за намаляване на риска от хоспитализации за сърдечна недостатъчност при пациенти в синусов ритъм с EF <35%, сърдечна честота >70 b.p.m. и персистираща симптоматика (NYHA class II–IV), въпреки лечението с научно доказани дози бета-блокери (или максимално толерираната доза), АСЕ инхибитор (или ARB) и минералкортикоид рецепторен антагонист (или ARB).	IIa	B	958, 959

^aКлас на препоръките; ^bНиво на доказателственост; ^cИзточници.

^dЗа антитромбозната терапия в допълнение към ASA сред ПКИ, вижте точка 18.

АСЕ = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; ASA = ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid); b.p.m. = удари в минута (beats per minute); КАБ = коронарна артериална болест; DBP = диастолно артериално налягане (diastolic blood pressure); EF = изтласкваща фракция (ejection fraction); HbA1c = гликиран хемоглобин А1с (glycated haemoglobin A1c); LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein cholesterol); LVEF = левокамерна изтласкваща фракция (left ventricular ejection fraction); NYHA = New York Heart Association; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

20. Медикаментозно лечение, вторична превенция и стратегии на проследяване

Миокардната реваскуларизация трябва да бъде съпроводена от медикаментозна терапия и други стратегии за вторична превенция чрез модификация на рисковите фактори и трайни промени в начина на живот.⁹²⁵ Вторичната превенция и сърдечната рехабилитация са интегрална част от стратегията на поведение след реваскуларизация, тъй като

тези мерки намаляват бъдещата морбидност и смъртност по икономически ефективен начин и могат допълнително да облекчат симптоматиката.

Въпреки че нуждата от установяване на рестеноза е намаляла в ерата на DES, рецидивизирането на симптоматиката поради прогресия или рестеноза заслужава внимание. По подобен начин, трайността на резултатите от АКБ е нарастала с употребата на артериални графтове, а исхемията произлиза най-вече от износване на венозните графтове и/или прогресия на КАБ в нативните съдове.

Стратегии за проследяване и лечение при пациентите след миокардна реваскуларизация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт. ^c
Безсимптомни пациенти			
Ранен образен стрес-тест трябва да се обсъди при специфични групи пациенти. ^d	IIa	C	
Рутинен стрес тест може да се обсъди >2 години след ПКИ и >5 години след АКБ.	IIb	C	
След високорискова ПКИ (напр. стеноза на непротектиран ствол, LM) може да се обсъди късна (3–12 месеца) контролна ангиография, независимо от симптоматиката.	IIb	C	
Симптомни пациенти			
Препоръчва се засилване на медикаментозната терапия и промените в начина на живот при пациенти с нискорискова находка при стес-теста.	I	C	
При умерени до високорискови резултате от стрес-теста се препоръчва коронарна ангиография.	I	C	

^aКлас на препоръките. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници.

^dСпецифични групи пациенти, показани за ранен образен стрес-тест:

- пациенти с критични по отношение на сигурността професии (напр. пилоти, шофьори) и спортни състезатели;
- пациенти, ангажирани в развлекателни дейности, свързани с висока консумация на кислород;
- пациенти след ресусцитация за внезапна смърт;
- пациенти с непълна или субоптимална реваскуларизация, дори когато са безсимптомни;
- пациенти с усложнен ход след реваскуларизация (периоперативен миокарден инфаркт, екстензивна дисекция по време на ПКИ, ендартеректомия по време на АКБ и т.н.);
- пациенти с диабет (особено нуждаещи се от инсулин);
- пациенти с многоклонова болест и остатъчни интермедиерни лезии или с тиха исхемия).

^eИнтермедиерни и високорискови резултати при образен стрес-тест са исхемия при ниско натоварване, рано провокирана исхемия, множество зони на силни нарушения в кинетиката на сърдечната стена или обратим перфузионен дефект.

