

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre perkutánne koronárne intervencie

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

Pracovná skupina Európskej kardiologickej spoločnosti pre perkutánne koronárne intervencie

Autori/členovia pracovnej skupiny: Sigmund Silber, predseda¹ (Nemecko), Per Albertsson (Švédsko), Francisco F. Avilés (Španielsko), Paolo G. Camici (Veľká Británia), Antonio Colombo (Taliansko), Christian Hamm (Nemecko), Erik Jørgensen (Dánsko), Jean Marco (Francúzsko), Jan-Erik Nordrehaug (Nórsko), Witold Ruzyllo (Poľsko), Philip Urban (Švajčiarsko), Gregg W. Stone (USA), William Wijns (Belgicko)

Komisia ESC pre praktické odporúčania (KPO): Silvia G. Priori (predsedníčka) (Taliansko), Maria Angeles Alonso Garcia (Španielsko), Jean-Jacques Blanc (Francúzsko), Andrzej Budaj (Poľsko), Martin Cowie (Veľká Británia), Veronica Dean (Francúzsko), Jaap Deckers (Holandsko), Enrique Fernandez Burgos (Španielsko), John Lekakis (Grécko), Bertil Lindahl (Švédsko), Gianfranco Mazotta (Taliansko), Kieth McGregor (Francúzsko), João Morais (Portugalsko), Ali Oto (Turecko), Otto A. Smiseth (Nórsko)

Recenzenti dokumentu: Jaap Deckers (koordinátor recenzie KPO) (Holandsko), Jean-Pierre Bassand (Francúzsko), Alexander Battler (Izrael), Michel Bertrand (Francúzsko), Amadeo Gibert Betriu (Španielsko), Dennis Cokkinos (Grécko), Nicolas Danchin (Francúzsko), Carlo Di Mario (Taliansko), Pim de Feyter (Holandsko), Kim Fox (Veľká Británia), Ciro Indolfi (Taliansko), Karl Karsch (Veľká Británia), Manfred Niederberger (Rakúsko), Philippe Gabriel Steg (Francúzsko), Michal Tendera (Poľsko), Frans Van de Werf (Belgicko), Freek W. A. Verheugt (Holandsko), Petr Widimský (Česko)

Obsah

Súhrn	154
Predhovor	154
1. Úvod a definície	155
1.1. Metóda prehliadania	155
1.2. Definícia úrovni odporúčania	155
2. Indikácie na PKI	155
2.1. Indikácie na PKI pri stabilnej koronárnej artériovej chorobe	155
2.2. Indikácie na PKI pri akútnych koronárnych syndrómoch bez elevácie ST-segmentu	157
2.3. Indikácie na PKI pri akútnych koronárnych syndrómoch s eleváciou ST-segmentu	158
3. Pridružená medikácia na PKI	165
3.1. Kyselina acetylsalicylová	165
3.2. Tiklopidín a klopidogrel	166
3.3. Nefrakcionovaný heparín	167
3.4. Frakcionovaný heparín	167
3.5. Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa	168

¹ Korešpondujúci autor. Predseda: Prof. Sigmund Silber, MD, FACC, FESC, Kardiologische Praxis und Praxiklinik, Am Isarkanal 36, 81379 München, Nemecko, Tel: +49 89 742 151 30; fax: +49 89 742 151 31, e-mail: sigmund@silber.com

3.6. Priame inhibítory trombínu	171
4. Doplnkové nástroje na perkutánnu koronárnu intervenciu	173
4.1. Intrakoronárna brachyterapia pre restenózu v stente	173
4.2. Rezací balónik	174
4.3. Rotablácia	174
4.4. Direkčná koronárna aterektómia	174
4.5. Nástroje na emboloprotekciu	175
4.6. Doplnková diagnostická technológia	175
5. Stenty uvoľňujúce liečivo	176
5.1. Veľkosť ciev, dlhé lézie, diabetes	177
5.2. Trombóza stentu pri stentoch uvoľňujúcich liečivo	178
5.3. Indikácie na stenty uvoľňujúce liečivo	178

Súhrn

U pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou (KACH) predstavuje perkutánna koronárna intervencia (PKI) dôležitý iniciálny spôsob revaskularizácie u všetkých pacientov s objektívnou rozsiahlou ischémiou, a to pri prítomnosti takmer každej podskupiny lézií, s jedinou výnimkou – chronickým uzáverom cievy, ktorý sa nedá preklenúť. V dávnejších štúdiách bolo mierne významnejšie zlepšenie prežívania aortokoronárnym premostením (AKP) v porovnaní s PKI bez stentovania. Zavedenie stentov a novej pridruženej medikácie zlepšilo výsledky PKI. Rozhodnutie o odporúčaní PKI alebo AKP bude vychádzať z technického zlepšenia v kardiológii alebo chirurgii, miestnej odbornosti a pacientovej voľby. Ak sa však nedokáže inak, PKI sa má používať len zdržanlivo u diabetikov s viacievnyim postihnutím a u pacientov s nechránenou stenózou hlavného kmeňa. Použitie stentov uvoľňujúcich liečivo (SUL) môže túto situáciu zmeniť.

Pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST-segmentu („*non-ST-elevation acute coronary syndrome*“, NSTEMI/ACS) (nestabilná angína pectoris, NAP alebo infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu – „*non-ST-elevation myocardial infarction*“, NSTEMI) treba najprv stratifikovať na riziko akútnych trombotických komplikácií. Jednoznačný prínos zo skorej koronárnej angiografie (KAG) (< 48 hodín) a v prípade potreby následnej PKI alebo CABG majú len vysokorizikové skupiny. Odloženie intervencie výsledkom nezlepší. Na základe predvídateľnosti výsledku a bezprostrednej bezpečnosti sa odporúča rutinné stentovanie.

U pacientov s infarktomyokardu s eleváciou ST-segmentu („*ST-elevation myocardial infarction*“, STEMI) má byť primárna PKI liečbou voľby v nemocniciach s pravidelným programom PKI a skúseným tímom. Pacientov s kontraindikáciami na trombolýzu treba okamžite previezť na primárnu PKI, pretože to môže byť ich jediná šanca na rýchle otvorenie koronárnej tepny. Pri kardiogénnom šoku môže byť život zachraňujúcou emergentná PKI s kompletnou revaskularizáciou a mala by sa zvažovať v skorom štádiu. V randomizovaných štúdiách, v ktorých pacientov transportovali na primárnu PKI do kardiocentra, sa v porovnaní s trombolýzou pozorovali lepšie klinické výsledky napriek transportným časom, ktoré viedli k významne dlhšiemu oneskoreniu medzi randomizáciou a začiatkom liečby. Nadradenosť primárnej PKI nad trombolýzou sa zdá byť osobitne klinicky významná v časovom intervale medzi 3. a 12. hodinou po začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov, a to na základe lepšieho zachovania myokardu. Navyše s predlžujúcim sa časom stúpa početnosť závažných kardiálnych

príhod (ZKP) po trombolýze, ale po primárnej PKI sa javí relatívne stabilná. Počas prvých troch hodín od začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov sa obidve reperfúzne stratégie zdajú byť rovnako efektívne pri redukcii veľkosti infarktu a mortality. Preto je trombolýza stále alternatívou k primárnej PKI, ak ju možno poskytnúť počas troch hodín od začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov. Primárna PKI v porovnaní s trombolýzou významne redukuje cievné mozgové príhody (CMP). Súhrnne primárnu PKI uprednostňujeme pred trombolýzou počas prvých troch hodín hrudnej bolesti, aby sme predchádzali CMP u pacientov medzi 3. a 12. hodinou po začiatku hrudnej bolesti, aby sme zachránili myokard a tiež predchádzali CMP. Doposiaľ nejestvujú dôkazy na odporúčanie facilitovanej PKI. Ak trombolýza zlyhala 45 – 60 minút od začiatku podávania, odporúča sa záchranná („*rescue*“) PKI. Po úspešnej trombolýze sa na zlepšenie prognózy odporúča rutinná KAG do 24 hodín aj u asymptomatických pacientov bez preukázateľnej ischémie, a ak je to potrebné, treba vykonať PKI. Ak PKI centrum nie je dosiahnuteľné do 24 hodín, pacientov, ktorí dostali úspešnú trombolýzu a majú dokázanú spontánnu alebo indukovanú ischémiu pred prepustením, treba odoslať na KAG a podľa toho revaskularizovať, nezávisle od „vyťaženej“ medikamentózneho liečby.

Predhovor

Odporúčania a dokumenty konsenzu odborníkov majú za cieľ predstaviť všetky závažné dôkazy o príslušnej problematike, aby pomohli lekárom zvážiť prospech a riziko jednotlivých diagnostických alebo terapeutických postupov. Mali by byť nápomocné pri každodennom rozhodovaní v klinickej praxi.

V ostatných rokoch Európska kardiologická spoločnosť (*European Society of Cardiology*, ESC), rozličné organizácie a ďalšie príbuzné spoločnosti vydali množstvo odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov. Táto záplava môže ohroziť kompetenciu a platnosť odporúčaní, ktoré možno zaručiť len v prípade, ak sa k nim dospelo v nespochybniteľnom rozhodovacom procese. Toto je jeden z dôvodov, prečo ESC a iné spoločnosti vydali smernice na zostavovanie a vydávanie odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov.

Napriek tomu, že štandardy na vydávanie kvalitných odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov sú dobre formulované, nedávny prieskum odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov, publikovaných v recenzovaných časopisoch v rokoch 1995 až 1998 ukázal, že vo veľkej väčšine prípadov sa nenodržali metodologické

štandardy. Preto je veľmi dôležité prezentovať odporúčania a smernice v takom formáte, aby ich bolo možné jednoducho interpretovať. Následne sa musia dobre realizovať ich implementačné programy. Uskutočnili sa pokusy zistiť, či odporúčania zlepšili kvalitu klinickej praxe a využitie zdrojov pre zdravotnú starostlivosť.

Komisia Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania (KPO) koordinuje a dohliada na prípravu nových odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov, ktoré pripravujú pracovné skupiny, expertné skupiny alebo panely konsenzu. Vybraných členov týchto písomných panelov požiada o poskytnutie vyhlásenia o všetkých možných vzťahoch, ktoré by bolo možné vnímať ako skutočný alebo potenciálny konflikt záujmov. Tieto vyhlásenia sa uchovávajú v Európskom dome srdca, hlavnom sídle ESC. Komisia taktiež zodpovedá za podporu schválenia týchto odporúčaní a dokumentov alebo stanovísk konsenzu expertov.

Pracovná skupina hodnotila a roztriedila prospešnosť alebo účinnosť odporúčaných výkonov a liečebných postupov a úroveň dôkazu, ako je uvedené v nasledujúcich tabuľkách.

1. Úvod a definície

S obrovským nárastom dostupných publikácií sa odporúčania stávajú čoraz dôležitejšími, aby sprístupnili klinikom najvýznamnejšie informácie, a takto na základe dôkazov (1, 2) zlepšili starostlivosť o pacientov. Okrem toho poskytovatelia zdravotnej starostlivosti a politici čoraz viac používajú odporúčania na zisťovanie „primeraného použitia“ a na tvorbu programov manažmentu chorôb. ESC má tradíciu (začatú v roku 1992) publikovania ročných správ a analýz, ktoré sa týkajú intervenčnej kardiológie (3). Odporúčania ESC pre perkutánne koronárne intervencie však ešte neboli publikované. Cieľom týchto odporúčaní je na základe v súčasnosti dostupných publikovaných údajov, odvodených od randomizovaných a nerandomizovaných klinických štúdií, podať prakticky orientované rady, kedy vykonať PKI.

1.1. Metóda prehliadania

Prehliadanie literatúry sa uskutočnilo pomocou Medline (PubMed) pre recenzovanú publikovanú literatúru. Abstrakty sa v odporúčaníach používať nemajú. V súlade s Odporúčaniami ESC pre vytváranie pracovných skupín a tvorbu správ boli do rozhodovacieho procesu zahrnuté aj klinické štúdie, prezentované na veľkých kardiologických mítingoch s podmienkou, že autori poskytnú pracovnú verziu záverečného dokumentu, ktorý predložia na publikovanie (4).

1.2. Definícia úrovni odporúčaní

Úroveň odporúčaní boli odstupňované na základe Odporúčaní ESC (4). Na rozdiel od úrovni odporúčaní ACC/AHA (5) ESC odrádza od používania indikačnej triedy III („podmienky, pre ktoré je dôkaz alebo všeobecná zhoda, že postup nie je užitočný alebo účinný a v niektorých prípadoch môže byť škodlivý“) (4) (**tabuľka Indikačné triedy**). Pre všetky odporúčania možno dosiahnuť konsenzus na základe dôkazov (**tabuľka Úroveň dôkazu**). Na overenie použiteľnosti odporúčaní v určitej oblasti panel odborníkov zdôrazňuje

Tabuľka Indikačné triedy

Trieda I	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že daný diagnostický alebo liečebný postup je prospešný, užitočný a účinný
Trieda II	Rozporné dôkazy alebo rozchádzajúce sa názory na užitočnosť alebo účinnosť liečebného postupu
<i>Trieda IIa</i>	Prevaha dôkazu alebo názoru je na strane užitočnosti alebo účinnosti
<i>Trieda IIb</i>	Užitočnosť alebo účinnosť je menej dobre preukázaná dôkazom alebo názorom

Tabuľka Úroveň dôkazu

Úroveň dôkazu A	Údaje odvodené z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz
Úroveň dôkazu B	Údaje odvodené z jednej randomizovanej klinickej štúdie alebo z veľkých nerandomizovaných štúdií
Úroveň dôkazu C	Názorový konsenzus odborníkov alebo malé štúdie, retrospektívne štúdie, registre

význam primárneho cieľového ukazovateľa randomizovaných štúdií, pričom najvyššiu prednosť majú primárne cieľové ukazovatele s dôležitým signifikantým zlepšením prognózy pacienta, skúmané s dostatočne veľkých vzorkách.

2. Indikácie na PKI

2.1. Indikácie na PKI pri stabilnej koronárnej artériovej chorobe

2.1.1. Všeobecné indikácie na PKI pri stabilnej koronárnej artériovej chorobe

2.1.1.1. PKI vs. medikamentózna liečba. Tri randomizované štúdie porovnávali PKI s medikamentóznou liečbou. Štúdia ACME (6, 7) mala vyhodnotiť, či PKI lepšie odstraňuje anginóznou bolesť ako optimalizovaná medikamentózna liečba u pacientov s jednocievny a dvojcievnym poškodením. PKI poskytla skoršie a kompletnejšie odstránenie bolesti ako medikamentózna liečba a spájala sa s lepšou záťažovou toleranciou a menšou ischémiou pri záťažovom testovaní (6). Niektoré zo skorých prínosov PKI u pacientov s jednocievny postihnutím pretrvávajú, čím sa táto stáva pre týchto pacientov príťažlivou terapeutickou možnosťou (7). Štúdia ACIP (8) sa zamerala na pacientov s ťažkou ischémiou pri bežnej záťaži. Pacienti mali záťažovú ischémiu a aspoň jednu epizódu tichej ischémiu pri 48-hodinovom holterovskom monitorovaní (**tabuľka 1**). Dva roky po randomizácii sa významne redukovala celková mortalita zo 6,6 % pri liečbe vedenej anginóznou bolesťou na 4,4 % pri liečbe vedenej ischémiou a na 1,1 % pri invazívnej stratégii (9). (*Odporúčanie pre PKI na liečbu objektívnej rozsiahlej ischémie: IA*).

U pacientov s minimálnymi symptómami alebo asymptomatických pacientov je však postup odlišný a ako ukázala štúdia AVERT (10, 11), je nepravdepodobné, že PKI spôsobí zlepšenie. Do 18 mesiacov malo ischemickú príhodu 13 % pacientov, ktorí dostali agresívnu hypolipidemickú liečbu v porovnaní s 21 % pacientov, ktorí podstúpili plánovanú PKI. Tento rozdiel bol spočiatku štatisticky významný, ale túto významnosť stratil po úprave na predbežnú analýzu. Existujú dve hlavné limitácie štúdie AVERT: (i) nie je to nezástranné porovnanie medikamentóznej liečby a PKI, pretože

Tabuľka 1 Odporúčania pre indikácie PKI pri stabilnej KACH

Indikácia	Indikačné triedy a úrovne dôkazov	Randomizované štúdie pre úrovne A alebo B
Objektívna rozsiahla ischémia	I A	ACME ^a , ACIP ^b
Chronický uzáver	Ila C	–
Vysoké operačné riziko, vrátane EFLK < 35 %	Ila B	AWESOME
Viaccievne postihnutie/diabetici	Ilb C	–
Nechránený hlavný kmeň, ak nie je iná možnosť revaskularizácie	Ilb C	–
Rutinné stentovanie <i>de novo</i> lézií v natívnych koronárnych tepnách	I A	BENESTENT-I, STRESS
Rutinné stentovanie <i>de novo</i> lézií vovených obchádzkových štepoch	I A	SAVED, VENESTENT

V prípade, že najvýznamnejšie lézie sú technicky vhodné na dilatáciu a stentovanie, indikačné triedy sa vzťahujú na použitie stentov z nehrdzavejúcej ocele.

^a Prínos bol obmedzený na zlepšenie symptómov a pracovnej kapacity.

^b ACIP nie je rýdzo štúdiou PKI vs. medikamentózna liečba, pretože polovica revaskularizovaných pacientov bola liečená CABG. Stenty uvoľňujúce liečivo budú opísané neskôr.

v medikamentóznom ramene sa použila agresívnejšia hypolipidemická liečba; stentovanosť bola len 30 % a restenóza, vyžadujúca reintervenciu, býva častejšia po PKI, ako v skupine liečenej konzervatívne. (ii) AVERT nepreukázala antiischemický účinok statínov, ale ukázala, že statíny môžu zabrániť vzniku akútnych koronárnych príhod. RITA-2 bola randomizovaná štúdia, ktorá porovnávala dlhodobé účinky PKI s konzervatívnou (medikamentóznou) liečbou u pacientov s KACH, vhodnou na obidva liečebné postupy (12). Po sledovaní s mediánom 2,7 roka sa vyskytlo úmrtie alebo dokonany infarkt myokardu (IM) u 6,3 % pacientov, liečených PKI a u 3,3 % pacientov, liečených medikamentózne ($p = 0,02$). Na druhej strane po PKI nastalo výraznejšie symptomatické zlepšenie, najmä u pacientov so závažnejšou hrudnou bolesťou. RITA-2 však nemožno použiť na súčasnú modernú PKI. Len 7,6 % pacientov dostalo stenty. Tiklopidín, klopidogrel alebo inhibitory GP IIb/IIIa neboli v tejto štúdii ani len spomenuté.

Metaanalýzou randomizovaných kontrolovaných štúdií sa zistilo, že PKI môže významnejšie znížiť anginózne bolesti v porovnaní s medikamentóznou liečbou, hoci tieto štúdie nezahŕňali dostatok pacientov na informatívne odhady účinnosti PKI na infarkt myokardu, úmrtie alebo následnú revaskularizáciu (13). U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších s angínou pectoris v triede II podľa Kanadskej srdcovej spoločnosti (CCS) bolo dlhodobé prežívanie podobné bez zreteľa na určenie na invazívnu alebo medikamentóznou liečbu (štúdia TIME) (14) a medikáciu s najmenej dvoma antianginóznymi preparátmi. Zachovali sa prínosy oboch liečebných postupov pri odstránení hrudnej bolesti a zlepšení kvality života, ale výskyt nefatálnych príhod bol častejší u pacientov určených na medikamentóznou liečbu. Ak pacientov revaskularizovali počas prvého roka, mali lepšie prežívanie bez zreteľa na to, či boli katetrizovaní ihneď alebo až po zlyhaní medikamentózne liečby (14). Náklady na liečbu nemajú byť argumentom proti invazívnemu manažmentu starších pacientov s chronickou angínou pectoris (15).

2.1.1.2. PKI vs. CABG. Údaje, porovnávajúce PKI a koronárnu by-passovú operáciu, sú odvodené od troch štúdií, v ktorých bolo v rokoch 1987 až 1999 randomizovaných 7 964 pacientov. Počas osemročného sledovania sa nezaznamenali žiadne štatisticky významné rozdiely v riziku úmrtia medzi oboma revaskularizačnými stratégiami s prvom, štvrtom alebo ôsmom roku (okrem piateho roku) (16). Významnú úlohu zohráva použitie stentov: V posledných štúdiách už nebol prítomný trend, ktorý uprednostňuje CABG oproti PKI po troch rokoch, prítomný v dávnejších štúdiách bez stentov (16). Trend v prospech CABG vymizol napriek zníženiu mortality v CABG ramene z 5,2 % v štúdiách bez stentov na 3,5 % v novších štúdiách so stentami (16). Stentovanie znížilo rozdiel rizi-

ka opakovanej revaskularizácie na polovicu (16). PKI aj CABG zmiernili príznaky ochorenia.

2.1.2. Indikácie na PKI u osobitých podskupín stabilných pacientov

2.1.2.1. Chronický uzáver. Chronický uzáver (CHU) naďalej predstavuje anatomickú podskupinu, spojenú s najnižšou technickou úspešnosťou PKI. Ak je možné uzáver preklenúť vodičom a dosiahol sa distálny lúmen, použitím stentov možno dosiahnuť prijateľné výsledky, ako ukázalo niekoľko štúdií s predovšetkým angiografickými primárnymi cieľmi [GISSOC (17), PRISON (18), SARECCO (19), SICCO (20), SPACTO (21), STOP (22) a TOSCA (23)], napriek vysokému počtu restenóz od 32 % do 55 %. V súčasnosti sa v tomto kontexte vyhodnocuje úloha stentov uvoľňujúcich liečivo (SUL). V štúdii PACTO liečba CHU stentami Taxus významne znížila ZKP a restenózu a takmer odstránila reoklúziu – všetko typicky časté príhody pri klasických kovových stentoch (24). Povzbudzujúce boli prvé výsledky z registra stentu Cypher (25). Pred riešením CHU treba myslieť na možné zvýšené riziko uzáveru bočnej vetvy alebo perforácie. (Odporúčania na PKI u pacientov s chronickým uzáverom: *Ila C*).

