ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:«ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ STEMI ΗΛΙΚΙΑΣ ≥80 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Παπακωνσταντίνου Νικολάου

Εξεταστική Επιτροπή

- Τσιάμης Ελευθέριος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη,
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της ……για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Παπακωνσταντίνου Νικολάου, συνεδρίασε σήμερα.../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Παπακωνσταντίνου Νικολάου με τίτλο «**ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ STEMI ΗΛΙΚΙΑΣ ≥80 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ»,** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Τσιάμης Ελευθέριος, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____

Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____

Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά πρέπει να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη προς τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Τσιάμη για την πολύτιμη καθοδήγηση για την εκπόνηση της διπλωματικής αυτής εργασίας και για τον απεριόριστο χρόνο που μου αφιέρωσε, καθοδηγώντας με ακούραστα σε κάθε μου βήμα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την ερευνητική ομάδα με την οποία ολοκληρώσαμε τη συλλογή, αξιολόγηση και ανάλυση των δεδομένων πάνω στα οποία βασίστηκε η παρούσα εργασία.

Θερμές ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κα Κυρίτση, με την σημαντική συνδρομή της οποίας ολοκληρώθηκε η διπλωματική εργασία. Οι καίριες παρατηρήσεις της απεδείχθησαν καίριες τόσο για την παρούσα εργασία, όσο και για μελλοντικές επιστημονικές εργασίες.

Θα ήθελα να απευθύνω, επίσης, ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη, καθώς μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργαστώ με αξιόλογους επιστήμονες και να συμμετέχω στο ερευνητικό έργο της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Τούτουζα, υπευθύνου του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, μέσω του οποίου μου δόθηκε η ευκαιρία να εξελιχθώ επιστημονικά.

Αφιερώνεται στους Γονείς μου, με τη στήριξη των οποίων συνεχίζω.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 9
ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....10
Ορισμός εμφράγματος μυοκαρδίου.....10
Ασταθής στηθάγχη 12
STEMI 14
STEMI: Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ 15
Περιορισμοί θρομβόλυσης 18
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ 24
ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ 27
Επιπλοκές των στεφανιαίων αγγείων 28
Εξωαγγειακές επιπλοκές 30
Αγγειακές επιπλοκές.....33
Αιμορραγικές επιπλοκές της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.....36
Ορισμός 36
Επίπτωση 38
Παράγοντες κινδύνου 39
Συνέπειες της αιμορραγίας μετά από αγγειοπλαστική 41
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ 45
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 47
ΣΚΟΠΟΣ 48
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ 49
Μεθοδολογία.....49
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ 49
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ 50
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 51
Περιγραφική ανάλυση 48
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ 54
ΣΥΖΗΤΗΣΗ 56
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....58
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....58
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ 59

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ 61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 89

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος ευθύνεται σχεδόν για το 1/3 όλων των θανάτων παγκοσμίως και για το μεγαλύτερο ποσοστό των θανάτων στις ηλικίες κάτω των 60 ετών. Παρόλο που εμφανίζεται 7-10 χρόνια νωρίτερα στους άνδρες φαίνεται ότι το ποσοστό θανάτων στις γυναίκες άνω τον 65 ετών είναι μεγαλύτερο (1).

Επειδή η νόσος δημιουργείται με την πάροδο του χρόνου πολλοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν τα συμπτώματα αμέσως και αυτό ονομάζεται χρόνια στεφανιαία νόσος. Όταν οι αθηρωματικές πλάκες ραγούν δημιουργείται φλεγμονή και θρόμβος με αποτέλεσμα να φράξει ο θρόμβος το αγγείο και να παρουσιαστούν διάφορες επιπλοκές. Η διαδικασία της απόφραξης του αγγείου οδηγεί στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (1,2).

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομά χωρίζονται στην ασταθή στηθάγχη, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST και στον αιφνίδιο θάνατο (2).

Μετά την παρουσίαση της στένωσης των στεφανιαίων αγγείων η παροχή οξυγονωμένου αίματος μειώνεται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπεραιμίας όπως για παράδειγμα κατά τη διάρκεια άσκησης. Αρχικά η μείωση της παροχής αίματος μπορεί να μην προκαλέσει οποιοδήποτε σύμπτωμα αλλά όσο η πλάκα αυτή συνεχίζει να αυξάνεται εμφανίζονται τα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου. Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου είναι στηθάγχη, δύσπνοια και πόνος στο στήθος, στο αριστερό ώμο, πλάτη και αριστερό χέρι (3,4).

Το ΟΕΜ αποτελεί απειλητικό για τη ζωή γεγονός, καθώς αν δεν αποκατασταθεί άμεσα η αιματική ροή στο προσβεβλημένο μυοκάρδιο, η απώλεια της λειτουργικότητας του καρδιακού ιστού επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς σαν αντλία (3). Η αντιμετώπιση των ασθενών που προσβάλλονται από ΟΕΜ είναι από τις περιπτώσεις εκείνες όπου η παρέμβαση οφείλει να είναι έγκαιρη και άμεση (4). Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που προσβάλλονται από ΟΕΜ καταλήγουν την πρώτη ώρα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, πριν ακόμα προλάβουν να φτάσουν στο νοσοκομείο (3).

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο χωρίζονται στους μείζονες και στους ελάσσονες παράγοντες κινδύνου. Οι μείζονες παράγοντες κινδύνου είναι η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης,το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Οι ελάσσονες

παράγοντες κινδύνου είναι η παχυσαρκία, ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, η αθηρογόνος δίαιτα και η καθιστική ζωή (4).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης των αιμορραγικών επιπλοκών και η συσχέτισή τους με τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς άνω των ογδόντα ετών με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στον ορισμό του εμφράγματος μυοκαρδίου, την ταξινόμηση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, στην αντιμετώπιση των οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), την υπεροχή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής έναντι της θρομβόλυσης στην αντιμετώπιση τους, καθώς και τις περιεπεμβατικές επιπλοκές της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής και ειδικότερα τις αιμορραγικές και από το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (acute coronary syndromes ACS) αποδίδεται σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή επιβεβαίωση οξείας ισχαιμίας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα εμφράγματα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI), η ασταθής στηθάγχη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) είναι οι τρεις τύποι ACS. Ενώ μερικές από τις βασικές αρχές για την ταξινόμηση των ασθενών με ACS ως NSTEMI, ασταθής στηθάγχη ή STEMI είναι ιστορικές, η κλινική διαχείριση για καθένα από αυτά διαφέρει.

Ορισμός εμφράγματος μυοκαρδίου

Η κοινή ομάδα εργασίας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), το Αμερικανικό Καρδιολογικό Ινστιτούτο (ACCF), η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) και η Παγκόσμια Ομοσπονδία Υγείας (WHF) όρισαν το έμφραγμα μυοκαρδίου, είτε STEMI είτε NSTEMI ,ως την παρουσία οξείας βλάβης του μυοκαρδίου που ανιχνεύεται με μη φυσιολογικούς καρδιακούς βιοδείκτες στα πλαίσια αποδεδειγμένης οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου (1). Η κοινή ομάδα εργασίας βελτίωσε περαιτέρω τον ορισμό του εμφράγματος μυοκαρδίου αναπτύσσοντας μια κλινική ταξινόμηση σύμφωνα με την υποτιθέμενη ακριβέστερη αιτία της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Υπάρχουν τρεις τύποι οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ACS) : STEMI, NSTEMI και ασταθής στηθάγχη (unstable angina UA). Οι δύο πρώτοι χαρακτηρίζονται από μια τυπική άνοδο ή / και πτώση της τροπονίνης με τουλάχιστον μία τιμή> 99% του ανώτερου ορίου αναφοράς (upper reference limit URL) (2).

Η κοινή ομάδα εργασίας αναλύει τον ορισμό του εμφράγματος μυοκαρδίου αναπτύσσοντας μια κλινική ταξινόμηση σύμφωνα με την υποτιθέμενη υπεύθυνη αιτία της μυοκαρδιακής ισχαιμίας (3):

- <u>Τύπος 1:</u> Έμφραγμα μυοκαρδίου που προκαλείται από οξεία αθηροθρομβωτική στεφανιαία νόσο και συνήθως επιταχύνεται από διαταραχή της αθηροσκληρωτικής πλάκας (ρήξη ή διάβρωση).
- <u>Τύπος 2:</u> Έμφραγμα μυοκαρδίου συνεπεία μιας αναντιστοιχίας μεταξύ παροχής και ζήτησης οξυγόνου.

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει μια πληθώρα πιθανών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου του διαχωρισμού των στεφανιαίων αρτηριών, του αγγειόσπασμου, του εμβολισμού, της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, καθώς και της αύξησης της ζήτησης οξυγόνου με ή χωρίς υποκείμενη στεφανιαία νόσο.

- Τύπος 3 (έμφραγμα μυοκαρδίου που συχνά οδηγεί σε θάνατο όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμες τιμές βιοδείκτη): Ασθενείς με τυπική εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας / εμφράγματος, όπως οι υποτιθέμενες νέες ΗΚΓφικές μεταβολές της κοιλιακής μαρμαρυγής, ή μη αναμενόμενος θάνατος προτού ληφθούν δείγματα αίματος για βιοδείκτες ή πριν εμφανιστούν αυτοί στο αίμα.