АКБ = аорто-коронарен байпас; LM = ствол (left main); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

21. Приложения

Национални кардиологични дружества към ESC, участвали активно в редакцията на Препоръки за миокардна реваскуларизация на ESC/EACTS 2014:

Австрия, Австрийско дружество по кардиология, Franz Weidinger; **Азербайджан**, Азербайджанско дружество по кардиология, Firdovsi Ibrahimov; **Белгия**, Белгийско дружество по кардиология, Victor Legrand; **Босна и Херцеговина**, Асоциация на кардиолозите на Босна и Херцеговина, Ibrahim Terzić; **България**, Българско дружество по кардиология, Арман Постаджиян; **Хърватска**, Хърватскокардиологично дружество, Bosko Skoric; **Кипър**, Кипърско дружество по кардиология, Georgios M. Georgiou; **Чешка република**, Чешко дружество по кардиология, Michael Zelizko; **Дания**, Датско дружество по кардиология, Anders Junker; **Естония**, Естонско дружество по кардиология, Jaan Eha; **Финландия**, Финландско кардиологично дружество, Hannu Romppanen; **Франция**, Френско дружество по кардиология, Jean-Louis Bonnet; **Грузия**, Грузинско дружество по кардиология, Alexander Aladashvili; **Германия**, Германско кардиологично дружество, Rainer Hambrecht; **Унгария**, Унгарско дружество по кардиология, Dávid Becker; **Исландия**, Исландско дружество по кардиология, Thorarinn Gudnason; **Израел**, Израелско сърдечно дружество, Amit Segev; **Италия**, Италианска федерация по кардиология, Raffaele Bugiardini; **Казахстан**, Асоциация на кардиолозите на Казахстан, Orazbek Sakhov; **Киргизстан**, Киргиско дружество по кардиология, Aibek Mirrakhimov; **Люксембург**, Люксембургско дружество по кардиология, Bruno Pereira; **Малта**, Малтийско сърдечно дружество, Herbert Felice; **Норвегия**, Норвежко дружество по кардиология, Thor Trovik; **Полша**, Полско сърдечно дружество, Dariusz Dudek; **Португалия**, Португалско дружество по кардиология, Hélder Pereira; **Сърбия**, Кардиологично дружество на Сърбия, Milan A. Nedeljkovic; **Словакия**, Словакско дружество по кардиология, Martin Hudec; **Испания**, Испанско дружество по кардиология, Angel Cequier; **Швеция**, Шведско дружество по кардиология, David Erlinge; **Швейцария**, Швейцарско дружество по кардиология, Marco Roffi; **Бивша югославска република Македония**, Дружество по кардиология на БЮР Македония, Sasko Kedev; **Тунис**, Туниско дружество по кардиология и сърдечно-съдова хирургия, Faouzi Addad; **Турция**, Турско дружество по кардиология, Aylin Yildirim; **Обединено кралство**, Британско сърдечно-съдово дружество, John Davies.



Текстът за CME (непрекъснато медицинско обучение) Препоръки за миокардна реваскуларизация на ESC/EACTS 2014 (2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization) е утвърден от Европейския борд по акредитация в кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие с със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с препоръките на EBAC/EACCME, всички автори, участващи в тази програма са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси свързани с програмата ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за CME.

Въпроси за CME върху тази статия са налични на адрес:

European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.