2.1.2.2. PKI u pacientov s vysokým operačným rizikom. Štúdia AWESOME (26) testovala hypotézu, že PKI je bezpečná a účinná alternatíva na koronárne premostenie u pacientov s refraktérnou ischémiou a vysokým operačným rizikom. Pri analýze podskupiny pacientov po predchádzajúcej by-passovej operácii bolo trojročné prežívanie po opakovanom AKP a PKI 73 %, respektíve 76 % (27). Zdá sa, že pacienti so závažne zhoršenou funkciou ľavej komory profitujú z revaskularizácie pomocou PKI, najmä ak sa dokázala viabilita dysfunkčného myokardu. „Register pacientovej voľby“ („patient choice registry“) ukázal, že mnohí pacienti po AKP uprednostňujú PKI pred reoperáciou (27). Závery z randomizovanej štúdie a registra AWESOME sa dajú použiť aj na podskupinu pacientov s nízkou ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK) (28). (Odporúčania na PKI u pacientov s vysokým operačným rizikom: *Ila B*).

2.1.2.3. PKI u pacientov s viaccievnyim postihnutím alebo s diabetes mellitus. U pacientov s viaccievnyim postihnutím a viacerými znakmi vysokého rizika bol CABG po prispôbení na rizikový profil spojený s lepším prežívaním ako PKI (29). Avšak u pacientov s viaccievnyim postihnutím skoré rozdiely v nákladoch a v kvalite života medzi AKP a PKI neboli v 10- až 12-ročnom sledovaní naďalej významné (30). Rozhodnutie riešiť zodpovednú cievu alebo vykonať kompletnú revaskularizáciu môže byť individuálne (31).

Hoci zatiaľ nie je dostupná formálna štúdia na vyhodnotenie prínosu PKI vs. AKP u diabetikov, každá podskupina alebo *post hoc*

analýza zhodne ukázali, že diabetici majú horšie výsledky po PKI ako po AKP. V štúdií ARTS (32, 33), ktorá porovnávala PKI s chirurgiou u pacientov s viacievnyim postihnutím mali diabetici chabé výsledky v oboch liečebných ramenách, predovšetkým však po PKI. Po troch rokoch bola mortalita 7,1 % v skupine PKI a 4,2 % v skupine AKP a pretrvával významný rozdiel v prežívaní bez príhody, a to 52,7 % v skupine PKI a 81,3 % v skupine AKP (33). U pacientov s viacievnyim postihnutím, ktorí mali jednu alebo dve hemodynamicky významné stenózy, rozpoznané stanovením frakčnej prietokovej rezervy (FFR) < 0,75 (pozri stať 4.6.2.), priniesla PKI podobný priaznivý výsledok ako AKP u pacientov s tromi alebo viacerými zodpovednými léziami napriek podobnému angiografickému rozsahu ochorenia (34). (*Odporúčania pre PKI u pacientov s viacievnyim postihnutím alebo s diabetes mellitus: IIb C*). Predbežné údaje o použití stentov uvoľňujúcich liečivo u pacientov s viacievnyim postihnutím alebo s diabetes mellitus môžu túto situáciu zmeniť.

2.1.2.4. PKI pri nechránenom postihnutí hlavného kmeňa. Stenóza hlavného kmeňa (HK) predstavuje anatomickú podskupinu, ktorá si aj naďalej vyžaduje revaskularizáciu pomocou AKP. PKI sa môže vykonať pri chránenom postihnutí HK (t. j. čiastočne chránenom by-passom), hoci výskyt ZKP 25 % po jednom roku je stále veľmi vysoký. Môže to však poukazovať na zvýšenú mortalitu u pacientov so závažnou KACH, ktorí sa predtým podrobili by-passovej operácii (35, 36). 2 % periprocedurálna mortalita a 95 % jednoročné prežívanie pri stentovaní chráneného HK sú výsledky porovnateľné s reoperáciou CABG, pričom sa dá vyhnúť potenciálnej morbidite, spojenjej s opakovaným kardiochirurgickým výkonom (36).

Stentovanie pri nechránenom postihnutí HK by sa malo zvažovať len v prípade, že nie je iná možnosť revaskularizácie. PKI možno odporúčať, ak sa by-passová operácia spája s veľmi vysokým rizikom (napríklad EuroSCORE > 10 %). Začiatkové údaje o použití stentov uvoľňujúcich liečivo pri postihnutí HK sú sľubné (37, 38). (*Odporúčania na PKI u pacientov s nechránenou stenózou hlavného kmeňa pri nemožnosti inej spôsobu revaskularizácie: IIb C*).

2.1.3. Rutinné alebo elektívne stentovanie pri stabilnej KACH?

Niet pochybností, že stenty sú prínosom pri disekciách s hroziacim uzáverom cievy alebo pri nedostatočnom efekte balónikovej angioplastiky. Všeobecne sú stenty lepšie ako balóniky [BENESTENT-I (39), STRESS (40), REST (41) a iné (42 – 45)] pre tieto dôvody:

- Nalomenie plaku a disekcia, spôsobená balónikovou angioplastikou, často vedú k pseudoúspešnej procedúre a dosiahne sa len obmedzené zväčšenie lúmenu
- Kým pri liečbe balónikom nie je zriedkavý náhly uzáver v priebehu 48 hodín (do 15 % pri prítomnosti závažnej reziduálnej disekcie), stentované lézie majú väčšiu akútnu i subakútnu stabilitu
- Angiografické výsledky po stentovaní sú predvídateľné bez zreteľa na komplexnosť stenózy
- V stredno- a dlhodobom sledovaní implantáciou stentov sa znižuje počet oklúzií a reoklúzií, ako aj výskyt klinickej restenózy

V metaanalýze 29 štúdií, ktoré zahrňovali 9 918 pacientov, koronárne stentovanie v porovnaní s balónikovou angioplastikou znížilo výskyt restenózy a potrebu opakovanej PKI asi o 50 % (46). Nedávna metaanalýza (47) ukázala, že stentovanie sa spája so zníženou mortalitou v porovnaní s balónikovou angioplastikou a že

pacienti s implantovaným stentom majú významne nižšie riziko ZKP, keď je cieľová revaskularizácia zahrnutá ako cieľový ukazovateľ (48). Prínos rutinného stentovania je viditeľnejší najmä pri malých koronárnych tepnách (49). Podobný prínos možno vidieť pri safénových žilových by-passových štepoch [SAVED (50), VENESTENT (51)]. Po implantácii klasického kovového stentu závisí päťročná klinická úspešnosť od progresie ochorenia v iných ako stentovaných segmentoch, ktoré samé zostávajú relatívne stabilné (52, 53). (*Odporúčanie pre rutinné stentovanie de novo lézií na natívnych koronárnych tepnách alebo venóznych by-passových štepoch u pacientov so stabilnou KACH: IA*).

2.1.4. Zvýšenie troponínu po PKI pri stabilnej KACH

Uvoľnenie troponínu je relatívne časté po PKI pri stabilnej KACH a spája sa s procedurálnymi komplikáciami, ako sú uzáver bočnej vetvy, vznik trombu, intervencie na safénovom žilovom štepe, použitie viacerých stentov a použitie inhibítorov GP IIb/IIIa (54, 55). U pacientov, ktorí nemajú akútny infarkt myokardu, elevácia troponínu I po PKI nie je prediktorom mortality (56) a elevácia o viac ako trikrát nad hranicu normy po PKI nezvyšuje riziko nepriaznivého klinického výsledku po ôsmich mesiacoch (57). Metaanalýza 2 605 pacientov naznačila, že minimálne zvýšené hodnoty kardiomarkerov po PKI nekorelujú so zvýšením incidencie združených nepriaznivých príhod (kardiálna smrť, by-passová operácia pri infarkte myokardu alebo opakovaná PKI cieľovej cievy) a niekoľkonásobky normy by mohli byť vhodnejšie na predvídanie nepriaznivých príhod (58). V nedávnej štúdií ani päťnásobné zvýšenie troponínu I nad hornú hranicu normy nesúviselo s príhodami po prepustení z nemocnice (59). Preto napriek rešpektu k periprocedurálnym eleváciám kardiomarkerov existujú stále silnejšie dôkazy, že len zvýšenie CK-MB o viac ako päťnásobok normy (a nie akékoľvek zvýšenie hladiny troponínu I) sa spája s vyššou mortalitou pri sledovaní, kým na mierne (jeden- až päťnásobok normy) zvýšenie CK-MB sa čoraz viac nazerá ako na bežnú príhodu, súvisiacu s výkonom, s malou prognostickou významnosťou (56).

U pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou predstavuje perkutánna koronárna intervencia významný iniciálny spôsob revaskularizácie u všetkých pacientov s objektívnou rozsiahlou ischémiou, a to pri prítomnosti takmer každej podskupiny lézií, s jedinou výnimkou – chronickým uzáverom cievy, ktorý sa nedá preklenúť. V dávnejších štúdiách bolo mierne významnejšie zlepšenie prežívania s koronárnym by-passom v porovnaní s PKI bez stentovania. Zavedenie stentov a novšej pridruženej medikácie zlepšilo výsledky PKI. Rozhodnutie o odporúčaní PKI alebo AKP sa bude zakladať na technickom zlepšení v kardiológii alebo chirurgii, miestnej odbornosti a pacientovej voľbe. Ak sa však nedokáže inak, PKI sa má používať len zdržanlivo u diabetikov s viacievnyim postihnutím a u pacientov s nechránenou stenózou hlavného kmeňa. Použitie stentov uvoľňujúcich liečivo môže túto situáciu zmeniť.

2.2. Indikácie na PKI pri akútnych koronárnych syndrómoch bez elevácie ST-segmentu

ESC nedávno publikovala odporúčania na všeobecný manažment akútnych koronárnych syndrómov (AKS) u pacientov bez perzistujúcej elevácie ST-segmentu (60). Súčasné odporúčania sa

zameriavajú na PKI v úsilí o optimalizáciu manažmentu pacientov s NSTEMI-ACS. Pacienti so zvýšenými sérovými markermi [troponín (Tn)-I, Tn-T alebo CK-MB] sa budú považovať za chorých s infarktom myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI).

2.2.1. Stratifikácia rizika pri NSTEMI-ACS

Dôležitosť stratifikácie pacientov s nestabilnou angínou pectoris (NAP) alebo NSTEMI do vysokorizikových versus nízkorizikových skupín vychádza zo skutočnosti, že jednoznačný prínos zčasnej angiografie, a ak treba, z PKI, majú len vysokorizikové skupiny (61 – 65).

V súlade s odporúčaniami ESC pre NSTEMI-ACS (60) je v **tabuľke 2** uvedená charakteristika pacientov s vysokým rizikom rýchlej progresie do infarktu myokardu alebo smrti, ktorých treba koronarograficky vyšetriť do 48 hodín (66 – 76).

Okrem toho nasledujúce príznaky závažnosti ochorenia, t. j. vysokého dlhodobého rizika, môžu taktiež pomôcť stanoviť riziko pri NSTEMI-ACS (63 – 73, 77 – 80):

- vek > 65 – 70 rokov
- anamnéza KACH, prekonaný IM, predchádzajúca PKI alebo CABG
- kongestívne srdcové zlyhanie, pľúcny edém, nový šelest z mitrálnej regurgitácie
- zvýšené zápalové markery (t. j. CRP, fibrinogén, IL-6)
- BNP alebo NT-proBNP v horných kvartiloch
- renálna insuficiencia

Post hoc analýza TACTICS-TIMI 18 naznačila, že rutinná včasná invazívna stratégia významne zlepšila ischemickú prognózu u starších pacientov s NSTEMI-ACS (81).

Tabuľka 2 Charakteristika pacientov s NSTEMI-ACS s vysokým akútnym trombotickým rizikom rýchlej progresie do infarktu myokardu alebo smrti, ktorí by mali byť koronarograficky vyšetriť do 48 hodín

1. Rekurentná pokojová bolesť
2. Dynamické zmeny ST-segmentu: depresia ST-segmentu $\geq 0,1$ mV alebo prechodná (< 30 minút) elevácia ST-segmentu $\geq 0,1$ mV
3. Zvýšenie troponínu-I, troponínu-T alebo hladín CK-MB
4. Hemodynamická nestabilita počas sledovania
5. Významné dysrhythmie (komorová tachykardia, fibrilácia komôr)
6. Včasná pofinfarktová nestabilná angína
7. Diabetes mellitus

2.2.2. Konzervatívne, včasne invazívne alebo okamžité invazívne?

Nedávno publikované prieskumy ukázali, že menej ako 50 % pacientov s NSTEMI-ACS sa podrobí invazívnemu výkonu [GRACE (82) a CRUSADE (83)]. Zástancovia konzervatívnej stratégie v manažmente NAP a NSTEMI zakladajú svoje názory na výsledkoch štúdií TIMI IIIB (84), MATE (85) a WANQWISH (86). V týchto štúdiách sa objavujú niektoré metodologické nedostatky (vysoké prekrytie sa, žiadne alebo minimálne používanie stentov, nepoužívanie inhibítorov GP IIb/IIIa), ktoré robia ich závery neaktuálnymi. V GUSTO IV-ACS sa revascularizácia do 30 dní spájala so zlepšenou prognózou (87). Relatívne vysokú mortalitu u pacientov liečených medikamentózne mohol čiastočne spôsobiť výber pacientov.

Okrem dvoch menších európskych štúdií [TRUCS (88) a VINO (89)] uprednostňovanie včasne invazívneho versus začiatocne kon-

zervatívneho prístupu sa zakladá na výsledkoch 6 487 pacientov v troch štúdiách: FRISC II (90), TACTICS-TIMI 18 (91) a RITA-3 (92) (**tabuľky 3 a 4 a obrázok 1**). (Odporúčania pre včasnú PKI u pacientov s vysokorizikovým NSTEMI-ACS: I A).

Hoci je potrebná opatrná interpretácia, môžu existovať rozdiely medzi pohlaviami (93). Prebieha viacero štúdií (napríklad ICTUS), ktoré zahŕňajú účinnejšie protidoštičkové režimy a môžu tak spochybniť doposiaľ odporúčanú invazívnu stratégiu. ISAR-COOL (94) porovnávala medikamentóznú („cooling“) stratégiu versus okamžitú PKI u vysokorizikových pacientov buď s depresiou ST-segmentu (65 %), alebo zvýšeným troponínom T (67 %). Medián času do katetrizácie bol 86 hodín v „cooling off“ skupine a 2,4 hodiny v skupine s okamžitou PKI. Len 5,8 % z odloženej skupiny bolo treba katetrizovať skôr. Primárny cieľový ukazovateľ, definovaný ako smrť z akýchkoľvek príčin a veľký nefatálny IM do 30 dní, sa vyskytol u 11,6 % pacientov randomizovaných do „cooling off“ skupiny („prolongované antitrombotické predliečenie“) versus u 5,9 % pacientov, randomizovaných do okamžite invazívnej stratégie (p = 0,04). Tento výsledok zapríčinili príhody, ktoré sa vyskytli pred katetrizáciou. Investigátori dospeli k záveru, že u pacientov s NSTEMI-ACS s vysokým rizikom odloženie intervencie nezlepšuje výsledky a antitrombotické predliečenie sa má obmedziť na minimálny čas, nevyhnutne potrebný na zorganizovanie katetrizácie srdca a revascularizácie. (Odporúčanie pre okamžitú, t. j. < 2,5 h PKI u pacientov s vysokorizikovým NSTEMI-ACS: IIa B).

Vo väčšine štúdií, využívajúcich PKI u NAP alebo NSTEMI, bolo najčastejšie používanou definitívnou liečbou stentovanie. (Odporúčanie pre rutinné stentovanie de novo lézií u pacientov s vysokorizikovým NSTEMI-ACS: I C).

Pacientov s NSTEMI-ACS (NAP alebo NSTEMI) treba najprv stratifikovať na riziko akútnych trombotických komplikácií. Jednoznačný prínos z včasnej koronárnej angiografie (< 48 h) a v prípade potreby následnej PKI alebo CABG majú len vysokorizikové skupiny. Odloženie intervencie výsledkom nezlepšil. Na základe predvídateľnosti výsledku a bezprostrednej bezpečnosti sa odporúča rutinné stentovanie.

2.3. Indikácie na PKI pri ACS s eleváciou ST-segmentu

ESC nedávno publikovala odporúčania pre celkový manažment pacientov so STEMI, t. j. pacientov s anamnézou hrudnej bolesti alebo nepohody, spojenej s prezistujúcou eleváciou ST-segmentu alebo s (predpokladanou) novou ramienkovou blokádu (95). Súčasné odporúčania sa podrobnejšie zameriavajú na použitie PKI za týchto podmienok (**obrázok 2**).

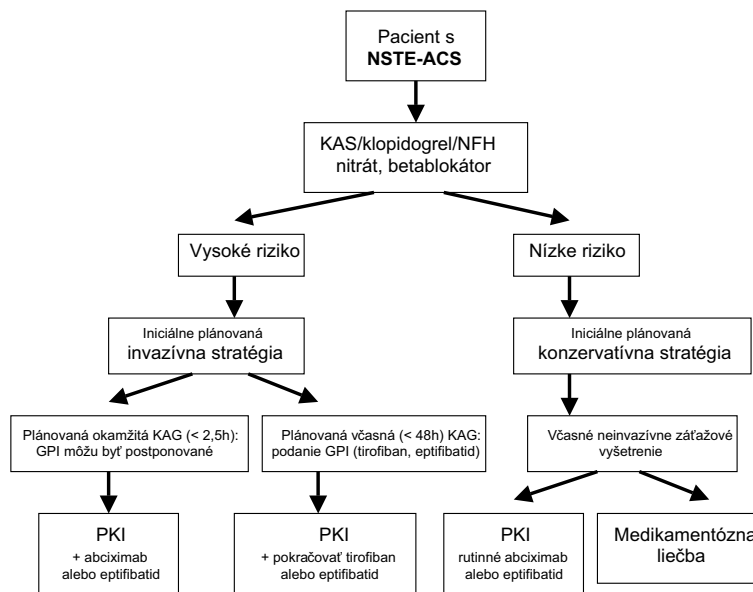
PKI pri STEMI si vyžaduje skúsený tím intervenčných kardiológov, ktorí pracujú spoločne so školeným pomocným personálom. To znamená, že PKI pri STEMI by sa mala využívať namiesto intravenózne trombolýzy len v zdravotníckych zariadeniach s etablovaným intervenčným programom. Väčšina štúdií, porovnávajúcich trombolýzu versus primárnu PKI, prebiehala vo veľkých centrách so skúsenými operatérmi a s krátkymi časmi. Preto sa ich výsledky za iných podmienok nedajú vždy použiť. Boli dokumentované veľké rozdiely medzi jednotlivými inštitúciami (96 – 104). Všeobecne si primárna PKI vyžaduje vyššiu úroveň skúseností a väčší počet intervenovaných pacientov, ako PKI u pacientov so stabilnou KACH (104). U pacientov s viacievny postihnutím sa má primárna PKI zamerať len na infarktovú koronárnu artériu („culprit vessel“), roz-

Tabuľka 3 Tri randomizované kontrolované štúdie, porovnávajúce iniciálne konzervatívne (katetrizácia podľa potreby) s iniciálne invazívnymi (rutinná katetrizácia s revaskularizáciou, ak je potrebná) stratégiami u pacientov s NSTEMI-ACS

	FRISC II	TACTICS-TIMI 18	RITA 3
Obdobie zaradovania	1996 – 1998	1997 – 1999	1997 – 2001
Počet pacientov	2 457	2220	1810
Charakteristika pacientov (zahrňujúce kritériá)	NAP/NSTEMI	NAP/NSTEMI	NAP/NSTEMI
Antikoagulácia	Iniciálne nezaslepená (NFH alebo LMWH dalteparín) do 72 h, neskôr randomizácia do 4 skupín	Všetci NFH	Pred randomizáciou: 84 % FH (enoxaparín) 11 % NFH (rovnako v oboch skupinách; Po randomizácii: všetci enoxaparín
Použitie inh. GP IIb/IIIa (%) len podľa PKI nálezov včasná konz./včasná invazívna	Abciximab 10/10	Tirofiban 59/94	ľubovoľný 25
Stratégie	Včasná konzervatívna (selektívne invazívna) vs. rutinne invazívna: (PKI < 7 dní od začiatku nezaslepanej liečby)	Včasná konzervatívna (selektívne invazívna) vs. včasná rutinne invazívna (< 4 – 48 h po randomizácii a revaskularizácii, ak je náležitá)	Včasné konzervatívna (selektívne invazívna) vs. rutinne invazívna (KAG < 72 h po randomizácii); väčšina pac. bola presunutá do PKI centier
Vykonané katetrizácie (%) (konz./invaz. v 4. alebo 6. mes.)	47/98	61/98	16/96
Vykonané PKI (%) (konz./invaz. v 4. alebo 6. mes.)	37/77	29/42	7/33
Použitie stentov (%) (konz./invaz. v 4. alebo 6. mes.)	70/61	86/83	90/88
Akákoľvek revaskul. (%) (konz./invaz. v 4. alebo 6. mes.)	37/77	45/64	10/44
Defin. primárneho cieľového ukazovateľa	úmrť/IM	úmrť/nefatálny IM/rehospitalizácia pre AKS	úmrť/IM/refraktérna angína
V čase	6 mesiacov	6 mesiacov	4 mesiace
Výsledok primárneho cieľového ukazovateľa (%) (konz./invaz.)	12,1/9,4 ^a	19,4/15,9 ^a	14,5/9,6 ^a
Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ	áno	áno	áno

Všetky tri štúdie dosiahli svoj cieľový ukazovateľ

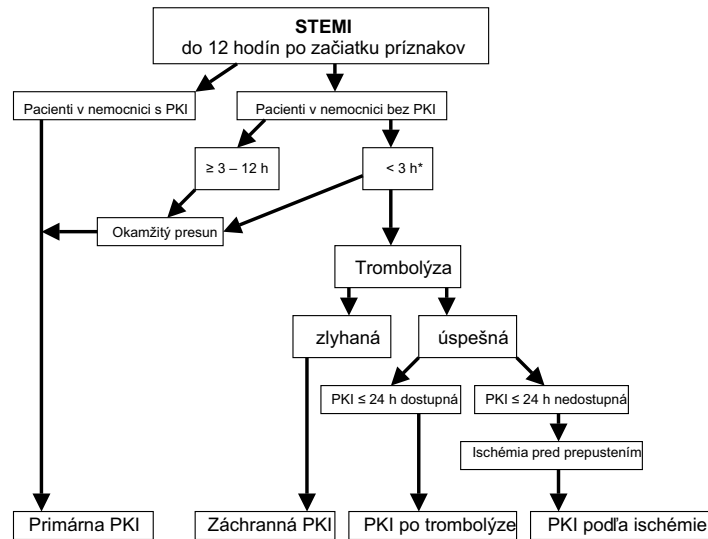
^ap < 0,05



Obrázok 1 Vývojový diagram na plánovanie KAG a PKI, ak je potrebná, v súlade so stratifikáciou rizika u pacientov s NSTEMI-ACS (nestabilná angína alebo NSTEMI), GPI, inhibítor glykoproteínu IIb/IIIa. Ak je z nejakého dôvodu oneskorenie medzi diagnostickou katetrizáciou a plánovanou PKI do 24 hodín, môže sa podať abciximab. Enoxaparín možno považovať za náhradu nefrakcionovaného heparínu (NFH) u vysokorizikových pacientov s NSTEMI-ACS, ak nemožno použiť invazívnu stratégiu. Indikačné triedy sú uvedené v **tabuľkách 4, 8 a 13**.