- Ο τύπος 4α: Το έμφραγμα μυοκαρδίου που σχετίζεται με τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ορίζεται αυθαίρετα. Ο τύπος 4α απαιτεί αύξηση των τιμών καρδιακής τροπονίνης (cTn) μεγαλύτερη από το πενταπλάσιο του 99ου εκατοστημορίου του ανωτέρου ορίου αναφοράς (URL) σε ασθενείς με φυσιολογικές αρχικές τιμές. Σε ασθενείς με αυξημένη cTn προεπεμβατικά στους οποίους τα επίπεδα cTn είναι σταθερά (διακύμανση 20%) ή πτωτικά, η μετεπεμβατική cTn πρέπει να αυξηθεί> 20% της πενταπλάσιας τιμής του 99ου εκατοστημορίου της ανώτερης τιμής αναφοράς (URL). Επιπροσθέτως, θα πρέπει να υπάρχουν ενδείξεις νέας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, είτε ΗΚΓφικές, είτε απεικονιστικές, είτε από επιπλοκές σχετιζόμενες με τη διαδικασία που συνδέονται με μειωμένη ροή αίματος στεφανιαίας, όπως διαχωρισμός στεφανιαίων αγγείων, απόφραξη μιας κύριας επικαρδιακής αρτηρίας ή απόφραξη /θρόμβωση ενός πλευρικού κλάδου , διαταραχή της παράπλευρης κυκλοφορίας, βραδεία ροή ή απουσία ροής, ή περιφερικός εμβολισμός αγγείου.

- Τύπος 4b: Μία υποκατηγορία εμφράγματος μυοκαρδίου σχετιζόμενη με τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention PCI) είναι η θρόμβωση stent. Αυτό τεκμηριώνεται είτε αγγειογραφικά είτε νεκροτομικά χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον τύπο 1 εμφράγματος μυοκαρδίου (myocardial infarction MI).

- Τύπος 5: Το έμφραγμα μυοκαρδίου που σχετίζεται με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) ορίζεται ως αύξηση των τιμών cTn> 10 φορές του 99ου εκατοστημορίου του ανώτερου σημείου αναφοράς (URL) σε ασθενείς με φυσιολογικές αρχικές τιμές cTn. Σε ασθενείς με αυξημένη cTn προ της διαδικασίας, στους οποίους τα επίπεδα cTn είναι σταθερά (20% διακύμανση) ή πτωτικά, η cTn μετά τη διαδικασία πρέπει να αυξηθεί > 20%. Ωστόσο, η απόλυτη μετεπεμβατική τιμή πρέπει να είναι> 10 φορές μεγαλύτερη του 99ου εκατοστημορίου της ανώτερης τιμής αναφοράς (URL). Επιπλέον, απαιτείται ένα από τα ακόλουθα στοιχεία:
    - Ανάπτυξη νέων παθολογικών κυμάτων Q.
    - Αγγειογραφική τεκμηρίωση νέας απόφραξης μοσχεύματος ή νέα απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας.
    - Απεικονιστική ένδειξη νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νέας τμηματικής διαταραχής κίνησης τοιχώματος ισχαιμικού τύπου.

Ασταθής στηθάγχη

Η ασταθής στηθάγχη (UA) θεωρείται ότι υπάρχει σε ασθενείς με συμπτώματα ισχαιμίας που υποδηλώνουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) χωρίς άνοδο των βιοδεικτών, με ή χωρίς αλλαγές στο ΗΚΓ ενδεικτικές ισχαιμίας (4)

Τόσο η ασταθής στηθάγχη (UA) όσο και το NSTEMI συχνά δεν διακρίνονται κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές του τμήματος ST και / ή της κυματομορφής T είναι συχνά σταθερές στο NSTEMI, ενώ, εάν εμφανιστούν στην UA, είναι συνήθως παροδικές. Ανεξάρτητα από την κατηγορία, οι δυναμικές αλλαγές του τμήματος ST ορίζουν μια ομάδα υψηλότερου κινδύνου (5).

Ο όρος ασταθής στηθάγχη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας το 1970 (6, 7) και κατηγοριοποίησε μία ομάδα ασθενών με κλινικές εκδηλώσεις ενδιάμεσης βαρύτητας μεταξύ της σταθερής στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έκτοτε υιοθετήθηκε μία ταξινόμηση η οποία συμπεριέλαβε την ύπαρξη μίας σειράς συμπτωμάτων στην κατηγορία της ασταθούς στηθάγχης, όπως πόνος στην ηρεμία, ο πόνος προσφάτου ενάρξεως ή τα αυξανόμενης σοβαρότητας επεισόδια πόνου. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Ορισμός ασταθούς στηθάγχης με βάση την κλινική της εκδήλωση

Κλινική εκδήλωση ασταθούς στηθάγχης
1.Πόνος Ηρεμίας
Παρατεταμένης διάρκειας (>20 λεπτά) στηθάγχη ηρεμίας
2.Στηθάγχη προσφάτου ενάρξεως
Στηθάγχη προσφάτου ενάρξεως τουλάχιστον CCS III
3.Αυξανόμενης έντασης στηθάγχη
Στηθάγχη αυξανόμενης έντασης, συχνότητας, διάρκειας, ή οποία εμφανίζει μικρότερο
ουδό έκλυσης (τουλάχιστον αύξηση ενός σταδίου κατά CCS * τουλάχιστον μέχρι τη
βαρύτητα CCS III)

*CCS, Canadian Cardiovascular Society

Ο Braunwald (8) πρότεινε μία πιο αναλυτική ταξινόμηση της ασταθούς στηθάγχης, η οποία αναθεωρήθηκε εκ νέου το 2000 (9) (Πίνακας 2), η οποία συμπεριέλαβε εκτός από τις κλινικές εκδηλώσεις, συνθήκες οι οποίες μπορεί να προκαλούν την έκλυση συμπτωμάτων, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές και την ένταση της αντιστηθαγχικής αγωγής.

Σε αντίθεση, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου διακρίνεται σε STEMI και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) και, σε παλαιότερη ταξινόμηση, ανάλογα με την εξέλιξή του σε Q και non-Q έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση της ασταθούς στηθάγχης κατά Braunwald
Σοβαρότητα
I Συμπτώματα με την άσκηση
II Συμπτώματα στην ηρεμία : Υποξία φάση (3 ημέρες - 1μήνα)
III Συμπτώματα στην ηρεμία : Οξεία φάση (48 ώρες)
Έκλυση
A Πρωτοπαθής
B Δευτεροπαθής
C Μετεμφραγματική
Παρουσία συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
1.Χωρίς αντιστηθαγχική αγωγή
2.Συνήθης αντιστηθαγχική αγωγή
3.Μέγιστη αντιστηθαγχική αγωγή

STEMI

Οι σχετικές συχνότητες των STEMI και NSTEMI μειώνονται και αυξάνονται, αντίστοιχα (10,11). Στις Ευρωπαϊκές χώρες, η επίπτωση του STEMI κυμαίνεται από 43 έως 144 ανά 100 000 πληθυσμού ετησίως (12). Ως STEMI ορίζονται οι ακόλουθες περιπτώσεις: νεοεμφανιζόμενες εμμένουσες ανασπάσεις του ST διαστήματος σε δύο τουλάχιστον συνεχόμενες απαγωγές ≥2.5 mm στους άνδρες <40 ετών, ≥2 mm στους άνδρες >40 ετών, ή ≥1.5 mm στις γυναίκες στις απαγωγές V2-V3 και / ή>1mm στις υπόλοιπες απαγωγές [επί απουσίας υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LV) ή αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB)] (13). Σε ασθενείς με κατώτερο MI, συνιστάται η καταγραφή των δεξιών προκάρδιων απαγωγών (V3R και V4R) προς αναζήτηση ανάσπασης του ST διαστήματος, για τον εντοπισμό συνυπάρχοντος εμφράγματος της δεξιάς κοιλίας (RV) (13). Ομοίως, η κατάσπαση του ST διαστήματος στις απαγωγές V1-V3 υποδηλώνει ισχαιμία του μυοκαρδίου, ειδικά όταν το τελικό κύμα T είναι θετικό (ισοδύναμο ανάσπασης του ST διαστήματος) και επιβεβαιώνεται με την ταυτόχρονη ανάσπαση του ST διαστήματος ≥0.5 mm στις απαγωγές V7-V9 , που πρέπει να θεωρείται ως μέσο για τον εντοπισμό του αληθώς οπισθίου εμφράγματος μυοκαρδίου (13). Οι ασθενείς με κλινική υποψία συνεχιζόμενης ισχαιμίας μυοκαρδίου και αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά ανάλογο τρόπο με τους ασθενείς με STEMI, ανεξάρτητα από το εάν το LBBB είναι ήδη γνωστό (14). Οι ασθενείς με STEMI έχουν ολική ή επαπειλούμενη απόφραξη ενός μείζονος επικάρδιου αγγειακού στελέχους, κατά κανόνα σαν αποτέλεσμα του σχηματισμού ενδοστεφανιαίου αποφρακτικού θρόμβου και συνεπώς μεγάλη μάζα μυοκαρδίου σε κίνδυνο και απαιτούν επείγουσα επαναιμάτωση.

STEMI: Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΚΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Δύο διαπιστώσεις έχουν καθορίσει την σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του STEMI. Πρώτον είναι πλέον σαφές ότι ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός του STEMI είναι η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας με το σχηματισμό θρόμβου ως επακόλουθο αυτής (15). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την έναρξη ενός κύματος νέκρωσης, που επεκτείνεται από το ενδοκάρδιο προς το επικάρδιο, με το χρόνο μέχρι την επίτευξη επαναιμάτωσης να δρα καταλυτικά στο τελικό μέγεθος και στην έκταση της νέκρωσης (16,17).