Източници

- 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.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;**1**(8058):263.
- Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;**368**(3):254–265.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa B, Rutjes AW, di Nisio M, Sileta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen P, Collet JP, Cremer J, Falk F, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Kappetein AP, Kastrati A, Knutti J, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter D, Schaeuete 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.
- Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr., Leon 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, Serruys PW, Mohr FW, 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, Serruys PW. 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.
- Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, 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.
- Papadopoulos SL, Girasis C, Dharampala A, Farooq V, Onuma Y, Rossi A, Morel MA, 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.
- Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, 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.
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang X, 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.
- 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.
- 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.
- Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2006;**59**(2):183.
- 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.
- Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1994.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yates MT, Soppa GK, Valencia O, Jones S, Firoozi 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.
- OECD. Health at a glance. In: OECD Publishing; 2009.
- Hannan EL, Cozzens K, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr., Stamato NJ, Sharma S, Venditti FJ, Fergus I, King SB 3rd. Appropriateness of coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**(21):1870–1876.
- 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 multidisciplinary 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-Sel A, 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. Hulten 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, Feuchtnr 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 W, 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, MacCarthy 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, Meijjs 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, Decraemer 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, Scherer 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, Rovaì 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, Pasanisi 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. Mc Ardle 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. Schwitler 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 multicenter, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;**29**(4):480–489.
73. Schwitler J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle 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. singlephoton 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, Elhmidi Y, Steen H, Schellberg D, Riedel 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, Veledar 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, Sipilä 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, Rajmakers 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, Knaepen 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, Schuijff 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:51–552.
 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, Laufer 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, Wijeyundera 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. 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, Casperon 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 AW, 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, Favaro 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. Wijeyundera 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, Gopaul 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 ischaemia 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 ischaemia 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, Purnani 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, Gruber 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 randomised 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, Tittle 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, Harmjan 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, Abramski 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, Kamatsuse 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, Suttorp 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, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, 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, Sweeney 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, Serruys PW, Wijns W, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galati 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, Klaus V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Erdmans 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, Stone GW. 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, Faxon DP, 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, Galati 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, Yancy CW, 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, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Farris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart 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, Sketch MH Jr, 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, Anderson RW, 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. Baker DW, 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, Hayes SW, 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, Devereaux 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, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ. 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'Neill W. 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, Morel MA, 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, Liebetrau 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, Brusquina 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, Ruzuljo 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, Zurawski 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. hiele 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/CP. 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. Kastritis 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, Tchong 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 ACUTY (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 ACUTY (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 (ACUTY) 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):I467–I472.
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, NsaW, 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, Leizorovicz 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, Antoniades 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, Karamfilov 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, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**349**(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, Bottcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell 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 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, Lagner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber H, 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, Poulouse 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 THA, 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. *Euro Intervention* 2009;**5**(3):299, 301 – 309.
230. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Matterna JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loebe 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, Hanania G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: theUSIC 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, Witzensbichler 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 abximizab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**346**(13):957 – 966.
 243. Stone GW, Witzencbichler 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, Robertson 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 AngioJet 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, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusek 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, Albarrañ 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. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttrop 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, Chese 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, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tialala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttrop 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, Efron 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 NR, 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, de Waha 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, Castelveccchio 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, Wos S, Rao V, Berman D, Bochenek A, Cherniavsky 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, Di Donato 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, Kober L, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, Aldershvile J, Trandolapril Cardiac Evaluation study g. 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, Jiang 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, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Weidert 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, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt 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 G. 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, Daehnerl 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 Jadrque 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, Fehrer 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 JP. A 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, Nesto 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, Horowitz 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, Stahl E, Swahn E, Wallentin L. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease I. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised 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 CARDia (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, Schalij 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, Burkhart 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 sulfonyleureas 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 instant neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (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 TTTIMI. 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. Fragmin 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, Stenestrand 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 WebSystem 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, Kougiias 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. Shortand 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 W, O'Neill WW, Wijns W, Serruys PW. 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, Rawl 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, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbiochi 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*; **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, Airoldi 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, Trabattani 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, Ceregnetti 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, Chau X, 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, Berenschot 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 CW, 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, Napodano 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/eurheartj/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 J, 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. Abovyan 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, Batizy 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 epiaortic 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, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vijayanath P, Reddy S, Tao L, Olavegoeascoechea PA, Airan B, Sullling 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, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn 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, Sheff 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. Shishehbor 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. Tenders M, Abovyan 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, Riambau 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. Brillakis 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, Ricco 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, Thottapurathu 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, Chaikof 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 1-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-vascularization 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, Writing Group on the Joint ESCAAHAWHFTFtUDoMI, 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 CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman E, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiadu 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. Guidelines ESCCfP. 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, Kouchockos 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 Jr RJ., 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, Boutekdjirt 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, Tantalus J, Yui 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, Beijik 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, Marulka 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 MW, 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, Karyofyllis 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 R, Neyses 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, Wijeyesundera 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 randomised 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 PW. 