Tabuľka 4 Odporúčania pre indikácie PKI pri NSTEME-ACS (NAP alebo NSTEMI)

Výkon	Indikácia	Indikačné triedy a úrovne dôkazu	Randomizované štúdie pre úroveň A alebo B
Včasná PKI (< 48 h)	Vysokorizikový NSTEME-ACS	I A	FRISC-II, TACTICS TIMI 18, RITA-3
Okamžitá PKI (< 2,5 h)	Vysokorizikový NSTEME-ACS	IIa B	ISAR-COOL
Rutinné stentovanie <i>de novo</i> lézií	Všetky NSTEME-ACS	I C	–



Obrazok 2 Počas prvých troch hodín od začiatku bolesti na hrudníku alebo iných príznakov je trombolýza realizovateľnou alternatívou k primárnej PKI. *Ak je trombolýza kontraindikovaná alebo pacient je vysokorizikový, dôrazne sa odporúča okamžitý presun na primárnu PKI. Hlavným dôvodom pre možné uprednostnenie primárnej PKI pred trombolýzou počas prvých troch hodín je prevencia mozgovej príhody. Ak sa uprednostní trombolýza, nemá sa považovať za konečnú liečbu. Aj po úspešnej trombolýze treba zväžiť KAG do 24 hodín a PKI, ak je potrebná. Kardiogénny šok je opísaný v štáti 2.3.4. Indikačné triedy sú uvedené v **tabuľke 7**.

hodnutie o PKI na ostatných cievach treba vykonať elektívne na základe objektívneho dôkazu reziduálnej ischémie (105).

Potešiteľné je, že uplatnenie odporúčaní pre pacientov s akútnym IM znamenalo zlepšenie starostlivosti (106). V jednej štúdií sa v období po pracovnom čase zaznamenal vyšší počet neúspešných angioplastík a z toho vyplynula zhoršená prognóza, ako u pacientov, liečených počas pracovného času (107). V inej štúdií zase pacienti, ktorí sa podrobili PKI v slabšej prevádzke, dosiahli hodnoty TIMI 3 prietoku, 30-dňovej a jednoročnej mortality a zlepšenia ejekčnej frakcie a regionálnej kinetiky stien podobné ako pacienti, riešení vo všedných dňoch (108).

2.3.1. Primárna PKI

Primárna PKI je definovaná ako intervencia na „culprit“ cieve do 12 hodín od začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov, bez predchádzajúcej (plnej alebo sprievodnej) trombolýtickej alebo inej, trombus rozpúšťajúcej liečby. Primárna PKI sa uskutočnila prvýkrát v roku 1979 (109), t. j. len dva roky po uvedení PKI do praxe (110). Odtedy množstvo randomizovaných kontrolovaných štúdií ukázalo, že PKI je nadradená intravenózne trombolýze pri bezprostrednej liečbe STEMI (účinnější obnovenie koronárnej priechodnosti, menej rekurentnej myokardiálnej ischémie, menej koronárnych reoklúzií, menej rekurentných IM, zlepšená reziduálna funkcia ľavej komory a lepšia klinická prognóza vrátane mozgových príhod). Zdá sa, že ženy (111) a starší pacienti (112) osobitne profitujú z primárnej PKI verzus z trombolýzy.

Metaanalýza 23 randomizovaných štúdií (113), ktoré spolu zaradili 7 739 pacientov so STEMI, vhodných na trombolýzu, na primárnu PKI alebo na trombolýtickú liečbu, priniesla tieto zistenia: primárna PKI bola lepšia ako trombolýtická liečba v znížení počtu celkových krátkodobých (definovaných ako úmrtia do 4–6 týždňov) úmrtí (9,3 % vs. 7,0 %, $p = 0,0002$), nefatálneho reinfarktu (6,8 % vs. 2,5 %, $p < 0,0001$), celkového počtu mozgových príhod (2,0 % vs. 1,0 %, $p = 0,0004$) a kombinovaného koncového ukazovateľa úmrtia, nefatálneho reinfarktu a mozgovej príhody (14,5 % vs. 8,2 %, $p < 0,0001$). Počas dlhodobého sledovania (6–18 mesiacov) ostali výsledky primárnej PKI lepšie ako výsledky trombolýtickej liečby s 12,8 % vs. 9,6 % pre úmrtie, 10,0 % vs. 4,8 % pre nefatálny IM a 19 % vs. 12 % pre kombinovaný cieľový ukazovateľ úmrtia, nefatálneho reinfarktu a mozgovej príhody (113–116).

Najpôsobilším rozdielom medzi trombolýzou a primárnou PKI bolo významné zníženie rekurentnej ischémie z 21 % pri trombolýze na 6 % po primárnej PKI počas krátkodobého ($p < 0,0001$) i dlhodobého (39 % vs. 22 %, $p < 0,0001$) sledovania (113). (Odporúčania pre primárnu PKI pri STEMI: I A).

Kľúčové štúdie, ktoré prispeli k úrovni dôkazov A pre primárnu PKI, boli PAMI (117), GUSTO-IIb (118), C-PORT (119), PRAGUE-1 (120), PRAGUE-2 (121) a DANAMI-2 (122) (**tabuľka 7**).

2.3.1.1. Presun pacientov na primárnu PKI. Niet pochybností o tom, že pacientov, ktorí navštívia do 12 hodín nemocnice bez možnosti PKI a majú kontraindikácie trombolýzy, treba okamžite odo-

slañ na koronarografiu a primárnu PKI, ak je potrebná, do nemocnice s programom PKI, pretože PKI môže byť ich jedinou šancou na rýchle spriechodnenie koronárnej artérie. Absolútnymi kontraindikáciami trombolýzy sú tieto stavy: disekcia aorty, stav po hemoragickej mozgovej príhode, nedávny závažný úraz alebo operácia, gastrointestinálne krvácanie v poslednom mesiaci alebo známa porucha krvnej zrážanlivosti (95). Známe je, že pacienti s kontraindikáciami trombolýzy majú vyššiu morbiditu a mortalitu ako tí, ktorí sú vhodní (123). V tejto podskupine pacientov PKI sa formálne neyhodnocovala randomizovanou kontrolovanou štúdiou, ale vo veľkej väčšine prípadov sa ukázala ako bezpečne realizovateľná (124). (*Odporúčania pre primárnu PKI u pacientov s kontraindikáciami trombolýzy: I C*).

Rozhodnutie o presune pacienta na pracovisko s možnosťou PKI bude taktiež závisieť od individuálneho vyhodnotenia klinického rizika. Voľbu medzi PKI a trombolýzou často určujú logistické obmedzenia a transportné oneskorenia (125). Štúdie, ktoré skúmali možnú nadradenosť primárnej PKI napriek potrebe transportu pacienta z non-PKI nemocnice do PKI nemocnice, sú Limburg (LIMI) (126), PRAGUE-1 (120), PRAGUE-2 (121), Air-PAMI (127) a DANAMI-2 (122). Ich detaily sú uvedené v **tabulke 5**.

Štúdia DANAMI-2 (122) bola prvá, ktorá preukázala významné zníženie primárneho cieľového ukazovateľa smrti, reinfarktu a mozgovej príhody po 30 dňoch pri primárnej PKI, a to i napriek

časovým oneskoreniam, zapríčineným transportom (**tabulka 5**). Štúdiu PRAGUE-2 (121) predčasne zastavili pre 2,5-násobný nárast mortality v trombolýzovej skupine medzi pacientmi, liečenými po viac ako troch hodinách od začiatku príznakov. U pacientov, randomizovaných viac ako tri hodiny od začiatku príznakov, mortalita v trombolýzovej skupine dosiahla 15,3 % v porovnaní so 6 % v PKI skupine ($p < 0,02$). Pacienti randomizovaní do troch hodín od začiatku príznakov nemali rozdiel v mortalite, či boli liečení trombolýzou (7,4 %) alebo primárnou PKI (7,3 %). Približne dve tretiny pacientov bolo randomizovaných do troch hodín od začiatku bolesti na hrudníku, a tak PRAGUE-2 nemala šancu dosiahnuť primárny cieľový ukazovateľ.

Počas prvých troch hodín od začiatku bolesti na hrudníku je trombolýza terapeutickou alternatívou, ako ukázala PRAGUE-2 (121), STOPAMI-1 a -2 (128), MITRA a MIR (129), ako aj CAPTIM (130) s predhospitalizačnou trombolýzou (131) (**obrázok 2**). Preto sa počas prvých troch hodín od začiatku hrudnej bolesti zdajú obe reperfúzne stratégie rovnako účinné v zmenšení rozsahu infarktu a mortality. Takúto otázku nadradenosť primárnej PKI *versus* trombolýzy možno dodatočne určiť kombinovanou analýzou zo STOPAMI-1 a -2 (128). „Index záchrany myokardu“ sa však štatisticky neodlišoval medzi trombolýzou a primárnou PKI počas prvých 165 minút (0,45 vs. 0,54); ukázal vysoko významnú nadradenosť primárnej PKI po 165 – 280 minútach (0,29 vs. 0,57, $p = 0,003$) a po

Tabulka 5 Klinická prognóza u pacientov prevezených na primárnu PKI v porovnaní s nemocničnou trombolýzou

	Limburg	PRAGUE-1	PRAGUE-2	Air-PAMI	DANAMI-2
Obdobie zaradenia	1995 – 1997	1997 – 1999	1999 – 2002	2000 – 2001	1997 – 2001
Počet pacientov	224	300	850	138	1572
Zahrňujúce kritériá	STEMI do 6 h	STEMI do 6 h (aj nový BLTR)	STEMI do 12 h	vysokorizikový STEMI do 12 h (aj nový BLTR)	STEMI do 12 h
Počet pacientov (TL/PKI)	75/75	99/101	421/429	66/71	782/790
Čas od začiatku príznakov po prijatie alebo randomizáciu (min)	125 ± 80 130 (bez SD)	110 (122) 120 (135)	173 ± 119 183 ± 162	N	105 – 107 (54 – 202)
Trombolýtikum	altepláza (t-PA)	streptokináza	streptokináza	streptokináza (32 %) alebo altepláza/retepláza (68 %)	
Použitie stentov (%)	21	79	63	34	93
Vzdialenosť na transport pac. na primárnu PKI	25 – 50 km	5 – 74 km	5 – 120 km	51 ± 58 km; vzduch: 92 ± 80 km; zem: 42 ± 45 km;	50 (3 – 150) km
Transportný čas pac. na primárnu PKI (min)	20 (maximum 30)	35	48 ± 20	33 ± 29	32 (20 – 45)
Stredné časové oneskorenie od CPO alebo randomizácie do PKI (min)	85 ± 25	95	94 (20 ± 9 + 48 ± 20 + 26 ± 11)	174 ± 80	odos. nemocnica: 90 (74 – 108); PKI centrá: 63 (49 – 77)
Stredné časové oneskorenie od CPO alebo randomizácie do začiatku trombolýzy	10	22	12 ± 10	63 ± 39	odos. nemocnica: 20 (15 – 30) PKI centrá: 20 (13 – 30)
Definícia primárneho cieľového ukazovateľa V čase	úmrtie a rekurentný IM (sekundárny k.u.) 42 dní	akékoľvek úmrtie/re-infarkt/CMP 30 dní	akékoľvek úmrtie 30 dní	úmrtie/nefatálny reinfarkt obmedzujúca CMP 30 dní	úmrtie/klinický dôkaz re-IM/obmedzujúca CMP 30 dní
Výsledok primárneho cieľového ukazovateľa (trombolýza/PKI, %)	16/8	3/8 ^a	10,0/6,8	13,6/8,4	13,7/8,0 ^a
Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ	N (pilotná štúdia)	N (nedostatočná sila na výpočet)	N (predčasne ukončená)	N (predčasne ukončená)	áno

Časy sú uvedené ako stredné hodnoty ± SD (štandardná odchýlka) (Limburg, PRAGUE-1 a -2, Air-PAMI) alebo medián a medzikvartilové rozpätie (DANAMI-2). Len dve z týchto piatich štúdií boli štatisticky významné a len jedna dosiahla primárny cieľový ukazovateľ.

^a $p < 0,05$. N = nepríslušné (pozn. prekl.).

280 minútach (0,20 vs. 0,57). Táto od času závislá nadradenosť primárnej PKI v porovnaní s trombolýzou (t. j. s predlžujúcim sa časom do začiatku liečby sa výskyt ZKP po trombolýze zvyšuje, ale po PKI sa zdá relatívne stabilný) sa predtým pozorovala v PCAT metaanalýze 2 635 pacientov (132) a u pacientov s predhospitalizačným časovým oneskorením viac ako tri hodiny [registre MITRA a MIR (129)]. Preto „neskôr možno nie je neskoro“ (133).

Hlavný dôvod, prečo by bolo možné uprednostniť primárnu PKI pred trombolýzou aj počas prvých troch hodín od začiatku hrudnej bolesti, je prevencia mozgovej príhody. Metaanalýza 23 randomizovaných štúdií (113) ukázala, že primárna PKI v porovnaní s trombolýzou významne znižuje celkový počet mozgových príhod (2,0 % vs. 1 %). Podľa PCAT metaanalýzy (132) prínos zníženia mozgových príhod primárnou PKI vs. pri trombolýze je 0,7 % u pacientov do dvoch hodín, 1,2 % u pacientov medzi 2 – 4 hodinami a 0,7 % u pacientov medzi 4 – 12 hodinami od začiatku hrudnej bolesti do liečby. Tieto údaje sú v súlade s CAPTIM štúdiou s 1 % (4/419) mozgových príhod v trombolýzovej skupine a 0 % (0/421) v skupine primárnej PKI (130). Metaanalýza zameraná na transferové štúdie zistila významné 1,2 % zníženie mozgových príhod z 1,88 % (trombolýza) na 0,64 % (primárna PKI) (134). Preto hlavným dôvodom na uprednostnenie primárnej PKI pred trombolýzou u pacientov 3 – 12 hodín od začiatku hrudnej bolesti nie je len záchrana myokardu, ale aj prevencia mozgovej príhody. (*Odporúčanie pre primárnu PKI u pacientov medzi 3 – 12 hodinami od začiatku hrudnej bolesti: I C*).

Štúdie PRAGUE-2 a DANAMI-2 sú osobitne dôležité, pretože ukazujú, že primárna PKI pri STEMI sa môže použiť s dobrými výsledkami v rozsiahlych oblastiach čiastočne urbanizovanej Európy (135). Primárna PKI u vysokorizikových pacientov so STEMI sa javí bezpečná a účinná aj v nemocniciach bez kardiochirurgie (136, 137).

2.3.1.2. Rutinné stentovanie pri STEMI. Jedna štúdia naznačila, že priame stentovanie (bez predchádzajúcej balónikovej dilatácie) sa spája s úplnejšou resolúciou ST-segmentu (138). Tri štúdie dokázali užitočnosť stentovania u pacientov so STEMI: Zwolle (139), Stent-PAMI (140) a CADILLAC (141). (*Odporúčanie pre rutinné stentovanie u pacientov so STEMI: I A*).

2.3.2. Facilitovaná PKI

Facilitovaná PKI je definovaná ako plánovaná intervencia do 12 hodín od začiatku hrudnej bolesti alebo príznakov, zakrátko po medikácii rozpúšťajúcej trombus na preklopenie časového oneskorenia medzi prvým lekárskej kontaktom a primárnou PKI. Termín „facilitovaná PKI“ sa však nepoužíva jednotne pre rovnaké podmienky: má sa používať pre iníciaľne plánovanú PKI, nasledujúcu krátko po podaní trombolýzy alebo inhibítorov GP IIb/IIIa. Preto by sa mali všetci pacienti (s predliečením alebo bez) v randomizovaných štúdiách, overujúcich koncept facilitovanej PKI, podrobiť plánovanej primárnej PKI.

2.3.2.1. Primárna PKI facilitovaná trombolýzou. Facilitovaná PKI sa testovala na menších podskupinách štúdií PRAGUE-1 (120) a SPEED [GUSTO-4 Pilot (142)]. Novšie koncepty s podaním polovičnej dávky r-PA pred systematickou primárnou PKI ukázali, že sa spájajú so zlepšeným prietokom TIMI-3 po príchode do katetrizačného laboratória, avšak tento prínos nebol klinicky významný [štúdia PACT (143)]. V BRAVE (144), ktorá randomizovala medzi polovičnou dávkou reteplázy plus abciximab alebo abciximab sám pred transportom na plánovanú PKI so stentovaním, včasné po-

danie reteplázy plus abciximabu neredukovalo infarktové ložisko v porovnaní so samotným abciximabom. Hoci je zaujímavý koncept „nízkodávkového reteplázy“ v kombinácii s klopidogrelom a inhibítormi GP IIb/IIIa krátko pred stentovaním pri STEMI, štúdie venované facilitovanej trombolýze preukázali nulový prínos, ba dokonca možné poškodenie (116). Viac údajov bude k dispozícii z prebiehajúcej štúdie ASSENT-4 [randomizujúcej tenekteplázou (TNK) facilitovanú primárnu PKI vs. primárnu PKI s inhibítorom GP IIb/IIIa podľa potreby] a z FINESSE (146) (randomizujúcej reteplázou facilitovanú vs. abciximabom facilitovanú vs. nefacilitovanú primárnu PKI). Doposiaľ však neexistujú dôkazy na odporúčanie PKI facilitovanej trombolýzou.

2.3.2.2. Primárna PKI facilitovaná inhibítorom GP IIb/IIIa. V štúdiu ADMIRAL (147) analýza vopred vymedzenej podskupiny, ktorá dostala abciximab na centrálnom prijímacom oddelení (CPO) alebo v sanitke, ukázala lepšie výsledky ako skupina pacientov, ktorí dostali liečivo neskôr, čo svedčí pre prínos „facilitácie“. V štúdiu ON-TIME (148) boli pacienti prospektívne randomizovaní na včasné, predhospitalizačné podávanie tirofibanu (skorá skupina) alebo na začiatok podávania v katetrizačnom laboratóriu (neskorá skupina). Pri začiatkovej KAG bol prítomný TIMI 3 prietok u 19 % pacientov v skorej skupine a u 15 % pacientov v neskej skupine (nevýznamné). Nezistil sa žiadny priaznivý účinok na angiografické alebo klinické výsledky po PKI. Hoci štúdie, pilotná TIGER-PA (149) a BRIDGING (150), naznačili, že včasné podanie tirofibanu alebo abciximabu zlepšuje angiografické výsledky u pacientov po primárnej PKI a hoci v metaanalýze šiestich randomizovaných štúdií (151) sa zdá, že včasné podanie inhibítorov GP IIb/IIIa pri STEMI zlepšuje koronárnu priechodnosť s priaznivými trendmi pre klinickú prognózu, nemožno nateraz na základe dôkazov odporučiť primárnu PKI facilitovanú inhibítormi GP IIb/IIIa ako prostriedok na zlepšenie prognózy pacientov.

2.3.3. Záchraná („rescue“) PKI po zlyhaní trombolýzy

Záchraná PKI je definovaná ako PKI na koronárnej artérii, ktorá ostala uzatvorená napriek trombolýtickej liečbe. Všeobecné podozrenie na zlyhanie trombolýzy vzniká vtedy, ak hrudná bolesť a elevácie ST-segmentu pretrvávajú 45 – 60 minút po začiatku podávania. Potvrdenie prináša KAG (významná epikardiálna koronárna lézia spoločne so zhoršeným prietokom < TIMI 3). Štúdia Cleveland Clinic Study skúmala prínos záchrannej PKI po zlyhaní trombolýzy (152). Pacienti boli randomizovaní na kyselinu acetylsalicyllovú (KAS), heparín a koronárne vazodilatanciá (konzervatívna liečba), alebo na takú istú medikamentóznú liečbu s PKI. Výskyt primárneho cieľového ukazovateľa (úmrtie alebo závažné srdcové zlyhávanie) sa významne znížil pri záchrannej PKI zo 17 % na 6 %. Metaanalýza z RESCUE-I, RESCUE-II a iných klinických skúseností naznačila pravdepodobný prínos záchrannej PKI (153). Na druhej strane v štúdiu MERLIN (154) záchraná PKI nezlepšila 30-dňové prežívanie, ale zlepšila prežívanie bez príhod, takmer výlučne vďaka redukcii následných revascularizácií. Najzávažnejšou limitáciou štúdie MERLIN však bolo jej výrazné štatistické podceňenie. Nedávno ukončená štúdia REACT (156) (zahŕňajúca pacientov, ktorí nedosiahli na EKG po 90 minútach viac ako 50 % úpravu ST zmien) ukázala, že záchraná PKI je nadradená opakovanej trombolýze alebo konzervatívnej liečbe u pacientov, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť reperfúziu po trombolýze. Po šiestich mesiacoch sa výskyt akejkoľvek príhody redukoval takmer na polovicu v skupine záchrannej PKI v porovnaní so skupinami s opakovanou

lýzou alebo s konzervatívnou liečbou (úmrtie: 18 % vs. 9 %). V porovnaní so štúdiou MERLIN použitie inhibítorov GP IIb/IIIa a stentov bolo väčšie; v REACT bolo časové oneskorenie pri záchrannnej PKI kratšie. Tak, ako pri primárnej PKI, aj pri záchrannnej PKI je stentovanie nadradené samotnej balónikovej angioplastike (157). (*Odporúčanie pre záchrannú PKI u pacientov so zlyhanou trombolýzou: I B*).

2.3.4. Emergentná PKI pri kardiogénnom šoku

Kardiogénny šok je klinický stav hypoperfúzie, charakterizovaný systolickým tlakom krvi < 90 mmHg a tlakom v zaklínení > 20 mmHg alebo srdcovým indexom < 1,8 l/min/m² [Odporúčania ESC pre STEMI (95)]. Emergentná PKI alebo chirurgický výkon môžu byť život zachraňujúce a treba ich zvážiť v skorom štádiu (95). Ak nie sú dostupné PKI ani kardiokirurgia, treba podať trombolytickú liečbu (95). Ženy majú vyššiu mortalitu ako muži, a to bez zreteľa na spôsob terapie.