Η διαφορά στη νέκρωση η οποία παρατηρείται στο STEMI όταν αυτό συγκρίνεται με το υπενδοκάρδιο έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχει να κάνει με το γεγονός ότι αυτή καταλαμβάνει όλο το πάχος τοιχώματος του μυοκαρδίου (σε αντίθεση με τη νέκρωση που παρατηρείται στο υπενδοκάρδιο έμφραγμα και αφορά σε νέκρωση του υπενδοκάρδιου τμήματος του τοιχώματος). Αυτό ηλεκτροκαρδιογραφικά εκδηλώνεται με την εμφάνιση ανάσπασης του ST διαστήματος ή/και κυμάτων Q στην εξέλιξή του. Η αποκατάσταση της βατότητας της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας (infarct-related artery IRA) θεωρήθηκε ότι σχετίζεται άμεσα με την επιβίωση.

Αν και αρκετά ζωικά μοντέλα είχαν επιβεβαιώσει την ανωτέρω συσχέτιση (16,17), ωστόσο ήταν η μελέτη GUSTO I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) (18) στη δεκαετία του 1990, η οποία και εγκαθίδρυσε με αρκετά πειστικό τρόπο την θεωρία της ανοικτής αρτηρίας. Μέχρι τότε η θεωρία της ανοιχτής αρτηρίας ήταν υπό αμφισβήτηση δεδομένου ότι μεγάλες μελέτες θρομβόλυσης (19,20) όπως η GISSI 2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) (21) και η ISIS 3 (Third International Study of Infarct Survival) (22) παρόλο που έδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά ανοικτής αρτηρίας όταν ο ιστικός, ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (rt-PA) συγκρίθηκε με την στρεπτοκινάση, δεν κατέδειξαν υπεροχή στην επιβίωση. Αυτό έδωσε λαβές για ερμηνείες ότι θα μπορούσαν τα θρομβολυτικά φάρμακα να βελτιώνουν την επιβίωση με ανεξάρτητο από την επίτευξη ανοικτού αγγείου τρόπο (παράλληλες πλειοτροπικές δράσεις).

Η μελέτη GUSTO I σχεδιάστηκε ώστε να συμπεριλάβει τέσσερα θρομβολυτικά σχήματα. Στρεπτοκινάση σε συγχορήγηση με ενδοφλέβια ηπαρίνη έναντι στρεπτοκινάσης σε συγχορήγηση με υποδόρια ηπαρίνη, έναντι χορήγησης

rt-PA με δόση φόρτισης (front loaded) σε συνδυασμό με ηπαρίνη ενδοφλεβίως και τέλος έναντι συνδυασμού στρεπτοκινάσης με rt-PA με ηπαρίνη. Η διαφορά με τις προηγούμενες μελέτες ήταν η χρησιμοποίηση του rt-PA με δόση ταχείας φόρτισης 30 λεπτών. Επιπλέον μια υποομάδα των ασθενών της μελέτης εκτιμήθηκε αγγειογραφικά (23) με την χρήση της κλίμακας ταχύτητας πλήρωσης του στεφανιαίου αγγείου (TIMI-flow grade). Με βάση την βαθμονόμηση κατά TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), ροή αίματος 0 και 1 ισοδυναμεί με πλήρη απόφραξη, ενώ 2 με μερική βατότητα (αργή περιφερική αρτηριακή πλήρωση) και 3 με πλήρη βατότητα (ταχεία πλήρωση) της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας . Παρόλο που με τη χρήση του rt-PA επιτεύχθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά ροής TIMI 3 στα 90 λεπτά από τη χορήγηση του φαρμάκου όχι όμως και στα 180 λεπτά σε σύγκριση με τη στρεπτοκινάση, η επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη με τη χορήγηση του rt-PA . Η κατωτερότητα της στρεπτοκινάσης στην επιβίωση, παρά τα υψηλά ποσοστά βατότητας της εμφραγματικής αρτηρίας, άρχισε να καθιστά ξεκάθαρη την άμεση σχέση, της ταχύτερης επίτευξης ανοικτής αρτηρίας, με την καλύτερη επιβίωση στο STEMI.

Πέρα από την έγκαιρη επίτευξη ροής TIMI 3 σημαντικό ρόλο στην βελτίωση της επιβίωσης διαδραματίζει επιπρόσθετα η διατήρηση της βατότητας της σχετιζόμενης με το έμφραγμα επικάρδιας στεφανιαίας αρτηρίας ή αντίστροφα η αποφυγή της επαναπόφραξης της (24). Στους 20 ασθενείς της μελέτης GUSTO I οι οποίοι και υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία μετά από τη θρομβόλυση, αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με βατή αρτηρία τη στιγμή του καθετηριασμού τους εμφάνισαν καλύτερη επιβίωση τόσο στις 30 ημέρες όσο και στον ένα χρόνο (3,3% έναντι 8,5 % σε ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν συντηρητικά και 2,5% έναντι 8,5 % στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης), ενώ το πλεονέκτημα αυτό φαίνεται πως τους ακολουθούσε ως και 2 έτη μετά από το έμφραγμα ανεξάρτητα από το χορηγηθέντα θρομβολυτικό παράγοντα (25).

Παρόμοια ήταν και τα συγκριτικά αποτελέσματα όσον αφορά τη διατήρηση του κλάσματος εξώθησης. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας οξέως, οι τμηματικές διαταραχές κινητικότητας και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, όλα φαίνεται να σχετίζονταν τόσο με την ταχύτητα επίτευξης ανοικτής αρτηρίας, όσο και με την επιτευχθείσα κατά TIMI ροή του ενόχου επικαρδιακού αγγείου (26). Έχει σημασία να τονισθεί ότι οι ασθενείς με ροή TIMI 2 είχαν σαφώς χειρότερη πρόγνωση συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με ροή TIMI 3 (26), αν και ένα

μεγάλο ποσοστό των ασθενών με TIMI 2 ροή στα 90 λεπτά, εμφάνισαν ροή TIMI 3 στις ημέρες 5-7 μετά το οξύ γεγονός. Επίσης πρέπει να τονισθεί ότι κατά την οξεία φάση του εμφράγματος, η ροή ήταν βραδύτερη ακόμη και στα μη ένοχα αγγεία και ότι η ταχεία διάνοιξη του ενόχου αγγείου είχε σαν αποτέλεσμα την αποκατάσταση της φυσιολογικής ροής και στα υπόλοιπα αγγεία, με αποτέλεσμα καλύτερη συνολική συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Σημαντικό είναι να σημειωθεί το γεγονός ότι τα οφέλη της θρομβόλυσης φαίνεται να ελαττώνονται, αν όχι να εκμηδενίζονται από την επαναπόφραξη του ενόχου αγγείου (27). Αυτή μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως σε σπασμό του στεφανιαίου αγγείου, σε συσσώρευση των διηγερμένων από την θρομβόλυση αιμοπεταλίων, στη δράση της θρομβίνης που είναι δεσμευμένη στην επιφάνεια του θρόμβου, στη θρομβογένεια του θρόμβου καθαυτού που δεν έχει λυθεί πλήρως από το φάρμακο και στην παρουσία σημαντικά αιμοδυναμικής στένωσης με αυξημένο shear stress του αγγείου (28-31).

Στην αγγειογραφική υπομελέτη της GUSTO I που αναφέρθηκε προηγουμένως η θνητότητα στις 30 ημέρες σε ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη επαναπόφραξη του ενόχου αγγείου ήταν 12% συγκρινόμενη με 1% των ασθενών με ανοικτό αγγείο (23). Δεν είναι όμως μόνο η επίτευξη βατού επικαρδίου αγγείου μετά τη θρομβόλυση που καθορίζει τη έκβαση των ασθενών αυτών. Η επίτευξη μυοκαρδιακής αιμάτωσης φαίνεται να μη σχετίζεται πάντα με την επίτευξη βατού επικαρδίου αγγείου (32-36) και έχει περιγραφεί σαν φαινομένο μη-επαναροής (no-reflow).Το φαινόμενο αυτό της μη-επαναροής παρά την βατότητα της επικαρδιακής αρτηρίας έχει πολλαπλές αιτιολογίες (37-40) που περιλαμβάνουν την εκτεταμένη κυτταρική νέκρωση και βλάβη της μικροκυκλοφορίας, τον περιφερικό εμβολισμό θρομβωτικού υλικού, το οίδημα και την ενσφήνωση έμμορφων συστατικών του αίματος στα μικρά αγγεία καθώς και στον τραυματισμό από την επαναιμάτωση (reperfusion injury).

Για την ανίχνευση της επίτευξης ιστικής αιμάτωσης αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί ως δείκτης η υποχώρηση της ανάσπασης του διαστήματος ST (41, 42) στο ΗΚΓ σε συνδυασμό με την καμπύλη απελευθέρωσης των μυοκαρδιακών δεικτών νέκρωσης (43, 44). Άλλες τεχνικές αποτελούν η ένταση της μυοκαρδιακής απεικόνισης από το σκιαγραφικό υλικό στην στεφανιογραφία (myocardial blushing), η χρήση μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς, η υπερηχογραφία αντίθεσης, το ιστικό Doppler και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-PET (Positron Emission

Tomography, PET) (35) (45-49). Αντιθέτως, οι μελέτες χορήγησης εξωνοσοκομειακής θρομβόλυσης ανέδειξαν για άλλη μία φορά τη σημασία της όσο το δυνατόν ταχύτερης χορήγησης θρομβολυτικών σκευασμάτων από τη στιγμή της έναρξης των συμπτωμάτων, με στόχο την κατά το δυνατόν ταχύτερη επίτευξη βατού επικαρδίου αγγείου (50-56). Όσον αφορά την πρωτογενή αγγειοπλαστική, δηλ. την μηχανική διάνοιξη του αποφραχθέντος αγγείου σε STEMI χωρίς προηγηθείσα θρομβόλυση, φαίνεται ότι αυτή προσφέρει σημαντική μείωση της θνητότητας σε σχέση με τη θρομβόλυση (4,4% . έναντι 6,5%) μείωση η οποία παραμένει ακόμη και σε ασθενείς οι οποίοι προσέρχονται σε κέντρο όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα πρωτογενούς αγγειοπλαστικής και πρέπει να διακομισθούν σε κέντρο πρωτογενούς αγγειοπλαστικής (57).