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, Banteali 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'Keefe 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, Bocks 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, Bocks 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, Bocks 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, Piniack 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 high-risk 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. Combined 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 Multivessel coronary artery DisEaSe (POLMIDES) – study design. *Kardiologia 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 BareMetal Stent In-Stent Restenosis: The RIBS V 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, Quetta 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-Heftib S. 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, Galuto 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 der Wall 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, Abye B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pougues 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, Rosenecher 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, Clemency N, Saint Etienne C, Banerjee 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 ESC/EF. 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, Lal 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, Allesie 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, Lentz 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, Ad N, 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. McLroy 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, Andreasen 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. Hajjar 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 JP, 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, Kouchoukos NT, Califf RM, Alexander JH. Endoscopic vs. Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Eng 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, Butk 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, Burreis NS, Gu J, 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. Sa MP, 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, Chevtchik 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 BW. 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, Shahangi 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, Chevtchik 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, Zapolski 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 [ISRCTN46552265]. *Trials* 2006; **7**:7.
613. Elmestekawy 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, Rosalion 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, Ihlberg 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, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjyanath P, Reddy SK, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sullling 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. Houliind 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, Messinger 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 AW, 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, Baio KT, 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. Lapiere 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, Tavis D, Alexander JH, Lopes DR, 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.
638. Bakaev 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 2Matched 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, Masshoff M, Zittermann A, Gummert JF, Kuss O. Clamless 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, Pfafferoth C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO) 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-STERO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**(8):1283 – 1288.
648. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzensichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci 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, Menicelli M, Sabate M, Suttrop 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, Boersma 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, Newnam W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh 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, Klaus 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, Kaltoft 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 randomised 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, Nouché 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 Probucol-Eluting 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. 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 PW, Jessurun GA, Hautvast RW, van Houwelingen GK, Schramm AR, Gin RM, Louwrenburg 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, Louwrenburg 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, Witzentzschler 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. *EuroIntervention* 2010;**6**(2):195 – 205.
671. Verheye S, Ramcharitar S, Grube E, Schofer JJ, Witzentzschler 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-1 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, Maehara 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, Thandi 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 amphillimus 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, Jaschke 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, Piniack 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. *EuroIntervention* 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 DIOR paclitaxel 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 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, Khatatb 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, Shinke 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, Saunamaki K, Serruys PW. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *EuroIntervention* 2014;**9**(9):1085 – 1094.
711. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C, Burzotta F, Trani C, Porto I, Ramazzotti V, Imola F, Manzoli A, Materia 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 (CLI-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 JJJ, 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, Stertz 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, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdiereks 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, Thayssen 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, Meyerdiereks O, Rotevatn S, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thayssen 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, Ye F, 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, Teplitsky I, Dvir D, Brosh D, Bental 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, Dombrowskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Makikallio T, Hansen KN, Thayssen 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 1-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 FlowCardia'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, Oshero AB, Yalonetsky 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, Laarmen 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 ostial 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, VazquezFernandez 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 long-term 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, Airoldi 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 CW, 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 Eng 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, Barthe'le'my 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, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**(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 eptifibatide 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, Schühlen 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, Khattab 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, Scho' mig 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, Barthe'le'my 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, Roncaglioni 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 A, 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, Castrici A, Colombo F, Tebaldi M, Fuca' G, Kubajeh Md, 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. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; **334**(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. Cassese 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, Gusmão 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, Steinhubl 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 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 PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo 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, Lakhnygina 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 CL. 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 PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. 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, Schu' hlen H, Dirschinger J, Berger PB, Scho' mig 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, Quequier 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, Schömig 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 or 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 antithrombin 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 CE, 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, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; **292**(1): 45 – 54.
821. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Bu' ttner HJ, Khatbab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Scho' mig 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 I, 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) 11B 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, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, et al. 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, Angioliolo 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, Barthélémy 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, Betriu A, Neuman F-J, Effron 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, Heestermaans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambink 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. en Berg JM, van't Hof AW, Dill T, Heestermaans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, prehospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on shortand 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, Witzienbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brenner SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwowski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspirin thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;**307**(17):1817 – 1826.
839. Thiele H, Wöhrle 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, Witzienbichler 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, Apostolle F, Coste P, Berg JT, Van Grunsven P, Eggink GJ, Nibbe L, Zeymer U, Orto MC, Nef H, Steinmetz J, Soulat L, Huber K, Deliargyris 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 Intervention (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, Ecollan 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 AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, Sapp SK, Wolski K, Bhatt DL, Topol EJ. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoProGive 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 PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angioliolo DJ, G n 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. Angioliolo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutrya M, Welsby IJ, 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, Wiviott 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 FW, 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 FW, 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, Geraldine 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-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (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 (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;**119**(22): 2877 – 2885.
862. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Pouler 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 (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;**374**(9683):29 – 38.
863. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdés 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, Sorensen 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, Marín 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, Kastrati 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, Heestermaas 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 open-label, 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 G. 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, Simonton 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, Gibler 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, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyła 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, Attar 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, Alström U, Scirica BM, Hogue CW, Åsenblad N, Storey RF, Steg PG, Horrow 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, Himmelfarb 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, Witzencbichler 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 outcome 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, Suttrop 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, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, M D EV, 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'tchner 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 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60161-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60161-5)).
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, Lanas 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 RW, 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):v851; 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, Zapolski 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, Mouranche 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, Meinertz 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-Randé 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, Flaker GC 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, Hjalmarson 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, Mohacsi 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, Dumitrascu 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-Chavarrri 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, Tüller D, Müller O, Vuilliamonet 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.