Dve randomizované kontrolované štúdie [SHOCK (158, 159) a SMASH (160)] hodnotili včasnú revaskularizáciu (PKI alebo chirurgicky) u pacientov so šokom v dôsledku dysfunkcie ľavej komory po STEMI. PKI u pacientov v kardiogénnom šoku sa vyznačuje dvoma rozdielnosťami v porovnaní s pacientmi s „normálnym“ STEMI: zvyčajne odporúčané časové okno 12 hodín od začiatku symptómov je širšie (161) a je potrebné intenzívne zvažovať kompletnú revaskularizáciu. Všetky štúdie s primárnou PKI vyhodnocovali stratégiu, že akútna revaskularizácia má byť obmedzená len na „culprit“ cievu. Dôkladne treba zvážiť použitie intraaortálnej balónikovej kontrapulzácie (IABK). Ak viacievne postihnutie nie je prístupné relatívne kompletnej perkutánnej revaskularizácii, treba zvážiť chirurgické riešenie (161). V Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry (25 136 pacientov) bola hospitalizačná mortalita vyššia u pacientov liečených len medikamentózne (32,5 %) ako u tých, ktorí sa podrobili perkutánnej (18,8 %) a chirurgickej (19,2 %) intervencii (162). Treba mať na zreteli, že pacienti s kardiogénnym šokom a NSTEMI majú hospitalizačnú mortalitu podobnú ako šokoví pacienti so STEMI (163). Hospitalizačná mortalita u pacientov s akútnym IM, komplikovaným kardiogénnym šokom ostáva vysoká aj napriek včasnej PKI (164). U pacientov starších ako 75 rokov s IM, komplikovaným kardiogénnym šokom, môžu byť výsledky lepšie, ako sa doposiaľ predpokladalo, ak sa PKI vykoná včas. V tejto populácii sa 56 % pacientov dožilo prepustenia z nemocnice a 75 % prepustených bolo nažive po jednom roku (165). V ostatných rokoch sa zaznamenal nárast revaskularizácií u pacientov s IM, komplikovaným kardiogénnym šokom, pravdepodobne vďaka častejšiemu prijímaniu vhodných pacientov do nemocníc, ktoré poskytujú túto službu (166). (*Odporúčanie pre emergentnú PKI u pacientov s kardiogénnym šokom: I C*).

2.3.5. Rutinná angiografia skoro po trombolýze

Štúdia ALKK (167) randomizovala 300 pacientov (pôvodne bolo plánovaných 800) buď k PKI, alebo k medikamentóznej liečbe. Pred randomizáciou 63 % pacientov zo skupiny PKI a 57 % pacientov z medikamentóznej skupiny dostalo trombolýzu. PKI bola urobena priemerne 24 dní po STEMI. Prežívanie po jednom roku poukázalo na trend v prospech PKI (90 % vs. 82 %). Tento rozdiel spôsobil najmä rozdiel v potrebe (re)intervencií (5,4 % vs. 13,2 %, p = 0,03). Viacúrovňová analýza pacientov v ASSENT-2 ukázala nižšiu mortalitu v krajinách s najvyšším počtom PKI po trombolytickej liečbe (168). Metaanalýza 20 101 pacientov zo štúdií TIMI 4, 9, 10B

a In-TIME-II odhalila, že PKI počas hospitalizácie sa spájala s nižším počtom rekurentných IM (4,5 % vs. 1,6 %, p < 0,001) a nižšou dvojrôčnou mortalitou (11,6 % vs. 5,6 %, p < 0,001) (169). Prospektívna kohortová štúdia zo Švédskeho národného registra príčin smrti (Swedish National Cause of Death Registry) podporila použitie invazívneho prístupu včas po akútnom infarkte myokardu (170). V GUSTO-I boli počty katetrizácií srdca a revaskularizácií počas prvotnej hospitalizácie u amerických pacientov dvojnásobne vyššie ako u kanadských pacientov (171). Päťročná mortalita bola 19,6 % u amerických pacientov a 21,4 % u kanadských pacientov (p = 0,02). To znamená, že konzervatívnejší spôsob liečby, pokiaľ ide o včasnú revaskularizáciu, má škodlivý účinok na dlhodobé prežívanie (171).

Štyri randomizované štúdie prispeli k odporúčaniam rutínnej KAG a ak je náležitá, k PKI včas pro trombolýze: SIAM III (172), GRACIA-I (173), CAPITAL-AMI (174) a Leipzig Prehospital Lysis Study [LPLS (175)]. Detaily týchto štúdií sú uvedené v **tabuľke 6**.

Takže SIAM III, GRACIA-I a CAPITAL-AMI spolu s LPLS, štúdiou ALKK, analýzou ASSENT-2, metaanalýzou štúdií TIMI 4, 9 a 10B a In-TIME-II, ako aj GUSTO-I prispeli k rozriešeniu starého, avšak stále kľúčového problému incidencie reinfarktu, „Achilovej päty“ trombolýzy. Preto sa trombolýza, aj keď je úspešná, nemá považovať za konečnú liečbu: „lýzuj teraz, stentuj neskôr“ (176). (*Odporúčanie pre rutinnú KAG a PKI, ak je potrebná, u pacientov po úspešnej trombolýze: I A*).

2.3.6. PKI vedená ischémiou po trombolýze

Štúdia DANAMI-I (177) bola prvá a jediná prospektívna randomizovaná štúdia, ktorá porovnávala invazívnu stratégiu PKI/CABG s konzervatívnou stratégiou u pacientov s indukovateľnou ischémiou pred prepustením po trombolytickej liečbe prvého STEMI. Výskyt primárneho cieľového ukazovateľa (mortalita, reinfarkt a prijatie s NAP) sa významne znížil z 15,4 % vs. 29,5 % v jednom roku, 23,5 % vs. 36,6 % v dvoch rokoch a 31,7 % vs. 44,0 % v štyroch rokoch. To znamená, že pacientov liečených trombolitikom pre prvý STEMI, s indukovateľnou ischémiou pred prepustením, treba odoslať na KAG a následne revaskularizovať, a to nezávisle od „vyťaženej“ medikamentóznej liečby. (*Odporúčanie pre PKI vedenú ischémiou po úspešnej trombolýze: I B*).

2.3.7. PKI u pacientov bez reperfúznej liečby do 12 hodín

Pacienti často vyhľadajú lekársku pomoc prineskoro a alebo nedostanú reperfúznú liečbu, alebo reperfúzna liečba neobnoví prietok v artérii. Neskorá reperfúzna liečba je definovaná ako trombolýza alebo PKI začatá > 12 hodín od začiatku príznakov (o neskoréj PKI pri kardiogénnom šoku pozri kapitolu 2.3.4.). Trombolytická terapia v neskoréj liečbe pacientov so STEMI nezmenšuje rozsah infarktového ložiska ani nezachováva funkciu ľavej komory, pravdepodobne kvôli neúčinnosti pri obnovení koronárnej priechodnosti (178).

Opatrná interpretácia PCAT (132), PRAGUE-2 (121) a CAPTIM (130) dovoľuje uvažovať o možnom prínose neskoréj PKI. To je však v rozpore s menšou štúdiou TOAT (179), v ktorej mala neskorá PKI nepriaznivé účinky na remodeláciu ľavej komory. V DECOPI (180) bolo 212 pacientov s prvým Q-IM a uzatvorenou infarktovou cievnou randomizovaných na PKI, vykonanú 2 – 15 dní od začiatku symptómov, alebo na medikamentóznou liečbu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo kardiálne úmrtie, nefatálny IM alebo komorová tachyarytmia. Hoci po šiestich mesiacoch bola EFLK signifikantne vyššia (5 %) v invazívnej skupine v porovnaní

Tabuľka 6 Klinické výsledky a rozsah infarktu u pacientov rutinne prevezených na KAG a, ak je potrebná, rutinnú PKI po trombolýze, v porovnaní so samotnou trombolýzou a invazívnou stratégiou, vedenou ischémiou

	SIAM-III	GRACIA-1	CAPITAL-AMI	LPLS
Počet pacientov	197	500	170	164
Zahrňovacie kritériá	STEMI do < 12 h	STEMI do < 12 h	STEMI do < 6 h	STEMI do < 4 h
Trombolýza (TL)	hospitalizačná	hospitalizačná	hospitalizačná	predhospitalizačná
Trombolytikum	plná dávka reteplázy	akcelerovaná dávka alteplázy	plná dávka tenekteplázy	polovičná dávka reteplázy s abcximabom
Čas medzi TL a rutinnou KAG v skupine PKI	< 6 h	< 24 h	okamžitý presun	okamžitý presun
Primárny cieľový ukazovateľ	kombinácia úmrtia, re-IM, ischemických príhod, TLR	kombinácia úmrtia, re-IM, TLR	kombinácia úmrtia, re-IM, rekurentnej ischémie, CMP	rozsah infarktu podľa MRI
V čase	6 mesiacov	12 mesiacov	30 dní	6 mesiacov
Výsledok primárneho cieľového ukazovateľa (samotná TL/TL + rutinná KAG ± PKI)	50,6/25,6% ^a	21,9% ^a	1,4/9,3% ^a	11,6/6,7% ^a
Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ	áno	áno	áno	áno

Všetky štyri štúdie dosiahli svoj primárny cieľový ukazovateľ.

^a p < 0,05

TLR = revaskularizácia cieľovej lézie („target lesion revascularisation“)

Tabuľka 7 Odporúčania pre PKI pri STE-ACS (STEMI)

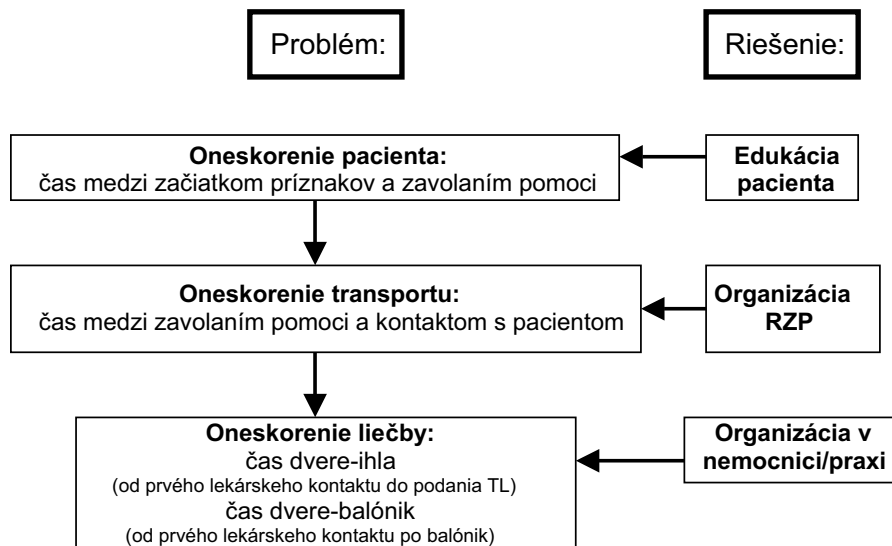
Výkon	Indikácia	Indikačné triedy a úroveň dôkazov	Randomizované štúdie pre úroveň A alebo B
Primárna PKI	pacienti do <12 h od začiatku bolesti na hrudníku alebo iných príznakov a najlepšie do 90 min od prvého lekárskeho kontaktu; PKI má vykonať skúsený tím	I A	PAMI GUSTO-IIb C-PORT PRAGUE-1 a -2 DANAMI-2
Primárne stentovanie	rutinné stentovanie počas primárnej PKI	I A	Zwolle Stent-PAMI CADILLAC
Primárna PKI	ak je trombolýza kontraindikovaná	I C	–
Primárna PKI	uprednostňovaná pred trombolýzou u pac. > 3 h a < 12 h od začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov	I C	–
Záchranná PKI	ak trombolýza zlyhala 45 – 60 min po začiatku podávania	I B	REACT
Emergentná (viaccievna) PKI	kardiogénny šok spolu s IABK aj > 12 h < 36 h	I C	–
Rutinná KAG a, ak je náležitá, PKI po trombolýze	do 24 h po trombolýze nezávisle od angíny alebo ischémie	I A	SIAM-III GRACIA-1 CAPITAL-AMI
PKI vedená ischémiou po úspešnej trombolýze	angína alebo ischémia pred prepustením po (prvom) STEMI liečenom trombolýzou	I B	DANAMI-1

s medikamentóznou skupinou a významne viac pacientov malo priechodnú artériu (82,8 % vs. 34,2 %). Pri priemernom sledovaní 34 mesiacov bol výskyt primárneho cieľového ukazovateľa podobný v medikamentóznej aj PKI skupine (8,7 % vs. 7,3 %, respektíve). Keďže získavanie pacientov a počty príhod boli nižšie ako plánované, štúdia je výrazne oslabená. Hoci sa teda „hypotéza neskoro otvorenej artérie“ zdá príťažlivá (181), budeme musieť počkať na výsledky štúdie OAT. V súčasnosti neexistuje zhoda na liečebné odporúčania v tejto skupine pacientov.

2.3.8. Minimalizácia časových oneskorení

Pre všetky formy PKI u STEMI (tabuľka 7) existuje všeobecná zhoda, že je potrebné vyvinúť maximálne úsilie na minimalizáciu akýchkoľvek oneskorení medzi začiatkom hrudnej bolesti alebo iných príznakov

a iniciáciou bezpečnej a účinnej reperfúzneho stratégie u pacientov so STEMI (182, 183). Kľúčové je skrátenie celkového ischemického času nielen pre trombolytickú liečbu, ale aj pre primárnu PKI (184) (obrázok 3). Skrátenie času po vyhľadanie lekárskej pomoci a časových oneskorení liečby na minimum významne zlepšuje klinickú prognózu, kým predĺžené časy od príznakov k liečbe sa spájajú so zhoršenou myokardiálnou perfúziou bez zretela na epikardiálny prietok (185). Úsilie sa začína edukáciou pacienta a zahŕňa zlepšenie organizácie rýchlej zdravotníckej pomoci, ako aj optimalizáciu postupov v rámci nemocnice alebo súkromnej praxe (obrázok 3). Akonáhle sa zvažuje primárna PKI, je potrebné vynaložiť všetko úsilie, aby sa udržal priemerný čas medzi prvým lekárskeým kontaktom a PKI pod 90 minút, vrátane času „dvere-balónik“. Obídienie centrálného prijímacieho oddelenia a priamy presun pacienta do katetrizačného laboratória dodatočne znižuje časy „dvere-balónik“. Pacientov s dlhšími časovými oneskoreniami však treba tiež



Obrázok 3 Zdroje možných časových oneskorení medzi vznikom príznakov a začiatkom reperfúznej liečby u pacientov so STEMI. Riešenia na udržanie súčtu všetkých zdržaní („celkového ischemického času“) tak nízko, ako sa len dá, zahŕňajú zlepšenie organizácie rýchlej zdravotníckej pomoci, ako aj optimalizáciu organizácie práce v nemocniciach alebo v súkromnej praxi. Najdôležitejšie je, aby pacienti boli lepšie edukovaní na minimalizáciu časového oneskorenia medzi vznikom príznakov a zavolaním pomoci.

liečiť primárnu PKI, najmä ak vyhľadajú lekársku pomoc tri hodiny od začiatku príznakov. Len ak je pravdepodobné podstatné oneskorenie (napríklad > 2 – 3 hodiny) od začiatku primárnej PKI, treba zvážiť reperfúznú liečbu druho- alebo tretogeneračnými fibrinolytikami (186).

U pacientov s infarktomyokardu s eleváciou ST-segmentu má byť primárna PKI liečbou voľby v nemocniciach s vybavením na PKI a skúseným tímom. Pacientov s kontraindikáciami na trombolýzu treba okamžite previezť na primárnu PKI, pretože to môže byť ich jediná šanca na rýchle otvorenie koronárnej tepny. Pri kardiogénnom šoku môže byť život zachraňujúcou emergentná PKI s kompletnou revaskularizáciou a mala by sa zvažovať v skorom štádiu. V randomizovaných štúdiách, v ktorých pacientov transportovali na primárnu PKI do kardio-centra, sa v porovnaní s trombolýzou pozorovali lepšie klinické výsledky napriek transportným časom, ktoré významne predlžovali oneskorenie medzi randomizáciou a začiatkom liečby. Nadradenosť primárnej PKI nad trombolýzou sa zdá byť osobitne klinicky významná v časovom intervale medzi 3. a 12. hodinou po začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov, a to na základe lepšieho zachovania myokardu. Navyše s predlžujúcim sa časom narastá početnosť ZKP po trombolýze, ale po primárnej PKI sa javí relatívne stabilná.

Počas prvých troch hodín od začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov sa obidve reperfúzne stratégie zdajú byť rovnako efektívne v redukcii veľkosti infarktu a mortality. Preto je trombolýza stále realizovateľnou alternatívou k primárnej PKI, ak ju možno poskytnúť počas troch hodín od začiatku hrudnej bolesti alebo iných príznakov. Primárna PKI v porovnaní s trombolýzou významne redukuje cieвне mozgové príhody. Súhrnne primárnu PKI uprednostňujeme pred trombolýzou počas prvých troch hodín hrudnej bolesti, aby sme predchádzali CMP, u pacientov medzi 3. a 12. hodinou po začiatku hrudnej bolesti, aby sme zachránili myokard a tiež predchádzali CMP. Zatiaľ nie sú dôkazy na odporúčanie facilitovanej PKI.

AK trombolýza zlyhala 45 – 60 minút od začiatku podávania, odporúča sa záchranná („rescue“) PKI. Po úspešnej trombolýze sa na zlepšenie prognózy odporúča rutinná KAG do 24 hodín aj u asymptomatických

pacientov bez preukázateľnej ischemie, a ak je to potrebné, treba vykonať PKI. Ak PKI centrum nie je dosiahnuteľné do 24 hodín, pacientov, ktorým bola poskytnutá úspešná trombolýza a majú dokázanú spontánnu alebo indukovanú ischemiu pred prepustením, treba odoslať na KAG a podľa toho revaskularizovať, bez zretela na „vyťaženie“ medikamentóznou liečbou.

3. Pridružená medikácia na PKI

Odporúča sa rutinné predliečenie intrakoronárnym bolusom nitroglycerínu (NTG) na zistenie cieвнеho spazmu, stanovenie skutočnej veľkosti cievy a na zníženie rizika vazospastických reakcií počas výkonu (*Odporúčanie pre NTG: I C*). Bolus možno opakovať počas výkonu i na jeho konci, v závislosti od krvného tlaku. V prípade výskytu zriedkavého spazmu, rezistentného na NTG, je užitočnou alternatívou verapamil.

Pri „no/slow-reflow“ (žiadny alebo pomalý obnovený prietok) fenoméne (pozri kapitolu 4.5.) veľa prác skúmalo intrakoronárne podávanie verapamilu a adenosínu v rozličných dávkach (187). Priamy donor oxidu dusnatého (nitroprusid) (NPN) sa tiež zdá byť účinnou a bezpečnou liečbou zhoršeného krvného prietoku alebo „no-reflow“, spojeného s PKI (188, 189). Pomôcť môže aj intraaortálna balóniková kontrapulzácia (IABK). Kombináciou adenosínu a nitroprusidu sa dosiahlo významnejšie zlepšenie koronárneho prietoku, ako pri podaní samotného adenosínu (190). (*Odporúčanie pre adenosín, verapamil a NPN na „no/slow-reflow“: IIa C*).

3.1. Kyselina acetylsalicylová

Od začiatkov intervenčnej kardiológie sú antitrombocytové liečivá základným pilierom pridruženej medikácie, pretože pri PKI trauma endotelu a hlbších vrstiev cievene steny pravidelne aktivuje

Tabuľka 8 Odporúčania pre klopidogrel ako pridruženú medikáciu k PKI

Indikácia	Začiatok a čas podávania	Indikačné triedy a úrovne dôkazov	Randomizované štúdie pre úrovne A a B
Predliečenie pred plánovanou PKI pri stabilnej KACH	Nasyčovacia dávka 300 mg najmenej 6 h pred PKI, optimálne deň vopred	I C	–
Predliečenie pred primárnou PKI pri STEMI alebo okamžitej PKI pri NSTEMI-ACS alebo ad hoc PKI pri stabilnej KACH	Nasyčovacia dávka 600 mg, bezprostredne po prvom lekárskom kontakte, ak je to klinicky odôvodnené	I C	–
Po všetkých výkonoch s klasickými kovovými stentami	3 – 4 týždne	IA	CLASSIC TOPPS Bad Krozingen
Po vaskulárnej brachyterapii	12 mesiacov	I C	–
Po stentoch uvoľňujúcich liečivo	6 – 12 mesiacov	I C	–
Po NSTEMI-ACS	Prolongovane 9 – 12 mesiacov	IB	CURE

krvné doštičky. Základná farmakológia a všeobecná klinická aplikácia antitrombocytových liečiv u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením bola nedávno rozpracovaná v dokumente konsenzu ESC (191). Odporúčania pre PKI sa zameriavajú viac na indikácie súvisiace s intervenčnou liečbou.

3.1.1. Kyselina acetylsalicylová pri stabilnej koronárnej artériovej chorobe

Pri metaanalýze „Antithrombotic Trialists Collaboration“ kyselina acetylsalicylová (KAS) znížila cievne úmrtia, IM alebo CMP medzi všetkými pacientmi s vysokým rizikom vaskulárnych príhod o 22 % v porovnaní s placebom (192). M-HEART II (193) bola jediná placebom kontrolovaná PKI štúdia so samotnou KAS, ukázala významné zlepšenie klinickej prognózy v porovnaní s placebom (30 % vs. 41 %). Výskyt IM sa významne znížil pomocou KAS z 5,7 % na 1,2 %. Dnes KAS naďalej zohráva významnú úlohu pri znižovaní ischemických komplikácií, spojených s PKI. Ak nie sú pacienti chronicky predliečení, alebo ak je pochybnosť o ich adherencii k liečbe, treba podať nasycovaciu dávku 500 mg p. o. viac ako tri hodiny pred alebo najmenej 300 mg i. v. tesne pred výkonom. Vynechať sa má len u pacientov so známou alergiou na KAS. Ako bolo zdôraznené v dokumente konsenzu ESC, na chronické užívanie nie sú potrebné vyššie dávky ako 100 mg denne (191). (*Odporúčanie pre KAS pri PKI pre stabilnú KACH: I B*).