Ο χρόνος παίζει και στην περίπτωση της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής μεγάλο ρόλο. Φαίνεται ότι το πλεονέκτημα είναι ξεκάθαρο εντός των 2 πρώτων ωρών από την εκδήλωση των συμπτωμάτων, πλεονέκτημα το οποίο εξασθενεί σταδιακά όσο απομακρυνόμαστε από το όριο των 2 ωρών (58-60). Ωστόσο το όφελος της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής έναντι της θρομβόλυσης φαίνεται να διατηρεί την ισχύ της και μάλλον να υπερτερεί σαφέστερα ακόμη και σε καθυστερημένη προσέλευση του ασθενούς, π.χ. μετά και από 4-12 ώρες από την έναρξη του STEMI. Στις μελέτες της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής αναδείχθηκε το γεγονός ότι το 10-20 % των ασθενών κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού τους εμφάνιζαν βατό ένοχο αγγείο. (61-64).

Η αυτόματη επαναιμάτωση πριν την αγγειοπλαστική φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα με προγνωστική σημασία. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στη σκέψη ότι η χορήγηση θρομβόλυσης στο μεσοδιάστημα μεταφοράς του ασθενούς για πρωτογενή αγγειοπλαστική ίσως είναι μία ελκυστική λύση (δηλ. η διευκολυνόμενη -facilitated- αγγειοπλαστική). Ωστόσο, οι αρχικές μελέτες έδειχναν ότι αυτή η προσέγγιση έχει αυξημένο ποσοστό επιπλοκών αυξάνοντας την πιθανότητα οξείας απόφραξης του αγγείου, επανεμφράγματος ή θανάτου (65-70).

Περιορισμοί θρομβόλυσης

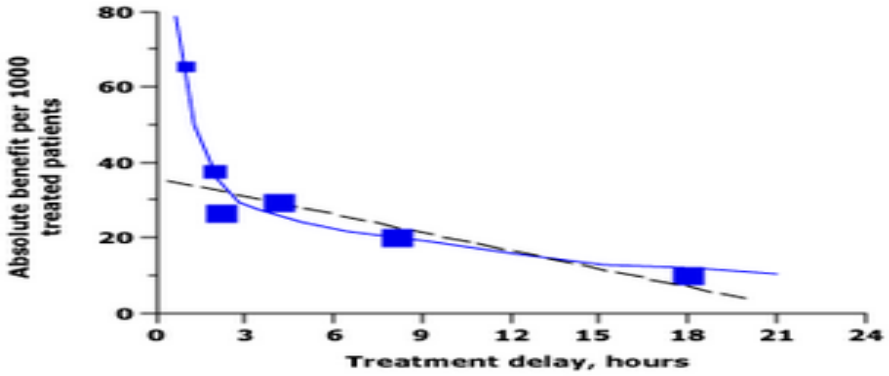
Δεδομένου του κυρίαρχου ρόλου του θρόμβου στη γένεση της οξείας στεφανιαίας απόφραξης, η εισαγωγή της ινωδολυτικής θεραπείας ήταν σημαντική πρόοδος στη θεραπεία του οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος με ανάσπαση ST

(STEMI). Η καθαρή επίδραση στις κύριες μελέτες της θρομβόλυσης, ήταν μια μείωση κατά 30% στη βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα 7 έως 10%.

Παρά τα σαφή οφέλη της θρομβολυτικής θεραπείας σε σύγκριση με τη μη επαναιμάτωση και την ευκολία χρήσης της, υπάρχουν ζητήματα τόσο αποτελεσματικότητας όσο και ασφάλειας που περιορίζουν τη χρήση της. Οι ακόλουθοι περιορισμοί της έδωσαν ώθηση για τη διάδοση της πρωτογενούς διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI).

Το όφελος της ινωδόλυσης είναι μεγαλύτερο όταν η θεραπεία χορηγείται εντός των πρώτων τεσσάρων ωρών μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα εντός των πρώτων 70 λεπτών, καθώς η αντίσταση του ινώδους στην ινωδόλυση εξαρτάται από το χρόνο (σχήμα 1) (71,72) . Οποιαδήποτε μεγαλύτερη καθυστέρηση μειώνει την ποσότητα της διάσωσης του μυοκαρδίου και του λειτουργικού οφέλους. Το απόλυτο όφελος θνησιμότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στις πέντε εβδομάδες είναι περίπου 3% για εκείνους που παρουσιάζονται μέσα σε έξι ώρες από την εμφάνιση συμπτωμάτων, 2% για εκείνους που παρουσιάζονται μέσα σε 7 έως 12 ώρες και ένα μη σημαντικό 1% για εκείνους που παρουσιάζονται μέσα σε 13 έως 18 ώρες (73). Δυστυχώς, πολλοί ασθενείς εμφανίζονται στο νοσοκομείο περισσότερο από έξι ώρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Time to thrombolysis and 35-day mortality

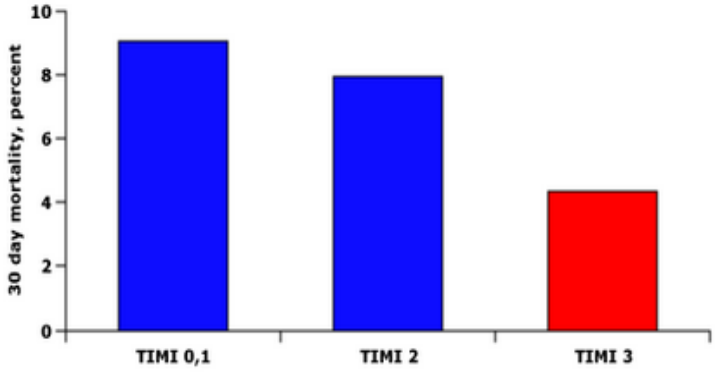


The importance of time to thrombolysis in acute myocardial infarction and the absolute reduction in 35-day mortality in a meta-analysis of over 50,000 patients. The benefit from thrombolytic therapy is greatest when it is administered within two hours of symptom onset. The survival benefit is progressively reduced as the delay in therapy increases; after two hours, the benefit from thrombolytic therapy fits a linear function (black line) in which the benefit falls by approximately 1.6 lives per 1000 patients per hour of treatment delay.

Data from Boersma E, Maas ACP, Simoon ML. Lancet 1996; 348:771.

Παρόλο που αποκαθίσταται η βατότητα - οριζόμενη ως ορθόδρομη ροή μέσω του σημείου της απόφραξης - σε ποσοστό έως και 87% των αρτηριών που σχετίζονται με το έμφραγμα, η φυσιολογικοποίηση της ροής αίματος (όπως εκτιμάται με τον βαθμό ροής TIMI) συμβαίνει μόνο σε 50 έως 60% (74-76). Τα κλινικά οφέλη της ινωδολυτικής θεραπείας συσχετίζονται μόνο με την αποκατάσταση της φυσιολογικής ροής (βαθμός 3) TIMI (σχήμα 2 και σχήμα 3) (77-81). Αντίθετα, η ροή TIMI βαθμού 3 επιτυγχάνεται σε 93 έως 96% των ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI (82,83). Η επίτευξη της ροής TIMI 3 είναι πολύ συχνότερη με την πρωτογενή PCI: 93 έως 96% στις δοκιμές PAMI και CADILLAC σε περισσότερους από 5400 ασθενείς (82,83).

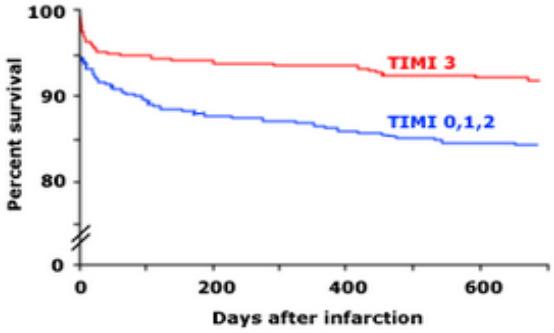
Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade 3 coronary flow is associated with improved survival after thrombolysis



In the Global Utilization of t-PA and Streptokinase for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial, the 30-day mortality rate after thrombolysis for acute ST elevation myocardial infarction varied with the degree of vessel patency achieved. The mortality was lowest (4.3 percent) in patients with TIMI grade 3 (normal) flow in the infarct-related artery at 90 minutes. Partial restoration of flow (TIMI grade 2) did not improve outcomes compared with no or faint flow (TIMI grade 0 or 1).

Data from The GUSTO Investigators. N Engl J Med 1993; 329:673.

Survival after thrombolytic therapy is better with TIMI grade 3 flow



Among all patients with acute ST elevation myocardial infarction entered into the GUSTO-I trial, those with TIMI grade 3 (normal) flow in the infarct-related artery at 90 minutes after thrombolytic therapy had a significantly higher rate of two-year survival than patients with TIMI grades 0, 1, or 2. Partial restoration of flow (TIMI grade 2) did not improve outcomes compared to no or or faint flow (TIMI grade 0 or 1). A similar relationship was seen when the analysis was limited to patients who were alive at 30 days after the infarction (not shown).

Data from Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, et al, for the GUSTO-I Angiography Investigators. Circulation 1998; 97:1549.

Μετά από διαφαινόμενη επιτυχή θρομβόλυση, ενδείξεις πρώιμης επανεμφάνισης ισχαιμίας (επανεμφάνιση στηθάγχης ή δυναμικές αλλαγές ST διαστήματος) έχουν παρατηρηθεί στο 20-30% των ασθενών (84,85), με αληθή επανέμφραξη στεφανιαίου αγγείου μετά από θρομβόλυση 5 έως 15% (75,86,87) και επανέμφραγμα σε 3 έως 5 τοις εκατό (88-90). Το επανέμφραγμα συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά ενδονοσοκομειακής, βραχυπρόθεσμης και μακροχρόνιας θνησιμότητας (88,89). Η προτιμώμενη θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η PCI (89).

Οι μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται σε ποσοστό 2 έως 3%. Η πιο σοβαρή είναι η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 1% συνολικά (73,91,92), 1,4% των ενηλίκων μεγαλύτερης ηλικίας (93) και πάνω από 4% σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (πίνακας 3).

Πίνακας 3

Cooperative cardiovascular project risk model for intracranial hemorrhage with thrombolytic therapy

Risk Factors*	
Age ≥75 years	
Black race	
Female sex	
Prior history of stroke	
Systolic blood pressure ≥160 mmHg	
Weight ≤65 kg for women or ≤80 kg for men	
INR >4 or PT >24¶	
Use of alteplase (versus other thrombolytic agent)	
Risk score	**Rate of intracranial hemorrhage, percent**
0 or 1	0.69
2	1.02
3	1.63
4	2.49
≥5	4.11

* Each risk factor is worth 1 point if present, 0 points if absent. Points are added to determine the risk score.
¶ INR: international normalized ratio; PT: prothrombin time.

Αρκετοί, 20 έως 30% των ασθενών που παρουσιάζονται με STEMI, ιδιαίτερα οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς, δεν είναι υποψήφιοι για ινωδολυτική θεραπεία εξαιτίας αντενδείξεων όπως η ενεργή εσωτερική αιμορραγία, πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο ή υπέρταση (94).

Η αποτελεσματικότητα της ινωδολυτικής θεραπείας δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με καρδιογενές σοκ (εκτός εάν η πίεση της στεφανιαίας αιμάτωσης αυξάνεται με μια ενδοαορτική αντλία [IABP]) ή σε εκείνους με προηγούμενη αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).

Η ινωδολυτική θεραπεία δεν συνεπάγεται αναγκαστικά τη διενέργεια πρώιμης στεφανογραφίας, τα ευρήματα της οποίας μπορεί να αλλάξουν τη θεραπεία. Σε μία υπομελέτη της μελέτης PAMI, το 10% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία θεωρήθηκαν ακατάλληλοι υποψήφιοι για PCI, λόγω της έλλειψης υπολειμματικής στένωσης στο 50% των περιπτώσεων που αντανακλούσε την αυτόματη λύση του θρόμβου (95). Άλλοι ασθενείς έχουν ευρήματα, όπως σοβαρή στεφανιαία νόσο με τρία αγγεία ή νόσο στελέχους ή ανατομικά χαρακτηριστικά δυσμενή για την PCI, που οδηγούν σε μια σύσταση για χειρουργική επαναγγείωση.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Οι πρώτες μελέτες που συνέκριναν την πρωτογενή αγγειοπλαστική με μπαλόνι έναντι της ινωδόλυσης έδειξαν σημαντική μείωση της θνησιμότητας με την πρώτη (95,96). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες έχουν περιορισμένη χρησιμότητα στην τρέχουσα πρακτική για τους ακόλουθους λόγους: α) η εμφύτευση stent πραγματοποιείται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, β) οι νεότεροι ινωδολυτικοί παράγοντες δεν χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές από τις μελέτες αυτές και γ) τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά πρωτόκολλα διέφεραν σημαντικά από τη σύγχρονη πρακτική.

Οι περισσότερες από τις σημαντικές μελέτες περιελήφθησαν σε μία μετα-ανάλυση του 1997, η οποία περιελάμβανε 2606 ασθενείς τυχαίως αναμεμιγμένους σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή ινωδόλυση (97). Η πρωτογενής αγγειοπλαστική σχετιζόταν με τα ακόλουθα οφέλη:

Μια σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα σε 30 ημέρες ή λιγότερο (4,4 έναντι 6,5%, odds ratio 0,66, 95% CI 0,46-0,94). το αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο μεταξύ των διαφορετικών ινωδολυτικών παραγόντων που χρησιμοποιήθηκαν.

Σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό θανάτου ή μη θανατηφόρου επανεμφράγματος (7,2 έναντι 11,9%, odds ratio 0,58, 95% CI 0,44-0,76).

Χαμηλότερο ποσοστό συνολικού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,7 έναντι 2,0%) και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,1 έναντι 1,1%).

Η μελέτη Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI), η οποία δημοσιεύθηκε μετά από τη μετα-ανάλυση, τυχαιοποίησε 395 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με STEMI εντός 12 ωρών από την εμφάνιση συμπτωμάτων, σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή 100 mg ενδοφλέβιου ανασυνδυασμένου ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (αλτεπλάση) (95). Τα οφέλη ήταν παρόμοια με εκείνα της μετα-ανάλυσης, στο σκέλος της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με μπαλόνι (95,98,99). Μια σημαντική παρατήρηση στη μελέτη PAMI ήταν ότι οι υψηλού κινδύνου ομάδες (ηλικία> 70 ετών, πρόσθιο MI, καρδιακή συχνότητα> 100/min κατά την εισαγωγή) αποκόμισαν το μεγαλύτερο όφελος.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με μπαλόνι στο οξύ STEMI περιορίζεται από τους κινδύνους της πρώιμης επανέμφραξης και της καθυστερημένης επαναστένωσης, γεγονός που εξηγεί το σκεπτικό της ευρείας χρήσης των ενδοστεφανιαίων stents. Οι αρχικές μη τυχαιοποιημένες μελέτες που

υποδήλωναν ότι η πρωτογενής αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent ήταν αποτελεσματικότερη από την πρωτογενή αγγειοπλαστική με μπαλόνι (PTCA) (100-102) ακολουθήθηκαν από τυχαιοποιημένες μελέτες (83,103-105). Οι επακόλουθες τυχαιοποιημένες μελέτες, συμπεριλαμβανομένου της Stent PAMI και της CADILLAC, επιβεβαίωσαν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του stent σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική με μπαλόνι για τους ασθενείς με STEMI (83,103).

Μια μετα-ανάλυση του 2005 αξιολόγησε εννέα τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικά 4433 ασθενείς (106). Η αγγειοπλαστική με stent (κυρίως με γυμνά μεταλλικά stents), σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική με μπαλόνι, συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στην επανεμφάνιση (odds ratio [OR] 0.52, 95% CI 0.31-0.87 στις 30 ημέρες και OR 0.67, 95% CI 0.45-0.98 σε ένα έτος) και την επαναγγείωση του αγγείου στόχου (OR 0.45, 95% CI 0.34-0.60 στις 30 ημέρες και OR 0.47, 95% CI 0.38-0.57 σε ένα έτος). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα (OR 1.06 σε ένα έτος).

Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες (DANAMI-2, PRAGUE-2, AIR PAMI, STAT, STOPAMI-1 και STOPAMI-2) έχουν αποδείξει καλύτερο αποτέλεσμα με πρωτογενή PCI με stent σε σύγκριση με ινωδόλυση (107-115). Στις δύο μεγαλύτερες μελέτες, DANAMI-2 και PRAGUE-2, οι περισσότεροι από τους ασθενείς παρουσιάστηκαν σε νοσοκομεία χωρίς δυνατότητα PCI. Σε αυτές τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν γυμνά μεταλλικά stents.

Η μελέτη DANAMI-2 τυχαιοποίησε 1572 ασθενείς σε χορήγηση αλτεπλάσης ή σε πρωτογενή PCI με stent (93% με stent) (107). Η πλειοψηφία των ασθενών αξιολογήθηκε αρχικά στα νοσοκομεία παραπομπής και, στη συνέχεια, μεταφέρθηκε σε κέντρο PCI εάν τυχαιοποιήθηκαν σε πρωτογενή PCI. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη περιελάμβαναν το STEMI, τη διάρκεια των συμπτωμάτων λιγότερο από 12 ώρες (μέσος χρόνος 105 λεπτά) και την ικανότητα ολοκλήρωσης της μεταφοράς σε κέντρο PCI εντός τριών ωρών από την τυχαιοποίηση. Για τους ασθενείς που συμμετείχαν σε κέντρα παραπομπής, ο μέσος χρόνος μεταξύ τυχαιοποίησης και άφιξης στο εργαστήριο καθετηριασμού ήταν 67 λεπτά, ενώ το 96% έφτασε μέσα σε 120 λεπτά.

Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω της σημαντικής μείωσης του πρωτεύοντος τελικού σημείου θνησιμότητας, επανεμφράγματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε 30 ημέρες με πρωτογενή PCI (8,0 έναντι 13,7%). Το όφελος θνησιμότητας παρατηρήθηκε μόνο στην υποομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου με

βαθμολογία κινδύνου TIMI ≥5 κατά την παρουσίαση (108). Το όφελος παρέμεινε σημαντικό στα τρία χρόνια (19,5 έναντι 25,2%) και οφειλόταν κυρίως σε μικρότερο κλινικά επανέμφραγμα (8,9 έναντι 12,3%) (109). Στη μέση παρακολούθηση των 7,8 ετών, το συνδυασμένο τελικό σημείο θανάτου ή επανεμφράγματος ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα πρωτογενούς PCI (34,8 έναντι 41,3%), γεγονός που οφειλόταν σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επανεμφράγματος (11,7 έναντι 18,5%) (116).