3.1.2. KAS pri NSTEMI-ACS

Metaanalýza „Antithrombotic Trialists Collaboration“ ukázala 46 % zníženie vaskulárnych úmrtí, IM alebo NCMP (z 13,3 % na 8,0 %) (192). Hoci tieto štúdie prebiehali v období pred širokým používaním PKI, viedli k všeobecnému odporúčaní KAS ako štandardnej liečby pri NSTEMI-ACS s PKI alebo bez nej. (*Odporúčanie pre KAS pri PKI pre NSTEMI-ACS: I C*).

3.1.3. KAS pri STEMI (STEMI)

KAS dokázala svoju účinnosť v porovnaní s placebom v štúdiu ISIS-2, ktorá ukázala, že KAS je takmer taká účinná ako streptokináza (194). Podanie oboch liečiv malo aditívny efekt. Napriek obmedzeniam a vedľajším účinkom mala by sa KAS podať všetkým pacientom so STEMI (ak je to klinicky obhájiteľné) čím skôr po stanovení diagnózy (95). (*Odporúčanie pre KAS pri PKI pre STEMI: I B*).

V ostatnom čase sa objavil problém „aspirínovej rezistencie“ (195). Sú však potrebné ďalšie prospektívne štúdie na koreláciu necitlivosti na KAS s nepriaznivými klinickými príhodami.

3.2. Tiklopidín a klopidogrel

3.2.1. Tienopyridíny (tiklopidín/klopidogrel) pri stabilnej KACH

Tiklopidín a klopidogrel sú potentné antitrombocytové zlúčeniny. Jestvujú presvedčivé dôkazy o tom, že na zníženie akútnej a subakútnej trombózy stentu po PKI s implantáciou stentu je lepšia kombinovaná liečba tienopyridín plus KAS ako KAS samotná alebo KAS plus perorálne antikoagulancium [Miláno/Tokio (196), ISAR (197), STARS (198), FANTASTIC (199) a MATTIS (200)]. Podľa troch randomizovaných, kontrolovaných štúdií [CLASSICS (201), TOPPS (202), Bad Krozingen (203)] a niekoľkých registrov a metaanalýz (204 – 209) sa klopidogrel javí aspoň taký účinný, ako tiklopidín. V porovnaní s tiklopidínom má klopidogrel menej nežiaducich účinkov a lepšie sa znáša. (*Odporúčanie pre 3- až 4-týždňové podávanie klopidogrelu alebo tiklopidínu pridaného ku KAS po implantácii klasického stentu pri stabilnej KACH: I A*)

V súčasnosti veľká väčšina PKI výkonov napokon končí implantáciou stentu. U každého pacienta s plánovanou PKI by sa malo zvážiť predliečenie klopidogrelom bez zreteľa na to, či je plánovaná implantácia stentu alebo nie (210). Predliečenie 300 mg menej ako 2,5 hodiny pred výkonom však nemusí byť dostatočné (211). Na zabezpečenie úplnej antitrombocytovej aktivity treba klopidogrel podať najmenej šesť hodín pred výkonom v nasycovacej dávke 300 mg, v ideálnom prípade deň pred plánovanou PKI [štúdia CREDO (212) a analýza TARGET (213)]. Ak to nie je možné, má sa podať nasycovacia dávka 600 mg najmenej dve hodiny pred PKI, neexistujú však kompletne publikované (štúdia ARMYDA-2) randomizované údaje (94, 214 – 216). Ak je negatívna diagnostická koronarografia, ak nebol implantovaný stent, alebo ak je indikovaný skorý kardiochirurgický výkon, podávanie klopidogrelu možno ukončiť. Pacienti, ktorí nemôžu byť predliečení klopidogrelom, by mali dostať (čo možno najvyššiu) nasycovaciu dávku bezprostredne po výkone. (*Odporúčanie pre predliečenie 300 mg klopidogrelom najmenej šesť hodín pred PKI: I C*).

Po stentovaní nie je potrebné odporúčať prolongovanú (> 4 týždne) liečbu u pacientov so stabilnou angínou, s výnimkou brachyterapii a po implantácii stentov uvoľňujúcich liečivo (**tabuľka 8**, pozri aj Kapitulu 5.). (*Odporúčanie pre podávanie klopidogrelu po brachyterapii 12 mesiacov alebo po stentoch uvoľňujúcich liečivo 6 – 12 mesiacov: I C*).

3.2.2. Klopido-grel pri NSTEMI-ACS

Optimálny čas na začatie liečby klopido-grelom u pacientov s NSTEMI-ACS je predmetom diskusie: na jednej strane štúdia CURE (217) ukázala, že početnosť nežiaducich príhod sa významne znížila počas prvých hodín od vstupu do štúdie (218). Na strane druhej u pacientov, odoslaných na kardiochirurgický výkon na klopido-grele, vzbudzujú obavy perioperačné straty krvi. V CURE sa nevyskytlo významné súhrnné zvýšenie veľkých krvácaných príhod po CABG (1,3 % vs. 1,1 %). U pacientov, ktorí neprestali užívať štúdióvu medikáciu do piatich dní pred operáciou, bol počet veľkých krvácaní vyšší v klopido-grelovej skupine (9,6 % vs. 6,3 %) (217). Zdá sa, že prínos zo začatia liečby klopido-grelom pri prijatí vyváži aj riziko u tých, ktorí pokračujú na CABG počas iniciálnej hospitalizácie (219). V niekoľkých prípadoch bolo potrebné nahradit' trombocyty. Významný nárast rizika krvácania sa vyskytol pri zvýšení dávky KAS zo 100 na 100 – 200 mg alebo ≥ 200 mg u pacientov liečených samotnou KAS (1,9 %, 2,8 %, 3,7 % veľkých krvácaní), ako aj KAS plus klopido-grel (3,0 %, 3,4 %, 4,9 %) (220). Dostupné údaje poukazujú na to, že u pacientov s NSTEMI-ACS by mohla byť optimálna denná dávka KAS v rozsahu 75 – 100 mg (220).

V súlade s Odporúčaniami ACC/AHA pre manažment pacientov s NSTEMI-ACS (221) sa v mnohých nemocniciach, v ktorých sa pacienti s NAP alebo NSTEMI podrobia diagnostickej katetrizácii do 24 – 36 hodín od prijatia, nemá začať podávať klopido-grel, pokiaľ nie je jasné, že CABG revascularizácia nebude potrebná v priebehu niekoľkých nasledujúcich dní. Dnešné uprednostňovanie skorej invazívnej stratégie, kombinovanej so stentovaním a inhibítormi GP IIb/IIIa, znižuje pravdepodobnosť urgentnej by-passovej operácie pre väčšinu týchto vysokorizikových pacientov. Preto na základe veľmi včasných priaznivých účinkov klopido-grelu (218) odporúčame začať s podávaním klopido-grelu čím skôr, ak je to klinicky obhájiteľné. (*Odporúčanie pre okamžité podanie klopido-grelu pri NSTEMI-ACS: I B*).

Po akútnej fáze NSTEMI-ACS je prospešné pokračovať v podávaní KAS plus klopido-grel počas 9 – 12 mesiacov [CURE (217), PCI-CURE (222)]. (*Odporúčanie pre prolongované podávanie klopido-grelu 9 – 12 mesiacov po NSTEMI-ACS: I B*).

3.2.3. Klopido-grel pri STEMI-ACS (STEMI)

Aj keď neboli PKI štúdiami, CLARITY (nasyčovacia dávka: 300 mg) a COMMIT/CCS-2 (bez nasyčovacej dávky) ukázali, že KAS plus klopido-grel boli pri STEMI účinnejšie ako KAS samotná. Pri primárnej PKI a stentovaní pri STEMI sa bude u týchto pacientov klopido-grel dodatočne podávať, najvhodnejšie v nasyčovacej dávke 600 mg. Vzhľadom na čas preskripcie klopido-grelu výsledky z NSTEMI-ACS možno extrapolovať na STEMI-ACS, čo je však ešte potrebné vedecky dokázať.

Niektoré začiatkové laboratórne nálezy varujú pred kombináciou klopido-grelu so statínmi, ktoré sa metabolizujú v pečeni, osobitne s atorvastatínom (223), avšak zdá sa, že to nemá klinický význam (224). Vynárajúca sa otázka o možnej rezistencii na klopido-grel si vyžaduje podrobnejšie skúmanie (225, 226).

„Duálna“ antitrombocytová liečba KAS a klopido-grelom je štandardom na predliečenie pacientov so stabilnou KACH riešených PKI – s plánovanou implantáciou stentu alebo bez nej. Po implantácii klasického stentu je potrebné pokračovať v podávaní klopido-grelu 3 – 4 týždne a KAS doživotne. U pacientov s NSTEMI-ACS je základným štandardným antitrombocytovým režimom KAS, a ak je to klinicky obhájiteľné, okamžité podanie klopido-grelu. Po akútnej fáze je prospešné podáva-

nie 100 mg/d KAS plus klopido-grel 75 mg/d počas 9 – 12 mesiacov. KAS sa má podať i. v. všetkým pacientom so STEMI ihneď po stanovení diagnózy, ak je to klinicky obhájiteľné. S koncepciou primárnej PKI a primárneho stentovania pri STEMI sa bude u týchto pacientov dodatočne podávať klopido-grel. Po brachyterapii sa má klopido-grel pridať ku KAS na 12 mesiacov a po stentoch uvoľňujúcich liečivo na 6 – 12 mesiacov s cieľom vyhnúť sa neskorej cievnej trombóze.

3.3. Nefrakcionovaný heparín

3.3.1. Nefrakcionovaný heparín pri PKI pri stabilnej KACH

Od začiatkov PKI sa nefrakcionovaný heparín (NFH) používal na prevenciu trombózy na inštrumentárii a na minimalizáciu tvorby trombu v mieste iatrogénneho poškodenia cievnej steny alebo ruptúry plaku. Zrejme nie sú žiadne placebo kontrolované štúdie špecificky zamerané na PKI, pretože vynechanie antikoagulácie by znemožnilo akúkoľvek koronárnu intervenciu. NFH sa podáva ako i. v. bolus buď podľa hodnôt času aktivovaného zrážania (ACT) (ACT v rozmedzí 250 – 350 s alebo 200 – 250 s, ak sa podáva inhibítor GP IIb/IIIa), alebo v dávke podľa hmotnosti (zvyčajne 100 IU/kg alebo 50 – 60 IU/kg, ak sa podáva inhibítor GP IIb/IIIa). Vzhľadom na významné rozdiely v biologickej dostupnosti NFH sa odporúča dávkovanie podľa ACT, osobitne pri prolongovaných výkonoch, ktoré si vyžadujú dodatočnú dávku (dávky). Terapeutická odpoveď na NFH sa všeobecne ťažko predpovedá. Sú dôkazy, že jeho prínos sa spája s účinnou dávkou, hoci nízke dávky (5 000 IU alebo nižšie) sa používali pri bežných výkonoch (227). Pokračovať v heparinizácii po ukončení výkonu sa neodporúča ani pred, ani po odstránení artériového zavadzача.

3.3.2. NFH pri PKI pri NSTEMI-ACS

Pridanie NFH ako štandardný postup sa zvyčajne odporúča na základe metaanalýzy šiestich menších randomizovaných štúdií, v ktorých bol 7,9 % výskyt úmrtia/IM u pacientov s NAP, liečených KAS plus heparínom, v porovnaní s 10,3 % výskytom u liečených samotnou KAS (228). Prerušenie liečby NFH u pacientov s nestabilnou angínou v sebe nesie neodmysliteľné riziko „rebound“ účinku (229).

3.3.3. NFH pri PKI u STEMI-ACS (STEMI)

NFH je štandardnou liečbou u pacientov so STEMI, osobitne u tých, ktorí sa podrobia primárnej PKI. NFH slúžil ako kontrola pre mnohé štúdie, ktoré skúmali frakcionované heparíny (pozri kapitolu 3.4.3.) alebo bivalirudín. (*Odporúčanie pre nefrakcionovaný heparín pre všetky PKI výkony: I C*).

3.4. Frakcionovaný heparín

NFH aj frakcionované heparíny (FH, heparíny s nízkou relatívnou molekulovou hmotnosťou) účinkujú prostredníctvom väzby na antitrombín III (AT-III), čím urýchľujú AT-III inhibíciu trombínu. NFH však má niekoľko nevýhod: vďaka svojej silnej väzbe na plazmatické proteíny sú hladiny voľného heparínu nepredvídateľné, čo vedie k premenlivým antitrombotickým účinkom. Aj keď NFH inhibuje faktory Xa a trombín v rovnakom rozsahu, FH inhibujú prevažne a intenzívnejšie faktor Xa. Vďaka ich stálejším plazmatickým hladinám sa FH považujú za predvídateľnejšie antikoagulanty, nevyžadujúce laboratórne monitorovanie.

3.4.1. FH pri PKI pri stabilnej KACH

Údaje o FH ako jedinom antikoagulancii počas PKI u pacientov so stabilnou KACH sú obmedzené. Vzhľadom na bezpečnosť sa pacientom, predliečeným FH, odporúča pridať NFH podľa intervalu od poslednej dávky FH.

3.4.2. FH pri PKI pri NSTEMI-ACS

Klinická prognóza ako primárny cieľový ukazovateľ pri porovnávaní FH s NFH sa skúmala v štyroch veľkých štúdiách, ktoré randomizovali spolu 12 048 pacientov s NSTEMI-ACS. Tieto štyri štúdie boli zoširoka preskúvané v Odporúčaniach ESC pre NSTEMI-ACS (60) a v iných recenziách (230). Treba zdôrazniť, že tieto štúdie sa nevzťahujú na PKI, pretože pacientov s PKI vylúčili [dalteparín, FRIC (231)], PKI sa neodporúčala do 24 h [enoxaparín, TIMI-11B (232, 233)], alebo sa ponechala na zväzenie lekára [enoxaparín, ESSENCE (233, 234) a nadroparín, FRAXIS (235)].

Dalteparín bol lepší ako NFH u nestabilných pacientov [FRISC-II (236)]. Táto výhoda však bola preukázateľná len v neinvazívnom ramene; u pacientov so skorou revascularizáciou už dalteparín nebol nadradený (90). Štúdie ESSENCE (234) a TIMI 11B (232) ukázali nadradenosť enoxaparínu nad NFH v prevažne konzervatívnej stratégii u vysokorizikových pacientov s NSTEMI-ACS napriek významnému nárastu malého krvácania (64). V štúdií SYNERGY (237) bolo randomizovaných 9 978 pacientov s NSTEMI-ACS na NFH alebo enoxaparín (plus KAS) pri včasnej invazívnej stratégii. Inklúzne kritériá (vysoké riziko) boli ischemické príznaky trvajúce najmenej 10 minút počas 24 hodín pred zaradením a aspoň dve z nasledujúcich: vek 60 rokov alebo starší, zvýšenie troponínu alebo kreatínkinázy (CK) nad hornú hranicu normy alebo zmeny ST segmentu na elektrokardiograme. Kombinovaný cieľový ukazovateľ úmrtie a IM po 30 dňoch bol 14,5 % vs. 14 %. Veľké krvácanie (TIMI kritériá) sa však významne zvýšilo pri enoxaparíne (7,6 % vs. 9,1 %). Tieto výsledky sú v súlade so štúdiou „A to Z“ (238), v ktorej pacienti s NSTEMI-ACS a včasnou invazívnou stratégiou, ktoré dostávali KAS a tirofiban, nemali klinický prínos z enoxaparínu vs. NFH, ale počet krvácaní bol významne vyšší v PKI skupinách s enoxaparínom (4,4 % vs 2,8 %).

Všeobecne sa treba vyhnúť zmene liečby z NFH na FH a naopak (239). Ak sa FH podal pred PKI, poskytnutie ďalšej antikoagulačnej liečby závisí od časovania poslednej dávky FH (240).

Spojením výsledkov ESSENCE, TIMI 11B, SYNERGY a „A to Z“ sa má NFH uprednostniť u vysokorizikových pacientov s NSTEMI-ACS, u ktorých sa plánuje invazívna stratégia (obrázok 1). Navyše, hoci sa enoxaparín môže podať pred PKI u NSTEMI-ACS (241), pracovná skupina odporúča NFH kvôli ľahšej reverzibilite podaním protamínu. Nejestvuje spoľahlivý dôkaz o tom, že enoxaparín sa môže bezpečne používať v katetrizačnom laboratóriu, avšak táto možnosť sa v súčasnosti skúma.

Ak invazívnu stratégiu z istého dôvodu nemožno použiť u vysokorizikového pacienta s NSTEMI-ACS, môže sa na redukcii ischemických komplikácií, uprednostniť enoxaparín (242). (*Odporúčanie pre FH ako náhradu za NFH u vysokorizikových NSTEMI-ACS, ak invazívnu stratégiu nemožno použiť: I C*).

3.4.3. FH pri PKI pri STEMI (STEMI)

Niekoľko angiografických štúdií skúmalo FH u STEMI. V štúdií HART II (243) sa zistil trend k zlepšeniu účinnosti pri okamžitom použití enoxaparínu spoločne s tkanivovým aktivátorom plazminogénu (t-PA) v porovnaní s NFH pri dosiahnutí priechodnosti infarktovej artérie (prietok TIMI-2 a -3) 90 minút po začiatku liečby. Pa-

cienti v enoxaparínovej skupine mali významne nižší výskyt reoklúzií počas 5 – 7 dní bez zvýšenia počtu veľkých krvácaní. U pacientov s plnou dávkou tenekteplázy (TNK) a polovičnou dávkou TNK plus abciximab sa enoxaparín spája s podobným výskytom prietoku TIMI-3 ako NFH [štúdia ENTIRE-TIMI-23 (244)]. Štúdia PENTALYSE (245) skúmala účinnosť a bezpečnosť fondaparínuxu u pacientov s rozvíjajúcim sa STEMI. U pacientov, ktorí sa podrobili koronarografii v 90. minúte a v 5. – 7. dni, početnosti prietoku TIMI-3 v 90. minúte boli podobné. Kým nie sú k dispozícii údaje z kľúčových štúdií, nejestvujú dôkazy na podporu uprednostňovania FH pred NFH pri PKI u STEMI.

NFH sa podáva ako i v. bolus podľa hodnôt ACT. Vďaka svojim farmakologickým výhodám sa FH považujú za predvídateľnejšie antikoagulanty, ktoré si nevyžadujú laboratórne monitorovanie. Údaje o FH ako jedinom antikoagulancii počas PKI u pacientov so stabilnou KACH sú však obmedzené. NFH treba uprednostniť u vysokorizikových pacientov s NSTEMI-ACS s plánovanou invazívnou stratégiou a u pacientov s nižším rizikom s plánovanou konzervatívnou stratégiou. Ak u vysokorizikového pacienta invazívnu stratégiu z nejakého dôvodu nemožno použiť, môže sa so zreteľom na nárast malých krvácaní uprednostniť enoxaparín. U pacientov so STEMI na primárnu PKI je štandardnou liečbou NFH.

3.5. Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa

Inhibítory GP IIb/IIIa sú najúčinnjšími protidoštičkovými liečivami, ktoré blokujú fibrinogénový receptor.

3.5.1. Inhibítory GP IIb/IIIa pri PKI pri stabilnej KACH

Štúdia ISAR-REACT (215) náhodne pridelila abciximab alebo placebo nízkorizikovým pacientom s KACH s vylúčením akútneho koronárneho syndrómu, inzulín-dependentného diabetu alebo viditeľného trombu (tabuľka 10). Abciximab nedosiahol primárny cieľový ukazovateľ u týchto nízkorizikových pacientov, ktorí podstúpili elektívne stentovanie.

Hoci retrospektívna analýza diabetickej podštúdie (246) štúdie EPISSENT so zmiešanou populáciou pacientov so stabilnou aj nestabilnou angínou pectoris (tabuľka 10) poukázala na prognostický prínos abciximabu v stentovej skupine, prospektívna štúdia ISAR-SWEET u pacientov so stabilnou KACH, s vylúčením pacientov s akútnym koronárnym syndrómom alebo s viditeľným trombom, nepotvrdila tento koncept (247). Vzhľadom na celkovo nízke riziko PKI u pacientov so stabilnou KACH, potenciálne zvýšenie rizika krvácaných komplikácií inhibítormi GP IIb/IIIa a značné náklady, spojené s ich použitím, nie sú súčasťou štandardnej periprocedurálnej medicíny. Napriek rozsiahlej kumulatívnej metaanalýze u 20 168 pacientov, ktorá odporúča rutinné použitie inhibítora IIb/IIIa pri PKI (248), i napriek nedávnej metaanalýze 8 004 pacientov, naznačujúcej redukcii mortality inhibítormi GP IIb/IIIa u stentovaných pacientov s neakútnou KACH (47), použitie inhibítora GP IIb/IIIa treba zvažovať osobitne pri každom prípade. Zakaždým, keď je riziko komplikácií pri stabilnej KACH vyššie ako priemerné, inhibítory IIb/IIIa sú užitočné pri nestabilných léziách, ako záchranná („bail-out“) medicína v prípade hroziaceho alebo skutočného uzáveru cievy, viditeľného trombu alebo „no/slow reflow“ fenoménu. Inhibítory GP IIb/IIIa sú užitočné aj pri komplexných intervenciách (249). (*Odporúčanie pre inhibítory GP IIb/IIIa pri PKI u stabilnej KACH s komplexnými léziami, s hroziacim alebo*

Tabuľka 9 Prospektívne randomizované štúdie, skúmajúce prospešnosť inhibítorov GP IIb/IIIa u pacientov s NSTEMI-ACS, ak sa PKI neplánovala u všetkých pacientov

	GUSTO-IV ACS	PRISM	PRISM-PLUS	PURSUIT	PARAGON-A	PARAGON-B
Liečivo	abciximab	tirofiban	tirofiban	eptifibatid	lamifiban	lamifiban
Obdobie zaradenia	1998 – 2000	1994 – 1996	1994 – 1996	1995 – 1997	1995 – 1996	1998 – 1999
Počet pacientov	7 800	3 232	1 915	10 948	2 282	5 225
Charakteristika pacientov	ACS bez perzistujúcej elevácie ST	NAP	NAP a non-Q-IM	ACS bez perzistujúcej elevácie ST	NAP a non-Q-IM	ACS bez perzistujúcej elevácie ST (< 30 min)
Podanie liečiva k PKI	nenaplánované	N	najmenej 48 h pred PKI („upstream“)	< 72 h pred PKI („upstream“)	min. 3 – 5 dní u stabilných pacientov nie/áno (v nízkej a vysokej dávke)	priemerne 3 dni pred PKI áno (NFH alebo FH)
Heparín s liečivom	áno (NFH alebo FH)	nie	nie/áno	áno	nie/áno (v nízkej a vysokej dávke)	áno (NFH alebo FH)
PKI	odrádzaná, vykonaná u 1,6 % do 48 h, u 19 % do 30 dní	nenaplánovaná, vykonaná len u 1,9 % pacientov	ak vynútená refraktérnou ischémiou al. novým IM, podporované odložiť po 48 h, vykonaná u 30,5 %	podľa uváženia oš. lekára, vykonaná u 11,2 % do 72 h	nevykonať do 48 h, ak nie je klinicky vynechaná, vykonaná elektívne u 10 – 15 % a emerg. u 1,5 – 2,4 %	vykonaná u 28 %
Použitie stentov (aj nenaliehavé)	N	N	N	asi 50 %	N	76 %
Definícia primárneho cieľového ukazovateľa	úmrť/IM	úmrť/IM/re-intervencia	úmrť/IM/re-intervencia	úmrť/IM	úmrť (akákoľvek príčina)/IM	úmrť/IM/ťažká rekur. ischémiia
V čase	30 dní	48 h	7 dní	30 dní	30 dní	30 dní
Výsledok primárneho cieľového ukazovateľa (placebo/liečivo, %)	8,0/8,2/9,1	5,6/3,8 ^a	6,9 (19,9)/17,1/11,6 (12,9) ^a	15,7/14,2 ^a	placebo/nízka dávka ± heparín/vysoká dávka ± heparín: 11,7/10,3/10,8/12,3/11,6	12,8/11,8
Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ	nie	áno (samotný tirofiban)	áno (tirofiban+heparín)	áno	nie	nie

PKI sa ponechala na rozhodnutie lekára, odrádzala alebo nenaplánovala.