Η μελέτη PRAGUE-2 τυχαιοποίησε 850 ασθενείς με STEMI που είχαν συμπτώματα για λιγότερο από 12 ώρες σε άμεση ινωδόλυση με στρεπτοκινάση στο περιφερειακό νοσοκομείο ή σε κέντρο PCI (110). Η πρωτογενής αγγειοπλαστική συσχετίστηκε με μια μη σημαντική τάση προς χαμηλότερη θνησιμότητα σε 30 ημέρες (6,8 έναντι 10,0% με ινωδόλυση). Σε πέντε χρόνια, η συνολική επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, επανέμφραγμα, εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση) ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα πρωτογενούς PCI (40 έναντι 50%), καθοδηγούμενη κυρίως από χαμηλότερο ποσοστό επανεμφράγματος (111).

ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ

Η βελτίωση των συσκευών, η χρήση των stents και η επιθετική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχουν μειώσει σημαντικά την επίπτωση των μείζονων επιπλοκών της αγγειοπλαστικής τα τελευταία 15-20 έτη. Για παράδειγμα η ανάγκη για επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), έχει μειωθεί από 1.5% το 1992 σε 0.14% το 2000 (117).

Ένας μεγάλος αριθμός πολυπαραγοντικών μοντέλων εκτίμησης κινδύνου έχουν δημιουργηθεί προκειμένου να εκτιμήσουν την ενδονοσοκομειακή θνητότητα και τις μείζονες επιπλοκές μετά απο αγγειοπλαστική (118-130) (πίνακας 4). Τέτοια μοντέλα έχουν αξιολογηθεί σε μεμονωμένα κέντρα που έχουν δημιουργηθεί και κάποια στηρίζονται σε επεμβάσεις που διενεργήθηκαν μόνο με τη χρήση μπαλονιού.

Πίνακας 4

Procedure-related complications in patients without ST-elevation myocardial infarction

	PCI patients without STEMI (n = 787,980)	Diagnostic catheterization only patients without STEMI (n = 1,091,557)
Complications (%)		
Any adverse event	4.53	1.35
Cardiogenic shock	0.47	0.24
Heart failure	0.59	0.38
Pericardial tamponade	0.07	0.03
CVA/stroke	0.17	0.17
Percent of total strokes that were hemorrhagic	15.6	9.16
New requirement for dialysis	0.19	0.14
In-hospital mortality		
Non-risk-adjusted	0.65	0.72
Non-risk-adjusted excluding CABG patients	0.62	0.60
CABG performed during admission	0.81	7.47
CABG status		
Salvage/emergency	0.01/0.17	0.01/0.27
Urgent/elective	0.47/0.16	5.27/1.92
CABG indication		
PCI failure without clinical deterioration	0.26	
PCI complication	0.14	
Bleeding complications (%)		
Any bleeding event within 72 hours of procedure	1.40	0.49
Any other vascular complication requiring treatment	0.44	0.15
RBC/whole-blood transfusion	2.07	N/R

PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; CVA: cerebrovascular accident; CABG: coronary artery bypass graft surgery; RBC: red blood cell.

Reproduced from: Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States. J Am Coll Cardiol 2012; 60:2017. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

Οι κυριότερες περιεπεμβατικές επιπλοκές μετά από αγγειοπλαστική διακρίνονται στις επιπλοκές των στεφανιαίων αγγείων, στο περιεπεμβατικό έμφραγμα μυοκαρδίου, στις αγγειακές επιπλοκές και στις εξωαγγειακές επιπλοκές.

Επιπλοκές των στεφανιαίων αγγείων

1.Διαχωρισμός και οξεία απόφραξη μετά από PCI

Οι διαχωρισμοί των στεφανιαίων αγγείων μετά από PCI μπορούν να ανευρεθούν σε ποσοστό μέχρι και 50% μετά από διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική με μπαλόνι (131). Διακρίνονται σε 6 τύπους A-F (132).

Type A – Ενδοαυλική ασαφοποίηση ροής

Type B – Γραμμικός διαχωρισμός

Type C – Εξωαυλική κατακράτηση σκιαγραφικού

Type D – Σπειροειδής διαχωρισμός

Type E – Διαχωρισμός με μειωμένη ροή αίματος

Type F – Διαχωρισμός με ολική απόφραξη του αγγείου

Ο αυξημένος κίνδυνος της οξείας απόφραξης του αγγείου και εμφράγματος μυοκαρδίου, σχετιζόμενης με μεγάλο διαχωρισμό οδήγησε στη χρήση stents ως συνήθη πρακτική για κάθε διαχωρισμό. Παρόλαυτα, η χρήση stent μπορεί να μην είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση μη αποφρακτικού τύπου διαχωρισμού αγγείου (133).

Η οξεία απόφραξη του αγγείου εμφανίζεται σε ποσοστό 4-9% της συμβατικής αγγειοπλαστικής με μπαλόνι και σχετίζεται με 10-πλάσια αύξηση της θνητότητας περίπου 1% και μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου (<5%).

Η χρήση των stents μπορεί να αντιμετωπίσει την οξεία απόφραξη του αγγείου σε >90% των περιπτώσεων (134).

2.Ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα

Το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα ορίζεται ως η άθροιση αίματος στο διάμεσο χώρο, η οποία παρεκτοπίζει τον έσω ελαστικό υμένα προς τα έσω και τον έξω ελαστικό υμένα προς τα έξω με ή χωρίς αναγνωρίσιμο σημείο εισόδου και εξόδου. Το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS) μπορεί να αναγνωρίσει την ύπαρξη ενδοτοιχωματικού αιματώματος σε ποσοστό 6.7% των επεμβάσεων. Το ποσοστό αυτό μειώνεται όταν γίνεται χρήση των stents (135).

3.Διάτρηση του αγγείου

Η διάτρηση ή αληθής ρήξη των στεφανιαίων αγγείων από τη χρήση του οδηγού σύρματος αγγειοπλαστικής, αθηροτόμου, μπαλονιού, συμβαίνει σε ποσοστό 0.2-0.6% των ασθενών που υποβάλλονται σε PTCA. Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 5-10%, με κυριότερους παράγοντες κινδύνου να αποτελούν η μεγάλη ηλικία, η εμφάνιση επιπωματισμού, η αναγκαιότητα επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και η σοβαρότητα της διάτρησης (136).

4.Περιφερικός εμβολισμός αθηροθρομβωτικού υλικού

Ο περιφερικός εμβολισμός θρόμβου ή περιεχομένου πλάκας (αθήρωμα) με μικροαγγειακή απόφραξη είναι συχνός μετά απο PCI.

5.Απόφραξη πλευρικού κλάδου

Η απόφραξη πλευρικών κλάδων έχει αναφερθεί σε ποσοστό 19% των περιπτώσεων , στις οποίες τοποθετείται stent στο σημείο που εκφύεται ένας μεγάλος πλευρικός κλάδος (>1mm). Στις περισσότερες περιπτώσεις, συνυπάρχει στένωση >50% στο στόμιο του πλευρικού κλάδου και η απόφραξη επέρχεται μετά απο μεταδιαστολή με μπαλόνι σε υψηλές πιέσεις. Από διάφορες μελέτες έχει ανευρεθεί ότι 6-9 μήνες, όλοι οι κλάδοι που είχαν αποφραχθεί σε προηγούμενη αγγειοπλαστική ήταν βατοί (137).

6.Φυλακισμός πλευρικού κλάδου από stent σε κύριο αγγείο

7.Αποτυχία τοποθέτησης stent

Με τα 1ης γενιάς stents, η αποτυχημένη τοποθέτηση τους λόγω αδυναμίας τους να εκπτυχθούν ή να προσπελάσουν τη στένωση εμφανιζόταν σε ποσοστό 2-8% των επεμβάσεων. Σήμερα τα 2ης και 3ης γενιάς stents, εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό προσπέλασης της στένωσης (>98%) ακόμα και σε δύσκολες ανατομικές περιοχές και είναι λιγότερο πιθανό να αποσπαστούν απο το μπαλόνι μεταφοράς στο αγγείο (<0.5%) (138).

8.Θρόμβωση του stent

Η θρόμβωση του stent είναι δυνητικά μια καταστροφική επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο ή έμφραγμα μυοκαρδίου. Διακρίνεται σε οξεία (αμέσως μετά ή κατά τη διάρκεια της PCI), υποξεία (εντός 30 ημερών μετά την PCI), όψιμη (εντός 1 χρόνου ή περισσότερου). Έχει συσχετισθεί με την πρώιμη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η οξεία ή υποξεία θρόμβωση σχετίζεται με

αγγειογραφικές επιπλοκές, όπως υπολειπόμενος διαχωρισμός ή βραδεία ροή. Η πολύ όψιμη θρόμβωση stent (μετά απο 1 χρόνο) εμφανίζεται συχνότερα στα φαρμακοεκλυόμενα stents (DES).

9.Επιμόλυνση του stent

Η επιμόλυνση του stent είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή. Σχετίζεται με το σχηματισμό μυκωτικών ανευρυσμάτων και την αυτόματη διάτρηση των στεφανιαίων αγγείων (139).

10.Ανερύσματα στεφανιαίων αγγείων

Τα ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων (CAAs) έχουν περιγραφεί μετά απο την τοποθέτηση των φαρμακοεκλυόμενων stents (DES). Παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό CAA αποτελούν η τοποθέτηση DES μετά απο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή σε ολικά αποφραγμένο αγγείο, μεγάλα σε μήκος ή πολλαπλά DES, και η ύπαρξη υπολειπόμενου διαχωρισμού (140).

11.Μυοκαρδιακή ισχαιμία και επανεμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία μπορεί να εμφανισθεί μετά από οποιαδήποτε επιπλοκή των στεφανιαίων αγγείων, και μπορεί να οδηγήσει σε μια ποικιλία επιπλοκών, είτε κατά τη διάρκεια ή μετά απο PCI, όπως προκάρδιο άλγος, έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), άνοδο μυοκαρδιακών ενζύμων και απόπληκτο μυοκάρδιο. Στη μελέτη EPISTENT το ισχαιμικό προκάρδιο άλγος μετά απο PCI εμφανίστηκε στο 11% των ασθενών, ενώ 12% απο αυτούς είχαν και ανάλογες ΗΚΓφικές αλλοιώσεις. (141)

Εξωαγγειακές επιπλοκές

1.Οξεία νεφρική βλάβη

Οι κυριότερες αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν οξεία νεφρική βλάβη μετά απο PCI είναι η αιμοδυναμική αστάθεια, η τοξικότητα των σκιαγραφικών μέσων και η αθηροεμβολή.

2.Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Εμφανίζεται σε ποσοστό 0.1-0.6% μετά απο αγγειοπλαστική. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, υπάρχουν ενδείξεις ότι η κερκιδική προσπέλαση σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έναντι της μηριαίας προσπέλασης.

3.Αιμορραγίες σχετιζόμενες με τη χρήση αντιπηκτικών παραγόντων

Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων αυξάνει τον κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών περιεπεμβατικά και την αναγκαιότητα για μετάγγιση, ειδικά αν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά. Τα συχνότερα σημεία εμφάνισης αιμορραγίας είναι το σημείο της μηριαίας προσπέλασης, ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Το ουροποιητικό σύστημα δεν αποτελεί ασύνηθες σημείο αιμορραγίας, αλλά συνήθως δεν απαιτεί μετάγγιση αίματος.

4.Μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων

Η επίπτωση και η προγνωστική σημασία της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά από PCI εκτιμήθηκε σε μια μονοκεντρική μελέτη με 10000 ασθενείς με απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων προ επέμβασης >100000/μL μεταξύ 2000-2005 (142). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες: στην 1η οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση <10%, στη 2η μεταξύ 10% και 25%, στην 3η μεταξύ 25% και 50% και στην 4η >50%. Η επίπτωση της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν 36%, 47.7%, 14% και 2.3% αντίστοιχα. Ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι το γυναικείο φύλο, η ηλικία, νεφρική ανεπάρκεια, μετεπεμβατική οξεία νεφρική βλάβη και η χρήση ενδοαορτικής αντλίας. Δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες αποτελούν η χρήση μπιβαλιρουδίνης έναντι της ηπαρίνης και η χρήση χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικών μέσων.

5.Αρρυθμίες

Η βραδυκαρδία σχετίζεται συχνά με την έγχυση σκιαγραφικού μέσου στα στεφανιαία αγγεία. Η κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) και η κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) είναι ασυνήθεις μετά από PCI, συμεριλαμβανομένου και της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής. Η συχνότητα αυτών των αρρυθμιών κατά τη διάρκεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σε 3065 ασθενείς με STEMI μελετήθηκε σε μια υποανάλυση της μελέτης PAMI, στο 1/3 των οποίων εμφυτεύθηκε stent (143).

Κοιλιακές αρρυθμίες εμφανίσθηκαν σε 133 ασθενείς (4.3%). Ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VT ή VF αποτελούν το κάπνισμα, η μη χρήση β-αναστολέων, μικρή διάρκεια συμπτωμάτων μέχρι τη διενέργεια αγγειοπλαστικής, αρχική ροή κατά TIMI 0 και απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Οι ασθενείς με VT ή VF είχαν μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών, όπως καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, διασωλήνωση στο αιμοδυναμικό εργαστήριο αλλά είχαν ίδιο ποσοστό μείζονων καρδιαγγειακών επιπλοκών ενδονοσοκομειακά και σε 1 χρόνο με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν κοιλιακές αρρυθμίες.

6.Έκθεση σε ακτινοβολία

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστικό καθετηριασμό και αγγειοπλαστική (καθώς και το ιατρικό προσωπικό που τις διενεργεί) εκτίθενται σε σημαντικό ποσό ακτινοβολίας. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει διαφορά στο ποσό της ακτινοβολίας για τον ασθενή ή το χειριστή μεταξύ της διακερκιδικής προσπέλασης και της διαμηριαίας προσπέλασης. Σε μια μεταανάλυση 24 τυχαιοποιημένων μελετών (n=19328) αγγειοπλαστικής ή διαγνωστικού καθετηριασμού, η διακερκιδική προσπέλαση συγκριτικά με τη διαμηριαία προσπέλαση, σχετιζόταν με μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση στο χρόνο ακτινοσκόπησης (1.15 min, 95% CI 0.96-1.33; p<0.0001) (144).

7.Λοίμωξη

Αν και η διαδερμική αγγειοπλαστική (PTCA) διενεργείται υπό άσηπτες συνθήκες, μπορεί να προκύψουν βακτηριαιμία και σηπτικές επιπλοκές. Σε μια ανάλυση 4000 επεμβάσεων η επίπτωση βακτηριαιμίας ήταν 0.64% και οι συνηθέστεροι μικροοργανισμοί ήταν ο Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococcus και group B streptococcus (145). Οι σηπτικές επιπλοκές εμφανίζονταν με συχνότητα 0.24% (μυκωτικό ανεύρυσμα μηριαίας αρτηρίας, αρθρίτιδα και θρόμβωση).

8.Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί μετά απο την εμφύτευση φαρμακοεκλυόμενων stents (DES) και θεωρούνται ως πιθανός μηχανισμός πρόκλησης θρόμβωσης του stent. Σε μια ανασκόπηση της βάσης δεδομένων το

2004 του US Food and Drug Administration υπήρχαν 262 περιπτώσεις εμφάνισης υπερευαισθησίας μετά απο εμφύτευση 1ης γενιάς stents επικαλυμμένα με sirolimus ή paclitaxel (146). Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα stents νεότερης γενιάς (με everolimus ή zotarolimus) θεωρούνται ότι είναι λιγότερο συχνές.

Αγγειακές επιπλοκές

Οι αγγειακές επιπλοκές με τη διαμηριαία προσπέλαση εμφανίζονται σε ποσοστό εώς 6% και συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση της θνητότητας μετά από PCI. Συχνότερα εμφανίζονται μικρά ή μεγάλα αιματώματα και ψευδοανευρύσματα, ενώ ακολουθούν ο τραυματισμός της αρτηρίας, το οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία (fistula) και η τοπική επιμόλυνση με ή χωρίς σηπτικές επιπλοκές. Παράγοντες κινδύνου για τις αγγειακές επιπλοκές είναι η περιεπεμβατική χρήση ηπαρίνης και ινωδολυτικής θεραπείας, ειδικά η παρατεταμένη και εξεσημασμένη χρήση τους, επανάληψη της επέμβασης, αθηρεκτομή, περιφερική αγγειακή νόσος, προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, παραμονή του θηκαριού στη μηριαία αρτηρία >15 ώρες, χρήση ενδοαορτικής αντλίας και σε μερικές περιπτώσεις η χρήση μεγάλου θηκαριού και η παρακέντηση της επιπολής μηριαίας αρτηρίας (147-149).

1.Αιμορραγία απο το σημείο παρακέντησης

Η αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης σχετίζεται συχνότερα με τη χρήση της αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στη μελέτη EPIC μείζονες ή ελάσσονες αιμορραγίες ή ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση ήταν συχνότερη όταν γινόταν χρήση της αμπσιξιμάμπης συγκρινόμενη με placebo (22% έναντι 9%), ενώ η ανάγκη για αγγειοχειρουργική παρέμβαση ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη (1.5% έναντι 1%) (150). Οι γυναίκες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση αιμορραγίας ή αγγειακών επιπλοκών συγκριτικά με τους άνδρες. Αυτή η διαφορά δε μπορεί να εξηγηθεί πλήρως απο το μικρό μέγεθος αγγείων και τη μικρή επιφάνεια σώματος (151).

Ο κίνδυνος αιμορραγίας και η ανάγκη για μετάγγιση αίματος είναι αυξημένες στους ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, με μια επίπτωση περίπου 9% (152). Αυτός ο κίνδυνος δε φαίνεται να επηρεάζεται απο τη χρήση ή μη αναστολέων GP IIb/IIIa. Η ηπαρίνη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής για να μειώσει τον κίνδυνο θρόμβωσης, αλλά η συνεχιζόμενη

χρήση της καθιστά δυσχερή την επίτευξη αιμόστασης στο σημείο παρακέντησης. Η χρήση άμεσων αναστολέων θρομβίνης όπως η μπιβαλιρουδίνη έναντι της ηπαρίνης και των αναστολέων GP IIb/IIIa σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών (153-156). Η παραδοσιακή προσέγγιση στην αφαίρεση του θηκαριού μετά το πέρας της αγγειοπλαστικής ήταν η τοπική μηχανική συμπίεση για 15-30 λεπτά. Δύο εναλλακτικές λύσεις είναι σήμερα διαθέσιμες: η μηχανική συμπίεση με τη χρήση σφιγκτήρα και οι αρτηριακές συσκευές σύγκλεισης, οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο επιπλοκών.