^ap < 0,05. (N – nepríslušné, pozn. prekl.)

skutočným uzáverom cievy, viditeľným trombom, „no/slow reflow“ fenoménom: IIa C).

3.5.2. Inhibítory GP IIb/IIIa pri PKI pri NSTEMI-ACS

Jednotlivé štúdie, ktoré skúmali inhibítory GP IIb/IIIa u pacientov s NSTEMI-ACS, sú podrobne rozobraté v odporúčaní ESC pre NSTEMI-ACS (60).

So zreteľom na PKI, štúdie, skúmajúce užitočnosť inhibítorov GP IIb/IIIa, možno rozdeliť na také, pri ktorých sa PKI plánovala podľa protokolu a na také, ktoré odrádzali od invazívnej stratégie. PKI sa neplánovala alebo sa od nej odrádzalo v GUSTO-IV-ACS s abciximabom (250), PRISM (251) a PRISM-PLUS (252) s tirofibanom a PARAGON-A (253) s lamifibanom. PKI sa ponechala na zváženie lekárom v PURSUIT (254) s eptifibatidom a PARAGON-B (255) s lamifibanom. Preto je zastúpenie PKI v týchto štúdiách malé, premenlivé medzi 1,6 a 30,5 % (tabuľka 9).

GP IIb/IIIa inhibítorové štúdie s plánovanou PKI sú uvedené v tabuľke 10. Všeobecne sa použitie ktoréhokoľvek z týchto troch inhibítorov GP IIb/IIIa odporúča u pacientov, ktorí podstupujú PKI s vysokým rizikom akútnych trombotických komplikácií u NSTEMI-ACS (60) (obrázok 1). Abciximab, podaný krátko pred intervenciou, je lepší ako placebo v znížení akútneho rizika ischemických komplikácií [CAPTURE (256), EPIC (257), EPILOG (258), EPISTEM (259)]. Hoci tieto štúdie boli „PKI-štúdiami“, treba mať na pamäti, že plánované stentovanie bolo vylučujúcim kritériom v EPILOG a miera stentov bola veľmi nízka so 7,6 % v CAPTURE a niže 2 % v EPIC, kde sa od stentovania odrádzalo (tabuľka 10).

V EPISTEM malo 43 % pacientov stabilnú angínu a v ERASER (260) s plánovaným stentovaním vylúčili pacientov so zjavným intrakoronárnym trombom (tabuľka 10).

Podobné závery možno vyvodíť z retrospektívnych podskupinových analýz štúdií, ktoré sa uskutočnili s eptifibatidom ESPRIT (261), IMPACT-II (262), kým dôkazy pre tirofiban sú menej dobre preukázané [RESTORE (263)]. Eptifibatid poskytuje protidoštičkovú účinnosť nad rámec KAS a klopidogrelu u pacientov s NSTEMI [štúdia PEACE (264)]. Rutinné skoré podanie eptifibatidu na centrálnom prijímacom oddelení s malým počtom PKI však neovplyvňuje merania rozsahu infarktu pomocou kardiospecifických enzýmov u pacientov s NSTEMI-ACS (štúdia EARLY) (265).

V štúdií TARGET (266, 267) priame porovnanie abciximabu s tirofibanom ukázalo nižšiu účinnosť tirofibanu v podskupine vysokorizikových pacientov. Primárny cieľový ukazovateľ – kombinácia úmrtia, nefatálneho IM alebo urgentnej revaskularizácie cieľovej cievy do 30 dní, sa vyskytol významne častejšie u pacientov v tirofibanovej skupine ako v abciximabovej skupine (7,6 % vs. 6,0 %). Po šiestich mesiacoch však už nebol štatistický rozdiel medzi abciximabom a tirofibanom. Vysvetľuje sa to možnou súvislosťou s podávkovaním bolusu tirofibanu, ktoré možno prekonať zvýšením dávky 2- až 2,5-krát (268 – 270). Štúdia TENACITY bude skúmať vyššiu bolusovú dávku tirofibanu ako v TARGET štúdií a priamo ho porovnávať s abciximabom.

Pre súčasnú PKI by bola potrebná štúdia, ktorá by skúmala užitočnosť začiatku podávania inhibítora GP IIb/IIIa buď pred diagnostickou angiografiou, alebo v katetrizačnom laboratóriu (t. j. pred PKI), s nasledujúcim dizajnom: zaradiť len vysokorizikových pacien-

Tabuľka 10 Prospektívne randomizované PKI štúdie, skúmajúce prospešnosť inhibítorov GP IIb/IIIa u pacientov so stabilnou angínou alebo NSTE-ACS

	CAPTURE	EPIC	EPILOG	EPISTENT	ERASER	ISAR-REACT	ESPIRIT	IMPACT-II	RESTORE
Liečivo	abciximab	abciximab	abciximab	abciximab	abciximab	abciximab	epifibatid	epifibatid	tirofiban
Obdobie zaradenia pacientov	1993 – 1995	pred 1994	1995	1996 – 1997	1996 – 1997	2002 – 2003	1999 – 2000	1993 – 1994	1995
Počet pacientov	1 265	2 099	2 792	2 399	2 25	2 169	2 064	4 010	2 212
Charakteristika pacientov	refrakterná NAP, zaradení do 24 h od angiografie	ťažká NAP, rozvíjajúci sa akútny IM, al. vysokozísková koron. morfológia	urgentná al. elektívna PKI, STEMI a NSTEMI vylúčené	43 % stabilná AP, 57 % NAP alebo neďávny IM	subor s nižším rizikom: IM a evidentný koronárny trombus vylúčené	nizkoizikovní (vylúčené AKS, IM <14 dní, IDDM, viditeľný trombus)	stabilná KACH: 49 %; NAP/n-Q-IM: 46 %; STEMI: 5 %	elektívna, urgentná al. emergentná PKI	NAP alebo aIM (68 % NAP, príma PKI pri aIM u 6 %)
Podanie liečiva k PKI	18 – 24 h pred PKI	najmenej 10 min pred PKI	10 – 60 min pred PKI	do 60 min pred PKI	pred PKI	bezprostredne pred PKI	bezprostredne pred PKI	10 – 60 min pred PKI	na začiatku PKI
Použitie stentov (placebo/liečivo, %)	7,4/7,8	0,6-1,7 (odrádzané od stentovania)	N (plánované stentovanie bolo vylúčením kritériom)	stentovanie u 67 % (stentovanie bolo randomizované na placebo al. liečivo)	plánované u všetkých pac.	91 %	plánované u všetkých pac.	3,6/4,5 (stentovanie bolo povolené len na riešenie akútneho uzáveru)	N (odrádzané od stentovania)
Primárny cieľový ukazovateľ definovaný	úmrť (akákoľvek príčina)/IM/re-inter-vencia/neplánovaný stent/IABK	úmrť (akákoľvek príčina)/IM/re-inter-vencia/neplánovaný stent/IABK	úmrť (akákoľvek príčina)/IM/urgentná revaskularizácia	úmrť/IM/urgentná revaskularizácia	percento obštrukcie objemu stentu	úmrť/IM/urgentná revaskularizácia cievy (TVR)	úmrť/IM/urgentná TVR/záchramné („ball-out“) GPIIb/IIIa	úmrť/IM/urgentná neplánovaná revaskularizácia záchramné („ball-out“) stentovanie	úmrť (akákoľvek príčina)/IM/re-inter-vencia/záchramné („ball-out“) stentovanie
V čase	30 dní	30 dní	30 dní	30 dní	6 mesiacov	30 dní	30 dní	30 dní	30 dní
Výsledok primárneho cieľového ukazovateľa (placebo/liečivo, %)	15,9/11,3 ^a	placebo/bolus/bolus+infúzia: 12,8/11,4/18,3 ^a	placebo/liečivo+ nízka dávka hep./liečivo+štandardná dávka hep.: 11,7/5,2 ^a /5,4 ^a	stent+placebo/stent+liečivo/balónik+liečivo: 10,8/5,3 ^a /6,9 ^a ; balóniková angioplastika s abciximabom je bezpečnejšia ako stentovanie bez abciximabu	placebo/12 h inf./24 h inf.: 25,1/27,04/29,15	4,0/4,2	48 h 10,5/6,6 ^a	placebo/bolus+ inf. s nižšou dávkou/bolus+inf. s vyššou dávkou 11,4/9,2/9,9	12,2/10,3
Primárny cieľový ukazovateľ dosiahnutý	áno	áno	áno	áno	nie	nie	áno	nie	nie

Hoci sa PKI plánovala u všetkých pacientov, tieto štúdie neodrážajú súčasnú PKI.

^a p < 0,05 (N – neprislúšne, pozn. prekl.)

tov s NSTEMI-ACS, plánovať PKI u všetkých pacientov a plánovať stentovanie u všetkých pacientov. Pretože takéto štúdiá neexistujú (tabuľky 9 a 10), z predchádzajúcich štúdií možno odvodiť tieto odporúčania: Pri začiatku terapie vtedy, keď pacient prvýkrát príde do nemocnice, pred diagnostickou katetrizáciou („upstream management“), majú eptifibatid a tirofiban jasný prínos (271, 272). Abciximab bol účinný najmä v nementovanom súbore, keď sa podal do 24 hodín medzi diagnostickou katetrizáciou a plánovanou PKI (256). Ak v neselektovanom súbore pacientov s NAP/NSTEMI PKI nebola plánovaná, abciximab nebol prínosný (250). Abciximab v skutočnosti nie je potrebný pre pacientov, liečených konzervatívne (221, 273). Ak je nepravdepodobné, že sa srdcová katetrizácia vykoná u pacienta s vysokorizikovým NSTEMI-ACS do 2,5 hodiny, treba začať podávať tirofiban alebo eptifibatid („drip and ship“ – „kvapkaj a pošli“) (274 – 276) (obrázok 1). Ak sa katetrizácia srdca pravdepodobne vykoná do 2,5 hodiny, inhibítory GP IIb/IIIa možno odložiť, abciximab alebo eptifibatid začať podávať až v katetrizačnom laboratóriu (274, 275, 277) (obrázok 1). Všeobecne sa abciximab podáva 12 hodín a eptifibatid 16 hodín po PKI (278). (Odporúčanie pre inhibítory GP IIb/IIIa u vysokorizikových pacientov s NSTEMI-ACS s plánovanou alebo vykonanou PKI: I C).

3.5.3. Inhibítory GP IIb/IIIa pri PKI u STEMI-ACS (STEMI)

V porovnaní s NSTEMI-ACS sú tirofiban a eptifibatid u pacientov so STEMI menej dobre preskúmané. Abciximab sa vyhodnocoval v piatich randomizovaných, kontrolovaných štúdiách [RAPPORT (279), ISAR-2 (280), CADILLAC (141), ADMIRAL (147) a ACE (281)] v spojení s primárnou PKI (tabuľka 11). Nedávna metaanalýza (282), zahrňujúca aj menšiu štúdiu so záchrannou („rescue“) PKI (283) vyvodila, že abciximab, ako prídavná liečba k PKI, redukuje mortalitu, revaskularizácie cieľovej cievy a ZKP v šiestom mesiaci po STEMI. Dlhotrvajúce prínosy abciximabu, podaného počas stentovania koronárnej tepny u pacientov so STEMI, si vyžadujú ďalšie skúmanie (284). (Odporúčanie pre abciximab pri primárnej PKI: IIa A).

3.6. Priame inhibítory trombínu

3.6.1. Priame inhibítory trombínu pri PKI pri stabilnej KACH

Na rozdiel od analógov hirudínu (desirudín a lepirudín), inhibícia trombínu polypeptidom bivalirudínom je reverzibilná s trvaním účinku asi 25 minút. Štúdie s hirudínom opakované ukázali zvýšenie v rizikách krvácania, avšak výsledky pre bivalirudín pri PKI sú celkom povzbudzujúce (287). CACHET (288) bola prvá randomizovaná štúdia, ktorá poukázala, že u stabilných pacientov môže byť prechodná abciximabová stratégia s bivalirudínom ako hlavnou antitrombínovou látkou minimálne rovnocenná podaniu abciximabu s heparínom u všetkých pacientov, ktorí podstupujú PKI. Dnes sa bivalirudín odporúča ako náhrada za NFH (289) kvôli významne menšiemu počtu krvácaní v porovnaní so samotným NFH [štúdiá BAT (290)]. Navyše, nepriamo, ale prospektívne, sa porovnávalo bivalirudínové rameno REPLACE-2 so zabezpečenou heparínovou kontrolou (291): v porovnaní so samotným heparínom, vstupný pomer šancí („odds ratio“) bol 0,62, čo spĺňa štatistické kritériá pre nadradenosť bivalirudínu nad samotným heparínom (291). Pacienti, ktorí dostali bivalirudín, potrebovali podstatne kratší čas na normalizáciu ACT, a to napriek vyšším priemerným ACT a významne menšiemu počtu subterapeutických ACT (292). (Odporúčanie pre

bivalirudín ako náhradu za NFH alebo FH na zníženie krvácajúcich komplikácií: IIa C).

V súčasnosti sa bivalirudín jednomyselne odporúča ako náhrada za NFH (a FH) u pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT). V štúdií ATBAT, v ktorej 52 pacientov s HIT podstúpilo PKI s bivalirudínom ani jeden pacient nemal závažnú trombocytopéniu (počet trombocytov < 150 000/100 ml). Bivalirudín bol v tejto špecifickej podskupine pacientov bezpečný a poskytoval účinnú anti-koaguláciu počas PKI (293). (Odporúčanie pre bivalirudín ako náhradu za NFH alebo FH u pacientov s HIT: I C).

3.6.2. Priame inhibítory trombínu pri PKI pri NSTEMI-ACS

Dve randomizované štúdie, ktoré porovnávali priamy inhibítor trombínu s NFH, boli „rýdze“ PKI štúdie (tabuľka 12). V štúdií HELVETICA sa nedosiahol primárny cieľový ukazovateľ (zníženie prežívania bez príhod po siedmich mesiacoch) hirudínom v porovnaní s NFH (294). Výsledky bivalirudínovej angioplastickej štúdie [BAT (290)] boli pôvodne zverejnené na analýzu „per protocol“. Podľa tejto analýzy sa nedosiahol primárny cieľový ukazovateľ (úmrtie v nemocnici, IM, náhly uzáver cievy alebo prudké klinické zhoršenie kardiálneho pôvodu). Bivalirudín významne znížil krvácajúce komplikácie z 9,8 na 3,8 %. Záverečná správa bola publikovaná ako „intention-to-treat“ (zámer liečiť) analýza celého súboru údajov s použitím posudzovaných cieľových ukazovateľov (295). Kombinovaný cieľový ukazovateľ úmrtie, IM alebo opakovaná revaskularizácia (určený v 7, 90 a 180 dňoch) sa dosiahol v 7. a 90. dni. Záverečná správa teda podporuje hypotézu, že bivalirudín znižuje ischemické komplikácie a krvácanie po PKI v porovnaní s vysokými dávkami NFH (tabuľka 13).

REPLACE-1 (296) porovnávala účinnosť bivalirudínu a heparínu a randomizovala pacientov na elektívnu alebo urgentnú revaskularizáciu. Zložený účinnosťový ukazovateľ – úmrtie, IM alebo opakovaná revaskularizácia pred prepustením z nemocnice alebo do 48 hodín, sa vyskytol u 6,9 % a 5,6 % pacientov v heparínovej, respektíve bivalirudínovej skupine (nevýznamné). REPLACE-2 (291) zistila účinnosť a bezpečnosť monoterapie bivalirudínom v porovnaní s heparínom plus blokádou GP IIb/IIIa so zreteľom na ochranu pred periprocedurálnymi a ischemickými komplikáciami u pacientov, podstupujúcich PKI. Po 30 dňoch sa primárny zložený cieľový ukazovateľ (úmrtie, IM, urgentná opakovaná revaskularizácia alebo veľké krvácanie počas hospitalizácie) vyskytol u 9,2 % pacientov v bivalirudínovej skupine vs. 10,0 % u pacientov v skupine s heparínom plus GP IIb/IIIa (nevýznamné). Napriek začiatočnému trendu k vyššej frekvencii IM (stanoveného enzymaticky) v bivalirudínovej skupine, po roku bol v bivalirudínovej skupine trend k nižšej mortalite (1,89 %) v porovnaní so skupinou s heparínom plus GP IIb/IIIa (2,46 %, $p = 0,16$) (297). Dlhodobá prognóza pri bivalirudíne a s prípustnou blokádou IIb/IIIa je teda pri modernej PKI porovnateľná s prognózou pri heparíne plus plánovanej inhibícii IIb/IIIa (297). Prebiehajúca štúdiá ACUITY prinesie ďalšie informácie pre záverečné odporúčania vzhľadom na bivalirudín u NSTEMI-ACS.

3.6.3. Priame inhibítory trombínu pri STEMI-ACS (STEMI)

V súčasnosti nie sú, ani pri rozbere PKI podskupín, žiadne na dôkazoch založené odporúčania pre použitie priamych inhibítorov trombínu pri PKI u STEMI (298, 299).

Vzhľadom na celkovo nízke riziko PKI u pacientov so stabilnou KACH, potenciálne zvýšenie rizika krvácajúcich komplikácií inhibítor-

Tabuľka 11 Prospektívne randomizované štúdie, skúmajúce prospešnosť abcximabu u pacientov s plánovanou PKI pri STEMI

	RAPPORT	ISAR-2	CADILLAC	ADMIRAL	ACE	„pooled“
Zaradovacie obdobie	1995 – 1997	1997 – 1998	1997 – 1999	1997 – 1998	2001 – 2002	
Počet pacientov	483	401	2 082	300	400	
Charakteristika pacientov	STEMI < 12 h	STEMI < 48h (vrátane kardiogénneho šoku)	STEMI < 12 h	STEMI < 12 h (vrátane kardiogénneho šoku)	prijaté buď < 6 h od začiatku príznakov, alebo < 6 h > 24 h pri dôkaze nepretržitej ischémie (vrátane kardiogén. šoku) plánované u všetkých pacientov	
Použitie stentov	odrádzané, vykonané u 14,5 %	plánované u všetkých pacientov	plánované u 50 %, 18,1/14,0 u balónikových skupín, 98,0/97,7 u stentových skupín	plánované u všetkých pacientov		
Definícia primárneho cieľového ukazovateľa	úmrť (z akýchkoľvek príčin)/reinfarkt/akákoľvek TVR	neskorá strata lúmenu	úmrť (z akýchkoľvek príčin)/reinfarkt/TVR vedená ischémiou/zmrzačujúca CMP	úmrť/IM/urgentná TVR	úmrť (z akýchkoľvek príčin)/reinfarkt/TVR/CMP	
V čase	6 mesiacov	6 mesiacov	6 mesiacov	30 dní	30 dní	
Výsledok primárneho cieľového ukazovateľa (placebo/liečivo, %)	28,1/28,2	1,21mm/1,26 mm	balónik/balónik+liečivo/stent+liečivo: 20,0/16,5*/11,5*/10,2	14,6/6,0 ^a	10,5/4,5 ^a	
Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ	nie	nie	áno (len balónik), nie (stentovanie)	áno	áno	8,8/4,8 ^a
Úmrť, reinfarkt, TVR (%) (kontrola/abciximab)	11,3/5,8 ^a	10,5/5,0 ^a	6,8/4,5 ^a	14,6/6,0 ^a	10,5/4,5 ^a	
Úmrť, reinfarkt (%) (kontrola/abciximab)	5,8/4,6	6,0/2,6	3,2/2,7	7,9/4,7	8,55/4,0	4,8/3,2 ^a
Úmrť (%) (kontrola/abciximab)	2,1/2,5	4,5/2,0	2,35/1,9	6,6/3,4	4,0/3,5	3,1/2,3

Rozdelená analýza („pooled analysis“) pre klinickú prognózu, vzťahovaná na 30 dní (285, 286).

^a p < 0,05.

Tabuľka 12 Randomizované PKI štúdie s priamymi inhibítormi trombínu u pacientov prevažne s NSTEMI-ACS

	HELVETICA	BAT podľa protokolu	BAT „zámer liečiť“
Liečivo	hirudín (i. v./i. v + s .c.)	bivalirudín	bivalirudín
Podané vo vzťahu k PKI	pred PKI	bezprostredne pred PKI	bezprostredne pred PKI
Randomizované na kontrolu	heparín (NFH) bolus: 10 000 j 24 h inf. 15j/kg/h	heparín (NFH) bolus: 175 j/kg 18 – 24 h inf. 15j/kg/h	heparín (NFH) bolus: 175 j/kg 1 – 24 h inf. 15 j/kg/h
Charakteristika pacientov	NAP	NAP/poinfarktová AP	NAP/poinfarktová AP
Zaradovacie obdobie	1992 – 1993	1993 – 1994	1993 – 1994
Počet pacientov	1 141	4 098	4 312
PKI	plánovaná u všetkých pac.	plánovaná u všetkých pac.	plánovaná u všetkých pac.
Použitie stentov	plánované stentovanie bolo vylučujúcim kritériom	bolo odrádzané od plánovaného stentovania	bolo odrádzané od plánovaného stentovania
Veľké krvácanie (kontrola/liečivo, %)	6,2/5,5/7,7	9,8/3,8 ^a	7 dní: 9,3/3,5 ^a , 90 dní: 9,3/3,7 ^a , 180 dní: 9,3/3,7 ^a
Definícia primárneho cieľového ukazovateľa	prežítie bez príhod	úmrť/IM/náhly uzáver cievy/prudké klinické zhoršenie kardiálneho pôvodu počas hospitalizácie	úmrť/IM/revaskularizácia
V čase	7 mesiacov		7,90,180 dní
Výsledok primárneho cieľového ukazovateľa (kontrola/liečivo, %)	67,3/63,5/68	12,2/11,4	7 dní: 7,9/6,2 ^a , 90 dní: 18,5/15,7 ^a , 180 dní: 24,7/23,0
Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ	nie	nie	áno (7 a 90 dní)

^ap < 0,05

Tabuľka 13 Odporúčania pre inhibítory GP IIb/IIIa a bivalirudín ako prídavnú medikáciu pri PKI

Medikácia	Indikácia	Indikačné triedy a úrovne dôkazov	Randomizované štúdie pre úrovne A a B
Abciximab, eptifibatid, tirofiban pri stabilnej KACH	komplexné lézie, hroziaci alebo skutočný uzáver cievy, viditeľný trombus, „no/slow-reflow“	Ia C	–
Abciximab, eptifibatid pri NSTEMI-ACS	bezprostredne pred PKI u vysokorizikových pacientov	I C	–
Tirofiban, eptifibatid pri NSTEMI-ACS	predliečenie pred diagnostickou AG a možnou PKI do 48 h u vysokorizikových pacientov („upstream“)	I C	–
Abciximab pri NSTEMI-ACS	u vysokorizikových pacientov so známou koronárnou anatómiou v 24 h pred plánovanou PKI	I C	–
Abciximab pri STEMI	všetky primárne PKI (najmä u vysokorizikových pacientov)	Ila A	ADMIRAL, ACE
Bivalirudín	náhrada za NFH alebo NMH (± inhibítory GP IIb/IIIa) na zníženie krvácajúcich komplikácií	Ila C	–
Bivalirudín	náhrada za NFH u HIT	I C	–

mi GP IIb/IIIa a značné náklady, spojené s ich použitím, nie sú súčasťou štandardnej periprocedurálnej medikácie. Použitie inhibítorov GP IIb/IIIa pri PKI pri stabilnej angíne treba zvažovať v každom prípade osobitne: zakaždým, keď je riziko akútnych trombotických komplikácií vyššie ako priemerné pri stabilnej KACH (komplexné intervencie, nestabilné lézie, ako záchranná („bail-out“) medikácia v prípade hroziaceho alebo skutočného uzáveru cievy, viditeľného trombu alebo „no/slow-reflow“ fenoménu), inhibítory GP IIb/IIIa sú prospešné.

Pri NSTEMI-ACS treba pridať inhibítory GP IIb/IIIa len u vysokorizikových pacientov, u ktorých sa plánuje invazívna stratégia. Pri začiatku terapie, vtedy, keď pacient prvýkrát príde do nemocnice a katetrizácia sa neplánuje alebo nie je dostupná do 2,5 hodiny („upstream management“), tirofiban a eptifibatid sú prínosné. Ak sa katetrizácia srdca pravdepodobne vykoná do 2,5 hodiny, inhibítory GP IIb/IIIa možno odložiť a abciximab alebo eptifibatid možno začať podávať až v katetrizačnom laboratóriu. Ak je z nejakého dôvodu oneskorenie diagnostikovej katetrizácie a plánovanej PKI do 24 hodín, tiež možno podať abciximab.

U pacientov so STEMI sú inhibítory IIb/IIIa tirofiban a eptifibatid menej dobre preskúmané. Pri STEMI sa zdá byť stentovanie plus abciximab reperfúznou stratégiou viac založenou na dôkazoch. Bivalirudín sa dnes odporúča ako náhrada za NFH (a FH) vzhľadom na podstatne menej krvácaní v porovnaní so samotným NFH alebo NFH + inhibítory GP IIb/IIIa. Bivalirudín sa jednoznačne odporúča pri PKI ako náhrada za NFH (a FH) u pacientov s HIT.

4. Doplnkové nástroje pre PKI

4.1. Intrakoronárna brachyterapia pre restenózu v stente

Restenóza v stente („In-stent“ restenóza) je zapríčinená intimálnou hyperpláziou vnútri stentu a často zasahuje aj jeho okraje. Hoci je balóniková angioplastika pri liečbe „in-stent“ restenózy bezpečná, býva spojená s jej častým opätovným výskytom, až do 80 % (300,

301). Rizikové faktory pre „*in-stent*“ restenózu sú dostatočne opísané: predovšetkým väčšia dĺžka lézie (> 30 mm), väčšia dĺžka stentu, menší priemer cievy (< 2,5 mm), menší priemer lúmenu artérie po liečbe, znovuotvorený chronický uzáver, ostiálna alebo bifurkačná lokalizácia lézie a prítomnosť diabetes mellitus (302 – 304).

V niekoľkých randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdiách zaznamenala intrakoronárna brachyterapia významné zlepšenie angiografickej i klinickej prognózy v natívnych koronárnych tepnách [GAMMA-I (305), WRIST (306), LONG-WRIST (307), START (308), INHIBIT (309)] a v safénových venózných premostujúcich štepoch [SVG-WRIST (310)]. Tieto výsledky vychádzali z praxe, ako potvrdil register European RENO. V začiatkoch éry brachyterapie najväčšie obavy vzbudzovala restenóza na koncoch stentu. Riziko tohto fenoménu („*edge-phenomenon*“) sa minimalizuje použitím dlhých zdrojov (alebo sekvenčnou, t. j. „*pull-back*“ technikou), ktorá účinne ožaruje celý žiaduci cievny úsek. Dlhodobé klinické výsledky s pretrvávajúcim významným znížením ZKP beta žiarením v START (312) boli porovnateľné s výsledkami získanými pri gama žiarení v SCRIPPS-I (313), GAMMA-1 (314) a WRIST (315) (tabuľka 14).

Pre gama žiarenie boli publikované dobré dlhodobé výsledky po troch a piatich rokoch (316, 317). Pre prevenciu neskorého oklúzie cievy sa všeobecne prijalo predĺžené užívanie klopidogrelu na jeden rok po radiačnej terapii (318, 319). (Odporúčanie pre brachyterapiu na liečbu „*in-stent*“ restenózy v natívnych koronárnych artériách: I A; Odporúčanie pre brachyterapiu na liečbu „*in-stent*“ restenózy v safénových venózných obchádzkových štepoch: I B).

Tabuľka 14 MACE po dvoch rokoch v randomizovaných kontrolovaných štúdiách s intrakoronárnou brachyterapiou pre „*in-stent*“ restenózu

Štúdia	Druh žiarenia	MACE (%) kontrola	MACE (%) brachyterapia
SCRIPPS-I	gama	72,4	38,5 ^a
GAMMA-1	gama	72,0	48,0 ^a
WRIST	gama	52,0	41,0 ^a
START	beta	40,1	31,3 ^a

^ap < 0,05

4.2. Rezací balónik

Rezací balónik („*cutting balloon*“, CB) má po dĺžke tri alebo štyri kovové čepeľky, ktoré robia pri dilatácii longitudinálne incízie do plaku. Tieto incízie teoreticky podporujú priaznivé rozloženie plaku pri nižších inflačných tlakoch v porovnaní s balónikovou angioplastikou.

„Cutting balloon global randomized trial“ testoval koncept „kontrolovanej dilatácie“ u 1 238 pacientov s *de novo* stenózou (320). Primárny cieľový ukazovateľ, šesťmesačný binárny výskyt angiografickej restenózy, však bol 31,4 % pre CB a 30,4 % pre balónikovú angioplastiku. Navrhovaný mechanizmus kontrolovanej dilatácie teda znížil výskyt angiografických restenóz po CB v porovnaní s obvyčajnou balónikovou angioplastikou. So zreteľom na niekoľko retrospektívnych a malých randomizovaných štúdií rezací balónik bol navrhnutý aj na liečbu „*in-stent*“ restenózy. Údaje z randomizovanej štúdie RESCUT (321) však neoprávňujú použitie CB pri „*in-stent*“ restenóze. CB môže naďalej byť prospešný pri liečbe „*in-stent*“ restenózy, pretože zabránenie sklznutiu sa balónika znižuje poškodenie cie-

vy. V kombinácii s brachyterapiou je CB logickou voľbou na zníženie pravdepodobnosti topografického minutia vďaka zníženému sklzu. (Odporúčanie pre rezací balónik na vyhnutie sa sklzovému poškodeniu cievy počas PKI pre „*in-stent*“ restenózu: IIA C).

4.3. Rotablácia

Vysokorychlostná (140 000 – 180 000 otáčok/minútu) rotablácia diamantovou olivkou (ROTA, PTCR alebo PRCA) „pulverizuje“ ateróm. Vzhľadom na častejší výskyt spazmu a „*no/slow reflow*“ fenoménu treba vedieť, ako riešiť tieto komplikácie [štúdia CARAFE (322)], a osobitne tie, ktoré sa vzťahujú k vlastnej technológii. Štúdiu COBRA (323) navrhli na overenie účinnosti rotablácie pri komplexných *de novo* léziách v porovnaní s balónikovou angioplastikou. Výsledky však nepreukázali žiadne dlhotrvajúce prínosy. STRATAS (324) nezistila výhody agresívnejšej rotablácie a štúdia CARAT (325) ukázala, že agresívne odstraňovanie más pomocou väčšej olivky viedlo k väčšiemu počtu komplikácií a horšej klinickej prognóze ako použitie menších oliviek. Rotablácia sa tiež odporúčala na liečbu „*in-stent*“ restenózy, pretože odstránenie tkaniva pomocou ROTA by mohlo byť účinnejšie v porovnaní so stlačením alebo pretlačením tkaniva pri bežnej balónikovej angioplastike. Takáto stratégia však aj naďalej zostáva sporná. Štúdia ARTIST (326) zistila významne horšie výsledky pri ROTA v porovnaní s balónikovou angioplastikou. Na druhej strane v ROSTER (27) boli ZKP pri jednoročnom sledovaní významne lepšie v skupine ROTA. V ROSTER bolo nariadené použitie intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) na vylúčenie pacientov s nedostatočne rozvinutými stentami. Všeobecne nepodporujeme použitie rotablácie pri „*in-stent*“ restenóze. S narastajúcim použitím stentov uvoľňujúcich liečivo a potrebou homogénneho uvoľňovania liečiva, ktoré je založené na optimálnom prilnutí stentu v kalcifikovaných léziách, by sa rotablácia mohla opäť viac a viac používať. Pre praktické klinické použitie je dobre známe, že lézie so zavedeným vodičom, ktoré sa nedajú preklenúť balónikom alebo ich nemožno dostatočne dilatovať ani nepoddajným balónikom, niekedy možno lepšie riešiť rotabláciou (328). (Odporúčanie pre rotabláciu fibrotických alebo závažne kalcifikovaných lézií, ktoré sa nedajú preklenúť balónikom alebo dostatočne dilatovať pred plánovaným stentovaním: I C)

4.4. Direkčná koronárna aterektómia

Koncepcia odstraňovania obštrukčného koronárneho plaku direkčnou koronárnou aterektómiou („*directional coronary atherectomy*“, DCA) na získanie širokého lúmenu cievy (lepšie ako stlačenie plaku balónikmi alebo stentami) sa zdá príťažlivá; CAVEAT-I (329) však zapríčinila väčší výskyt včasných komplikácií pri vyšších nákladoch, bez klinického prínosu. CAVEAT-II (330) porovnávala DCA a balónikovú angioplastiku pri venózných štepoch a nezistila rozdiel vo výskyte restenóz po šiestich mesiacoch. Štúdie BOAT (331) CCAT (332) a OARS (333) neovplyvnili klinickú prognózu v období 18 mesiacov po DCA. V štúdiu AMIGO (334) boli významné rozdiely medzi inštitúciami, čo pravdepodobne vysvetľuje niektoré negatívne výsledky. Pre výskumné účely je aterektómia jedinou dostupnou perkutánou metódou na bezpečné získanie tkaniva z obštrukčného ateromatózneho plaku alebo z restenotickej lézie na histológiu. (Odporúčanie pre DCA *de novo* ostiálnych alebo bifurkačných lézií v skúsených rukách: IIB C).

4.5. Nástroje na emboloprotekciu

Väčšina pacientov, ktorí podstúpia PKI, je potenciálne vystavená distálnej koronárnej embolizácii (335), osobitne pri intervenciách na safénových venózných štepoch („saphenous vein graft“, SVG) (336). PKI *de novo* stenóz na SVG treba považovať za vysokorizikovú intervenciu (337, 338). Spoločná analýza piatich randomizovaných klinických štúdií ukázala, že inhibítory GP IIb/IIIa nezlepšujú prognózu po PKI obchádzkových štepov (339). Použitie stentov pokrytých membránou (PTFE) neznižilo počet klinických príhod, zapríčinených distálnou embolizáciou (STING (340), RECOVERS (341) a SYMBIOT-III).

„No-reflow“ fenomén je charakterizovaný nedostatočným prietokom na tkanivovej úrovni napriek úplne dilatovanej alebo znovu-otvorenej epikardiálnej koronárnej artérii. Tieto myokardiálne oblasti „no-reflow“ môžu byť spôsobené mikrovaskulárnym poškodením, dysfunkciou endotelu, myokardiálnym edémom alebo embolizáciou trombotickej či ateromatóznej drte. Toto môže vyvolať kritické hemodynamické zhoršenie (342). Preto sa posudzujú rozličné prístupy na zabránenie distálnej embolizácii. Niektoré nástroje zamerané na filtráciu (343) alebo aspiráciu (344) embolickej častíc v cieľovej cieve sa v súčasnosti podrobujú randomizovanému kontrolovanému vyhodnocovaniu.

4.5.1. Nástroje na distálnu ochranu (blokáda, filtrovanie)

Ochranný systém s použitím obštrukčného balónika, ktorý je umiestnený distálne od stenózy a aspiračný katéter (Guard-Wire) významne zlepšujú stupeň myokardiálnej perfúzie pri PKI na safénových venózných štepoch (345). Zistilo sa to v štúdií SAFER u pacientov, ktorí podstúpili PKI na SVG (346). Primárny cieľový ukazovateľ (úmrť, IM, emergentný by-pass alebo revaskularizácia cieľovej cievy do 30 dní) sa významne znížil zo 16,5 % na 9,6 %. Toto 42 % relatívne zníženie ZKP spôsobil najmä IM (14,7 % vs. 8,6 %) a „no-reflow“ fenomén (9 % vs. 3 %) (346). Na rozdiel od takýchto okluzívnych nástrojov distálna ochrana katétrovými filtrami poskytuje podstatnú výhodu zachovania antegrádneho prietoku. Štúdia FIRE bola randomizovaná, kontrolovaná „neinferioritná“ štúdia, ktorá porovnávala dve rozdielne koncepcie nástrojov na periférnu ochranu pri poškodení SVG (347). Kombinovaná incidencia úmrtia, IM alebo revaskularizácie cieľovej cievy do 30 dní bola 9,9 % u pacientov s FilterWire EX a 11,6 % u pacientov s GuideWire. V CAPTIVE CardioShield neprekročil neinferioritu v porovnaní s GuardWire v redukcii embolov počas PKI na safénových venózných štepoch. Ďalším nástrojom na distálnu ochranu, ktorý sa kombinuje so sacím mechanizmom, je TriActiv balónom chránený preplachovací extrakčný systém. V štúdií PRIDE nebol menej účinný ako GuardWire a FilterWire. Značný počet pacientov s poškodením SVG, u ktorého sa plánuje PKI, má však anatomicke prekážky pre dosiahnutie dostupnú technológiu distálnej ochrany (348), kde je priestor na ďalšie zdokonaľovanie. (Odporúčanie pre nástroje na distálnu ochranu pre PKI na SVG: I A).

Priaznivé výsledky pri safénových štepoch sa však nepotvrdili v podmienkach primárnej PKI na natívnych cievach pri STEMI. V štúdií EMERALD sa veľkosť infarktu znížila o 17 % v skupine s distálnou ochranou a o 16 % v kontrolnej PKI skupine (349).

4.5.2. Nástroje na proximálnu ochranu (odsávanie, trombektómia)

Limitáciou distálneho použitia okluzívnych balónikov alebo filtrov pri lézii je potreba preklenúť poškodenie bez jeho tangovania

a nájdenie vhodnej oblasti na umiestnenie balónika alebo filtra („landing zone“). Pri týchto podmienkach môžu byť užitočnejšie iné nástroje na okamžité odsávanie alebo balóniky na proximálnu okluziu. Najjednoduchšou technikou by mohlo byť použitie samotného vodiaceho katétra ako „odsávacieho nástroja“. Nástroj na odsávanie AngioJet sa skúmal v randomizovanej štúdií, kde sa porovnával s infúziou urokinázy u pacientov s angiograficky zjavným trombom v safénovom venóznom štepe (VeGAS-2) (350). Nezistil sa rozdiel v incidencii primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa ZKP. AngioJet taktiež neprekročil zníženie veľkosti infarktu u pacientov so STEMI (AiMI). Ďalším nástrojom na odsávanie je X-SIZER, ktorý môže byť prínosný u pacientov s akútnym IM (351, 352). V randomizovanej štúdií X-TRACT pacientov so SVG alebo s natívnymi koronárnymi tepnami s obsahom trombov prospektívne rozdelili na implantáciu stentu s predchádzajúcou trombektómiou pomocou X-SIZER-u vs. bez nej (353). Periprocedúrny IM do 30 dní sa vyskytol u 15,8 % pacientov priradených k X-SIZERU v porovnaní s 16,6 % kontrolných pacientov (nevýznamné). Analýza podskupín ukázala, že trombektómia s X-SIZEROM môže znížiť rozsah, nie však výskyt myonekrózy. Skoré a neskoré prežívania bez príhod sa však rutinnou trombektómiou týmto nástrojom nezlepšilo. Distálna ochrana s filtrovým nástrojom môže byť užitočná pri léziách s vyšším embolickým potenciálom (354). (Odporúčanie pre nástroje na distálnu a proximálnu ochranu pri PKI na léziách s vysokým obsahom trombov: IIb C).

Na núdzový manažment koronárnych perforácií sa na základe konsenzu odborníkov odporúčajú na úrovni I C stenty pokryté PTFE („graft stents“) (tabuľka 15) (355).

Intrakoronárna brachyterapia sa ukázala byť jedinou nechirurgickou liečbou „in-stent“ restenózy, založenou na dôkazoch. Na vyhnutie sa neskorej trombóze cievy je potrebné predĺžené užívanie klopidozolu jeden rok po radiačnej liečbe.

Rotablácia sa odporúča pre fibrotické alebo závažne kalcifikované lézie, cez ktoré možno zaviesť vodič, ale nedajú sa preklenúť balónikom alebo dostatočne dilatovať pred plánovaným stentovaním. Treba vedieť ako riešiť komplikácie spojené s rotabláciou.

PKI na safénových venózných štepoch alebo primárna PKI pri akútnych koronárnych syndrómoch s vysokým obsahom trombov majú zvýšené riziko koronárnej embolizácie. Dva nástroje na distálnu ochranu (GuardWire a FilterWire EX) osvedčili svoju bezpečnosť a účinnosť ako doplnkové nástroje pre PKI na léziách SVG.

Či sa pri iných klinických podmienkach, ako je napríklad primárna PKI pri STEMI budú uprednostňovať balónikové okluzívne a aspiračné systémy alebo filtrové katétre, si bude vyžadovať viac randomizovaných štúdií s klinickým primárnym cieľovým ukazovateľom. V súčasnosti nemožno jednoznačne odporúčať použitie nástrojov na emboloprotekciu v podmienkach STEMI.

4.6. Doplnková diagnostická technológia

4.6.1. Intravaskulárny ultrazvuk

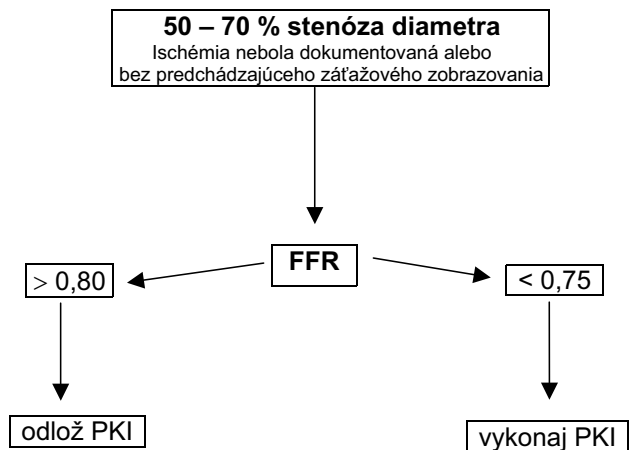
Kým angiografia zobrazuje len dvojrozmernú siluetu lúmenu, intravaskulárny ultrazvuk („intravascular ultrasound“, IVUS) umožňuje tomografické zhodnotenie plochy lúmenu, rozmeru plaku, jeho distribúcie a zloženia. IVUS je vzácnym doplnkom k angiografii, ktorý poskytuje rozšírené pohľady na diagnostiku a terapiu, vrátane implantácie stentov pre KACH (356 – 359). Hoci sa intervenčná kardiológia prostredníctvom IVUS-u veľa naučila, bolo zložité pre-

mietnuť tento efekt do zníženia veľkých nežiaducich klinických cieľových ukazovateľov počas sledovania. Rutinné vykonávanie IVUS-u počas umiestňovania stentov nezlepšilo klinickú prognózu po deviatich mesiacoch (360).

4.6.2. Frakčná prietoková rezerva

Hoci neinvazívne záťažové zobrazovacie metódy so svojou senzitivitou 76 – 88 % a špecificitou 80 – 88 % by mali byť zlatým štandardom pred srdcovou katetrizáciou, veľa pacientov v reálnej klinickej praxi prichádza do katetrizačného laboratória bez predchádzajúceho funkčného vyšetrenia. Vždy, keď je to možné, by sa mal pred katetrizáciou vykonať vhodný funkčný test. Ak sú kontraindikácie k neinvazívnemu záťažovému vyšetreniu, alebo ak sa nedá vylúčiť záťažou indukovaná ischemia v povodí koronárnej tepny s medznou stenózou, pomáha meranie frakčnej prietokovej rezervy („fractional flow reserve“ FFR). Navyše intervenční kardiológovia sa zvyčajne rozhodujú neriešiť stenózy, ktoré sa nezdať byť hemodynamicky významné. Patologické nálezy a IVUS však ukázali, že difúzne koronárne lézie, osobitne po ruptúre plaku, sú komplexné, s nepravidelným tvarom lúmenu, ktorý možno ťažko zobraziť dvojrozmernou angiografickou siluetou. Ani skúsení intervenční kardiológovia nedokážu správne určiť významnosť pri väčšine medzných zúženiach na základe vizuálneho hodnotenia alebo kvantitatívnu koronárnu angiografiou (361).

FFR < 0,75 má vysokú špecificitu a vždy preukazuje indukovateľnú ischemiu (obrázok 4). FFR > 0,80 vylučuje ischemiu v 90 % prípadov (362). Medzi týmito hranicami sa musíme zmieriť s falošne pozitívnymi a falošne negatívnymi nálezmi (obrázok 4). FFR sa tak zdá byť ideálnou metódou na vyšetrenie medzných koronárnych lézií, ak nie sú k dispozícii žiadne predchádzajúce vyšetrenia alebo znaky myokardiálnej ischemie. Retrospektívne analýzy naznačujú, že odloženie angioplastiky u pacientov s FFR > 0,75 je bezpečné a spája sa s veľmi dobrou klinickou prognózou (363, 364). Dôležitosť preukázania toho, že daná stenóza, ktorá sa má dilatovať, skutočne zabraňuje maximálnemu prietoku do myokardu, sa vyzdvihla v štúdií DEFER (365): ak FFR bola < 0,75, PKI sa vykonala, ako bolo plánované (referenčná skupina); ak FFR bola ≥ 0,75, PKI sa alebo odložila, alebo vykonala. Prežívanie bez príhody bolo medzi odloženou skupinou a PKI skupinou podobné (92 % vs. 89 % po 12 mesiacoch a 89 % vs. 83 % po 24 mesiacoch). Meranie FFR je



Obrázok 4 Rozhodovanie pri manažmente angiograficky medzných koronárnych stenóz bez dokumentovanej myokardiálnej ischemie (bez akejkoľvek lokalizujúcej informácie, ako sú zmeny na pokojovom EKG, nové poruchy kinetiky alebo predchádzajúce záťažové zobrazovanie). Pre hodnoty FFR medzi 0,75 a 0,80 existuje „šedá zóna“.

teda cenným prostriedkom na zistenie pacientov medznými léziami, u ktorých je PKI vhodnou liečbou, vrátane pacientov s angiografickou 40 – 70 % „in-stent“ restenózou (366).

Myšlienka „zapečatenia plaku“ („plaque sealing“, „) (367, 368), t. j. stentovanie ľahkých, takzvaných nesignifikantných lézií, nie je možné odporúčať, pretože výskyt ZKP vyváži hypotetický dlhodobý prínos, aspoň pri použití klasických kovových stentov (369 – 371). Prvé výsledky u pacientov, liečených stentom uvoľňujúcim sirolimus pre ľahké *de novo* lézie (definované ako zúženie diametra < 50 %) ukázali, že po priemernom sledovaní 400 dní ani u jedného pacienta nebolo treba revaskularizovať cieľovú cievu (372).

5. Stenty uvoľňujúce liečivo

Stenty uvoľňujúce liečivo (SUL) („drug-eluting stents“, DES) sú stredobodom pozornosti PKI od prvého prezentovania výsledkov

Tabuľka 15 Odporúčania pre doplnkové nástroje na PKI

Nástroj	Indikácia	Indikačné triedy a úrovne odporúčaní	Randomizované štúdie pre úrovne A a B
Brachyterapia	„in-stent“ restenóza v natívnych koronárnych artériách	I A	SCRIPPS-I, GAMMA-1, LONGH-WRIST, START, INHIBIT
Brachyterapia	„in-stent“ restenóza v safénových obchádzkových štepoch	I B	SVG-WRIST
Rezací balónik	„in-stent“ restenóza v spojení s brachyterapiou na vyhnutie sa topografickému minutiu, sklzu balónikov s rizikom ohrozenia príľahlých segmentov	IIa C	–
Rotablácia	fibrotické alebo závažne kalcifikované lézie, ktoré sa nedajú preklenúť balónikom alebo dostatočne dilatovať pred plánovaným stentovaním	I C	–
DCA	„de novo“ ostiálne alebo bifurkačné lézie v skúsených rukách	IIb C	–
Distálna embolická ochrana	safénové venózne štepy	I A	SAFER, FIRE
Distálne a proximálne ochranné nástroje	ACS s masívnymi trombami v natívnych koronárnych artériách	IIb C	–
Stenty pokryté PTFE	núdzové pomôcky na koronárne perforácie	I C	–

Tabuľka 16 Prospektívne randomizované kontrolované štúdie so stentami uvoľňujúcimi liečivo s klinickým parametrom ako cieľovým ukazovateľom v dostatočnom časovom intervale (9 mesiacov)

	DELIVER-I		TAXUS-IV		SIRIUS		TAXUS-VI	
Liečivo	paklitaxel		paklitaxel		sirolimus		paklitaxel	
Polymérový nosič	nie		áno		áno		áno	
Referenčný diameter ako zahrňujúce kritérium (mm)	2,5 – 4,0		2,5 – 3,75		2,5 – 3,5		2,5 – 3,75	
Dĺžka lézie ako zahrňujúce kritérium (mm)	< 25 mm		10 – 28		15 – 30		18 – 40	
Randomizovaná skupina	kontrola	SUL	kontrola	SUL	kontrola	SUL	kontrola	SUL
Pacienti	519	522	652	662	525	533	227	219
Referenčný diameter (mm)	2,77	2,85	2,75	2,75	2,81	2,78	2,77	2,81
Dĺžka lézie (mm)	11,1	11,7	13,4	13,4	14,4	14,4	20,3	20,9
RR (%) v segmente	22,4	16,7	26,6	7,9 ^a	36,3	8,9 ^a	35,7	12,4 ^a
LLL (mm) v stente	0,98	0,81 ^a	0,92	0,39 ^a	1,0	0,17 ^a	0,99	0,39 ^a
TLR (%)	11,3	8,1	11,3	3,0 ^a	16,6	4,1 ^a	18,9	6,8 ^a
TVR (%)	–	–	12,0	4,7 ^a	19,2	6,4 ^a	19,4	9,1 ^a
TVF (%)	14,5	11,9	14,4	7,6 ^a	21,0	8,6 ^a	22,0	16,0
Úmrtie (%)	1,0	1,0	1,1	1,4	0,6	0,9	0,9	0,0
Infarkt (%)	1,0	1,2	3,7	3,5	3,2	2,8	1,3	1,4
MACE 9 mesiacov (%)	13,3	10,3	15,0	8,5 ^a	18,9	7,1 ^a	22,5	16,4
Dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ?	nie (TVF)		áno (TVR)		áno (TVF)		áno (TVR)	

^a p < 0,05 v porovnaní s klasickým kovovým stentom.

RR – „restenosis rate“ (početnosť restenózy), LLL – „late lumen loss“ (neskorá strata lúmenu), TLR – „target lesion revascularisation“ (revaskularizácia cieľovej lézie), TVR – „target vessel revascularisation“ (revaskularizácia cieľovej cievy), TVF – „target vessel failure“ (zlyhanie cieľovej cievy)

štúdie RAVEL na Kongrese ESC v septembri 2001 (373). Skúmala sa celá škála rozličných liečiv, ktoré sa uvoľňujú z rozličných druhov stentov s polymérovým nosičom alebo bez neho. Početné štúdie hodnotili účinky rozmanitých antiproliferatívnych a protizápalových látok, ako sirolimus, paklitaxel a takrolimus, everolimus, ABT-578, biolimus, ako aj QP2 a iné liečivá ako dexametazón, 17-β-estradiol, batimastat, aktinomycín-D, metotrexát, angiopeptín, inhibítory tyrozínkinázy, vinkristín, mitomycín, cyklosporín či technológia „C-myc antisense“ (Resten-NG, AVI-4126). Statíny, karvedilol, abciximab a trapidil, tiež odporúčali ako liečivá na uvoľňovanie zo stentov. Od intrakoronárnej aplikácie mnohých antiproliferatívnych a protizápalových liečiv prostredníctvom SUL sa však napriek začiatočným povzbudivým experimentálnym a klinickým výsledkom upustilo, pretože klinické výsledky boli alebo škodlivé [napríklad QP2 v štúdiu SCORE (374, 375), aktinomycín-D v štúdiu ACTION (376)], alebo príliš slabé [napríklad dexametazón v štúdiu STRIDE (377); ani stenty s vysokými dávkami dexametazónu významne neznížili neointimálnu proliferáciu (378)]. Výsledky týchto štúdií poukazujú na to, že nie všetky antiproliferatívne liečivá majú jednotný skupinový efekt pri prevencii restenózy.

Primárne koncové ukazovatele randomizovaných štúdií s DES boli alebo angiografické (napríklad neskorá strata lúmenu, „late lumen loss“, LLL), alebo klinické (revaskularizácia cieľovej cievy, „target vessel revascularisation“, TVR). Pre pacientov je klinický priebeh ochorenia dôležitejší ako angiografické parametre. Pretože sila randomizovaných štúdií je dostatočná len pre ich primárne koncové ukazovatele, sústredíme sa na randomizované štúdie so SUL s klinickými primárnymi cieľovými ukazovateľmi (379). Doposiaľ boli publikované len štyri kontrolované randomizované štúdie s klinickým primárnym cieľovým ukazovateľom a s dostatočným časovým intervalom (tabuľka 16). Napriek pozitívnym angiografickým výsledkom v DELIVER-I paklitaxel bez polymérového nosiča nedosiahol primárny cieľový ukazovateľ (380). Naproti tomu, ak sa uvoľňoval z polymérového nosiča, v štúdiách TAXUS-IV (381)

a TAXUS-VI (382) paklitaxel významne zlepšil klinickú prognózu (tabuľka 16). Avšak nie všetky stenty uvoľňujúce paklitaxel sú rovnaké (383, 384). Sirolimus sa klinicky testoval len pri uvoľňovaní z polymérového nosiča, ako to bolo v štúdiu SIRIUS (385) (tabuľka 16). Hoci sa sen o nulovej restenóze (386) nesplnil, SUL poskytujú prijateľný jednociferný výskyt angiografickej a klinickej restenózy po deviatich mesiacoch (tabuľka 16). V skutočnej klinickej praxi [register RESEARCH (387)] bolo jednoročné riziko klinickej vedenej revaskularizácie cieľovej cievy pre stent uvoľňujúci sirolimus 3,7 %. Vo Švajčiarskom registri bolo prežívanie bez ZKP po 6 – 9 mesiacoch 95,6 % (388). Pri léziách r. interventricularis anterior (RIA) je výskyt revaskularizácie pri stentoch uvoľňujúcich sirolimus porovnateľný s historickým výskytom revaskularizácie po jednocievnych by-passových operáciách po jednom roku (389). Prvé výsledky prospektívneho randomizovaného porovnania stentov Cypher vs. Taxus [štúdia TAXi (390)] potvrdili, že vysokú úspešnosť, ktorá sa dosiahla oboma stentami v základných randomizovaných štúdiách, možno preniesť do rutínnej klinickej praxe. Táto malá štúdia s 202 pacientami nebola schopná preukázať žiadne výhody jedného stentu oproti druhému.

5.1. Veľkosť cievy, dlhé lézie, diabetes

V tabuľke 17 sú uvedené účinky Cypher stentu v SIRIUS a Taxus stentu v TAXUS-IV po podskupinovej analýze, ktorá sa týka veľkosti cievy v troch krokoch (tercily).

V TAXUS-VI sa revaskularizácia cieľovej lézie („target lesion revascularisation“, TLR) významne znížila pri malých cievach (< 2,5 mm) z 29,7 % na 5,0 % (382). Podskupinová analýza registra RESEARCH pri 112 léziách u 91 pacientov, liečených 2,25 mm stentami Cypher (referenčný diameter cievy = 1,88 ± 0,34 mm), oznámila neskorú stratu 0,07 ± 0,48 mm a výskyt restenózy 10,7 % (391).

Tabuľka 17 Účinky SUL v závislosti od stredného rozmeru referenčnej cievy

	SIRIUS			TAXUS-IV		
	malý ~2,3 mm	stredný ~2,8 mm	veľký ~3,3 mm	malý ~2,2 mm	stredný ~2,7 mm	veľký ~3,3 mm
<i>Početnosť restenózy (RR)</i>						
kontrola (%)	42,9	36,5	30,2	38,5	26,5	15,7
SUL (%)	18,6 ^a	6,3 ^a	1,9 ^a	10,2 ^a	6,5 ^a	7,1
<i>Revaskularizácia cieľovej lézie (TLR)</i>						
kontrola (%)	20,6	18,3	12,0	15,6	10,3	7,5
SUL (%)	7,3 ^a	3,2 ^a	1,8 ^a	3,3 ^a	3,1 ^a	2,7 ^a

^a p < 0,05 v porovnaní s klasickým kovovým stentom

Tabuľka 18 Percento pacientov s diabetes mellitus a účinky SUL v závislosti od spôsobu antidiabetickej liečby

	SIRIUS		TAXUS – IV	
	kontrola	SUL	kontrola	SUL
<i>Diabetickí pacienti (%)</i>				
Perorálne antidiabetiká	19,6	17,9	16,7	15,7
Inzulín dependentní (%)	8,4	7,1	8,3	7,7
<i>Početnosť restenózy, RR (%)</i>				
Všetci diabetickí pacienti	50,5	17,6 ^a	34,5	6,4 ^a
Perorálne antidiabetiká	50,7	12,3 ^a	29,7	5,8 ^a
Inzulín dependentní	50,0	35,0	42,9	7,7 ^a
<i>Revaskularizácia cieľovej lézie, TLR (%)</i>				
Všetci diabetickí pacienti	22,9	7,2 ^a	16,0	5,2 ^a
Perorálne antidiabetiká	23,8	4,4 ^a	17,4	4,8 ^a
Inzulín dependentní	20,8	13,9	13,0	5,9

^a p < 0,05 v porovnaní s klasickým kovovým stentom

Diabetes mellitus je ďalším známym rizikovým faktorom restenózy po implantácii stentu (392). Pri analýze všetkých pacientov s *diabetes mellitus* sa výskyt restenózy a TLR významne znížil aj v štúdií SIRIUS, ako aj v TAXUS-IV (**tabuľka 18**).

Hoci sú výsledky podskupinovej analýzy SIRIUS sľubné, u diabetických pacientov v porovnaní s nediabetickými pretrvávajú trendy k vyššej frekvencii opakovanej intervencie, osobitne u pacientov liečených inzulínom (393). U diabetických pacientov s dlhými léziami v TAXUS-VI sa TLR významne znížila z 22,0 % na 2,6 % (382).

5.2. Trombóza stentu pri stentoch uvoľňujúcich liečivo

Trombóza stentu nebola významným problémom v randomizovaných štúdiách, kedy sa okrem KAS podával klopidogrel na rôzne obdobia 2 [E-SIRIUS (394)], 3 (SIRIUS) a šesť mesiacov v sérii TAXUS. Výskyt trombózy stentu v DELIVER-I po jednom roku bol 0,4 % v oboch skupinách; v SIRIUS bol po deviatich mesiacoch 0,4 % v skupine SUL a 0,8 % v kontrolnej skupine. V E-SIRIUS sa vyskytli dva prípady subakútnej trombózy stentu (1,1 %) s následným IM v sirolimusovej skupine, kým v kontrolnej skupine nebol ani jeden prípad subakútnej alebo neskorej trombózy stentu. V TAXUS-IV sa vyskytla trombóza stentu do deväť mesiacov u 0,6 % v skupine so SUL a u 0,8 % v kontrolnej skupine. Počas dlhého priebehu (vyše 50 % komplexných lézií) TAXUS-VI sa trombóza stentu po 300 dňoch vyskytla u 1,3 % v kontrolnej skupine

a u 0,5 % v SUL skupine (382). Medzi 31. a 300. dňami sa trombóza stentu nevyskytla v žiadnej skupine (382).

Avšak kompletne zhojenie SUL môže teoreticky trvať do dvoch rokov. Registre sú dôležité na to, aby sme videli, či výsledky kontrolovaných štúdií možno použiť v každodennej praxi. Predčasné prerušenie liečby tienopyridíni sa úzko spájalo s rozvojom trombózy stentu (395). (*Odporúčanie pre podávanie klopidogrelu 6 – 12 mesiacov po SUL: I C*).

U pacientov, u ktorých je možnosť predĺženého podávania klopidogrelu nepravdepodobná [napríklad plánovaná skorá veľká extrakardiálna operácia (396)], treba SUL používať opatrne. U týchto pacientov sú pravdepodobne bezpečnejšou voľbou klasické kovové stenty.

5.3. Indikácie na stenty uvoľňujúce liečivo

Obavy z medicínskoprávnej odozvy použitia alebo nepoužitia SUL sú neopodstatnené a nepravdepodobné (397). SUL sa nikdy nemajú implantovať len kvôli vyhnutiu sa potenciálnemu súdному sporu (397).

Sú dva alternatívne postupy na vypracovanie odporúčaní pre použitie SUL: jeden sa zakladá na výpočtoch nákladov a efektivity (398), druhý odporúča ich použitie len v súlade so zahrňujúcimi a vylučujúcimi kritériami základných randomizovaných štúdií. Podľa úrovni dôkazov len stenty Cypher a Taxus sa môžu odporúčať na úrovni I B v súlade so zahrňujúcimi a vylučujúcimi kritériami štúdií SIRIUS, TAXUS-IV a TAXUS-VI (**tabuľka 19**).

Inštitút UK NHS NICE odporúča toto použitie DES (399): „Použitie stentu Cypher (uvoľňujúceho sirolimus) alebo Taxus (uvoľňujúceho paklitaxel) sa odporúča u pacientov so symptomatickou KACH, u ktorých je cieľová artéria kalibru < 3 mm (vnútorný priemer) alebo lézia má dĺžku > 15 mm. Toto odporúčanie na použitie DES sa neuplatňuje u ľudí, ktorí prekonalí IM v predchádzajúcich 24 hodinách, alebo u ktorých sa angiograficky dokázal trombus v cieľovej artérii (399). SUL sa však predsa len používajú pri nestabilnej angíne a akútnom IM (400).

Všetky nasledujúce použitia, osobitne v situáciách so zvýšeným rizikom restenózy (401, 403), vyžadujú ďalšie zhodnotenie založené na dôkazoch (súčasné odporúčanie IIa C):

- malé cievy
- chronické uzávery
- bifurkačné a ostiálne lézie
- stenózy by-passov
- inzulín-dependenty *diabetes mellitus*
- viaccievne postihnutie
- nechránené stenózy hlavného kmeňa
- *in-stent* restenózy

Tabuľka 19 Odporúčania pre použitie SUL pri *de novo* léziách natívnych koronárnych artérií

SUL	Indikácia	Indikačné triedy a úrovne dôkazov	Randomizované štúdie pre úrovne A alebo B
Stent Cypher	<i>De novo</i> lézie v natívnych cievach podľa zahrňujúcich kritérií	I B	SIRIUS
Stent Taxus	<i>De novo</i> lézie v natívnych cievach podľa zahrňujúcich kritérií	I B	TAXUS-IV
Stent Taxus	<i>De novo</i> dlhé lézie v natívnych cievach podľa zahrňujúcich kritérií	I B	TAXUS-VI

Jestvujú len tri pozitívne, kontrolované, randomizované, dostatočne silné štúdie s primárne klinickým cieľovým ukazovateľom v dostatočnom časovom intervale. Hlavné klinické zahrňujúce kritériá pre SIRIUS, TAXUS-IV a TAXUS-VI boli podobné: stabilná alebo nestabilná angína alebo dokumentovaná ischémia. Stenózy museli byť na natívnych cievach > 50 % < 100 %. V SIRIUS boli referenčný diameter a dĺžka stenózy na zahrnutie 2,5 – 3,5 mm, respektíve 15 – 30 mm. Referenčný diameter v TAXUS-IV a TAXUS VI bol 2,5 – 3,75 mm. V TAXUS-IV bola dĺžka lézie 10 – 28 mm a v TAXUS-VI 18 – 40 mm. Hlavným spoločným vylučovacím kritériom bol akútny IM alebo stav po IM so zvýšenou CK alebo CK-MB, bifurkačné alebo ostiálne lézie, nechránený hlavný kmeň, viditeľný trombus, závažná vinutosť alebo kalcifikácie.

Hoci ešte treba uskutočniť randomizované štúdie, priame stentovanie (t. j. bez predilatácie) sa zdá byť pri stentoch Cypher a Taxus bezpečné a účinné (404).

Presvedčivé zníženie nákladov zdravotnej starostlivosti sa tiež dosiahne, ak SUL výrazne znížia počet pacientov podstupujúcich CABG, osobitne pacientov s viacievnyim postihnutím alebo s *diabetes mellitus*.

Len dva SUL dokázali významne priaznivé účinky v prospektívnych randomizovaných štúdiách s klinickými primárnymi cieľovými ukazovateľmi po primeranom čase: stent Cypher (*sirolimus*) a stent Taxus (*paclitaxel*). Odporúčania založené na dôkazoch pre použitie SUL sa musia zamerať na zahrňujúce kritériá SIRIUS, TAXUS-IV a TAXUS-VI. U týchto pacientov bol výskyt revaskularizácie cieľovej cievy (TVR) zaznamenaný len jednociferným číslom. Podskupinové analýzy, týkajúce sa menších ciev a pacientov

s diabetom, sú povzbudzujúce. Hoci sú údaje z registrov pre „in-stent“ restenózu, ako aj pre iné lézie s vysokým rizikom restenózy (bifurkačné alebo ostiálne lézie, chronické uzávěry, viacievne postihnutie, stenózy by-passov a nechránené stenózy hlavného kmeňa) sľubné, musia sa u týchto špeciálnych podskupín pacientov uskutočniť randomizované štúdie na dosiahnutie vyššej úrovne dôkazov. V súčasnosti považujeme predĺžené (najmenej šesť mesiacov) podávanie klopidogrelu (pridanému ku KAS) za povinné kvôli zabráneniu neskoršej trombózy stentu. Preto by sa pacientom, ktorí podstupujú alebo onedlho podstúpia veľkú extrakardiálnu operáciu, nemali implantovať SUL. U týchto pacientov sú pravdepodobne bezpečnejšou voľbou klasické kovové stenty. Lekárov aj pacientov treba upovedomiť o tom, že liečba klopidogrelom sa nemá prerušiť príliš skoro, najmä pre malé výkony, ako je ošetrovanie zubov.