2.Οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα

Το οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα αποτελεί μια σοβαρή αγγειακή επιπλοκή, η οποία μπορεί να αποφευχθεί. Σχετίζεται συνήθως με την παρακέντηση της αρτηρίας άνωθεν του βουβωνικού συνδέσμου και μπορεί να αποφευχθεί στις περισσότερες περιπτώσεις με την προσεκτική παρατήρηση των οδηγών σημείων παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας και την ακτινοσκόπηση της κεφαλής του μηριαίου οστού πριν την παρακέντηση. Ακόμα και με την ενδεδειγμένη παρακέντηση η τρώση του οπισθίου τοιχώματος που καταλήγει άνωθεν του βουβωνικού συνδέσμου μπορεί να προκαλέσει οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα που δύσκολα μπορεί να αντιμετωπιστεί με συμπίεση ή συσκευές σύγκλεισης. Αναγνωρίζεται απο την εμφάνιση αιμοδυναμικής αστάθειας. Μπορεί να διαλάθει της προσοχής και να θεωρηθεί ως βαγοτονικό επεισόδιο, μια και μπορεί να παρουσιαστεί με βραδυκαρδία και υπόταση. Η επιτυχής αντιμετώπιση εξαρτάται από την έγκαιρη αναγνώριση και την αποκατάσταση του όγκου με τη χρήση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων και αίματος. Η διάγνωση συνήθως επιβεβαιώνεται με αξονική τομογραφία. Η αγγειοχειρουργική αντιμετώπιση δεν είναι απαραίτητη συνήθως.

3.Διακερκιδική προσπέλαση

Η χρήση της κερκιδικής προσπέλασης έναντι της μηριαίας μειώνει τον κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών απο το σημείο παρακέντησης, μια και είναι μικρότερη και ευσυμπίεστη. Η καλύτερη απόδειξη της μείωσης των μείζονων επιπλοκών με την κερκιδική προσπέλαση έναντι της μηριαίας, προέρχεται απο μια μεταανάλυση 24 μελετών το 2016 (n=22843), συμπεριλαμβανομένου και των σύγχρονων μελετών για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα: RIVAL, MATRIX, RIFLE-STEACS και STEMI-RADIAL (157-161). Συγκρινόμενη με τη μηριαία προσπέλαση,

τα καταληκτικά σημεία ήταν σημαντικά μειωμένα: μείζονες αιμορραγίες (OR 0.53, 95% CI 0.42-0.65), θνητότητα από όλες τις αιτίες (OR 0.71, 95% CI 0.59-0.87), μείζονες καρδιαγγειακές επιπλοκές (OR 0.84, 95% CI 0.75-0.94). Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τη χρήση της κερκιδικής προσπέλασης, η απόφραξη αυτής είναι μια πιθανή επιπλοκή με μια επίπτωση περίπου 5%.

4.Αθηροεμβολικά επεισόδια

Η χρήση άκαμπτων, μεγάλης διαμέτρου οδηγών καθετήρων μπορεί να τραυματίσει το τοίχωμα της αορτής και να προκαλέσει απόξεση αθηρωματικού υλικού, το οποίο είναι μια δυνητική πηγή εμβολής. Σε μια σειρά 1000 ασθενών που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική, 51% εμφάνισαν αθηρωματικό υλικό στον καθετήρα μετά την απόσυρσή του. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται μεταξύ 24-65% ανάλογα με το είδος του καθετήρα (162).

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ

Η περιεπεμβατική αιμορραγία είναι μια συχνή επιπλοκή της αγγειοπλαστικής και κατ' επέκταση της πρωτογενούς, της οποίας η συχνότητα και σοβαρότητα σχετίζεται μερικώς με την αντιθρομβωτική αγωγή. Αρχικά η περιεπεμβατική αιμορραγία θεωρήθηκε ως μια καλοήθης επιπλοκή, ωστόσο τα δεδομένα συσχετίζουν την εμφάνισή της και την αντιμετώπισή της με αυξημένη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνητότητα.

Ορισμός

Η περιεπεμβατική αιμορραγία κατά την αγγειοπλαστική είναι κάθε αιμορραγία που εμφανίζεται εντός 48 ωρών από την αγγειοπλαστική. Ωστόσο, κάποιες μελέτες περιλαμβάνουν στον ορισμό όλες τις αιμορραγίες που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι αρχικές μελέτες που διεξήχθησαν σχετικά με την αγγειοπλαστική χρησιμοποίησαν ορισμούς που προήλθαν από μελέτες οι οποίες στηρίζονταν στη θρομβόλυση (όπως το TIMI και GUSTO score). Αυτές οι αρχικές μελέτες επικεντρώθηκαν στην εμφάνιση ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή τη μεγάλη πτώση της αιμοσφαιρίνης (163). Σε άλλες μελέτες, περιέλαβαν στον ορισμό των μείζονων αιμορραγιών λιγότερο σοβαρές αλλά κλινικά σημαντικές αιμορραγίες (πίνακας 5), οι οποίες απαιτούσαν την ανάγκη για μετάγγιση αίματος, την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση, την παρατεταμένη νοσηλεία ή τον καρδιακό επιπωματισμό.

Πίνακας 5

Definitions of major bleeding

TIMI (1988)	GUSTO (1997)	ISAR trials* (2000-05)	ACUITY (2006)	REPLACE-2 (2007)	HORIZONS AMI (2009)
Intracranial bleed	Intracranial bleed	Intracranial bleed	Intracranial or intraocular	Intracranial, intraocular, or retroperitoneal	Intracranial or intraocular
Hgb ↓ >5 g/dL or Hct ↓ >15 percent		Hgb ↓ >5 g/dL or Hct ↓ >15 percent	Hgb ↓ ≥3 g/dL with overt bleeding	Hgb ↓ ≥3 g/dL with overt bleeding	Hgb ↓ ≥3 g/dL with overt bleeding
			Any Hgb ↓ ≥4 g/dL	Any Hgb ↓ ≥4 g/dL	Any Hgb ↓ ≥4 g/dL
			Any transfusion	Transfusion ≥2 units of PRBCs	Any transfusion
			Access site bleeding requiring intervention		Access site bleeding requiring intervention
	Hemodynamic compromise requiring intervention		Hematoma ≥5 cm		Hematoma ≥5 cm
			Reoperation for bleeding		Reoperation for bleeding

TIMI and GUSTO were trials of fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. The remaining studies examined adjunctive pharmacology during percutaneous coronary intervention.

* ISAR-REACT, ISAR-SWEET, ISAR-SMART, ISAR-REACT 2.

UpToDate®

Το 2011, το Bleeding Academic Research Consortium (BARC) δημοσίευσε μια ταξινόμηση για τις περιεπεμβατικές αιμορραγίες κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής (164) (πίνακας 6). Η ταξινόμηση κατά BARC έχει επικαιροποιηθεί απο διάφορες προοπτικές μελέτες και οι τύποι αιμορραγίας 2,3 ή 5 κατά BARC σχετίζονται με αυξημένη ετήσια και διετή θνητότητα (165-166). Επιπρόσθετα, η ταξινόμηση κατά BARC έχει συγκρίσιμη προγνωστική αξία με τις κλίμακες TIMI, GUSTO και REPLACE-2 (167). Αν και δεν έχει παγκόσμια αποδοχή, η ταξινόμηση κατά BARC χρησιμοποιείται σε όλες σχεδόν τις κλινκές μελέτες που δημοσιεύθηκαν μετά το 2013.

Πίνακας 6

Bleeding Academic Research Consortium definition for bleeding
Type 0
No bleeding
Type 1
Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek unscheduled performance of studies, hospitalization, or treatment by a health care professional; may include episodes leading to self-discontinuation of medical therapy by the patient without consulting a health care professional
Type 2
Any overt, actionable sign of hemorrhage (eg, more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria: (1) requiring nonsurgical, medical intervention by a health care professional, (2) leading to hospitalization or increased level of care, or (3) prompting evaluation
Type 3
Type 3a
Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed)
Any transfusion with overt bleeding
Type 3b
Overt bleeding plus hemoglobin drop ≥5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed)
Cardiac tamponade
Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid)
Bleeding requiring intravenous vasoactive agents
Type 3c
Intracranial hemorrhage (does not include microbleeds or hemorrhagic transformation, does include intraspinal)
Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture
Intraocular bleed compromising vision
Type 4: CABG-related bleeding
Perioperative intracranial bleeding within 48 hours
Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding
Transfusion of ≥5 units whole blood or packed red blood cells within a 48-hour period¶
Chest tube output ≥2 L within a 24-hour period
Type 5: Fatal bleeding
Type 5a
Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious
Type 5b
Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation
CABG indicates coronary artery bypass graft. Platelet tranfusions should be recorded and reported but are not included in these definitions until further information is obtatined about the relationship to oucomes. If a CABG-related bleed is not adjudicated as at least a type 3 severity event, it will be classified as not a bleeding event. If a bleeding event occurs with a clear temporal relationship to CABG (ie, within a 48-hour time frame) but does not meet type 4 severity criteria, it will be classified as not a bleeding event.
CABG: coronary artery bypass graft.
* Corrected for transfusion (1 unit packed red blood cells or 1 unit whole blood = 1 g/dL hemoglobin).
¶ Cell saver products are not counted.
Reproduced with permission from: Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011; 123:2736. Copyright © 2011 Lippincott Williams & Wilkins.

UpToDate®

Επίπτωση

Σε διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με την αγγειοπλαστική η επίπτωση των μείζονων περιεπεμβατικών αιμορραγιών κυμαίνεται μεταξύ 3-6% (168-170). Η αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας είναι η πιο συχνή με ποσοστό 30-60%. Ακολουθεί η αιμορραγία του πεπτικού σωλήνα (10-

15%) και το οπισθοεριτοναϊκό αιμάτωμα (5-12%). Η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι λιγότερη συχνή (2-3%). Η αιμορραγία απο το σημείο παρακέντησης μειώνεται περίπου στο μισό εάν χρησιμοποιηθεί η κερκιδική προσπέλαση αν και οι αιμορραγίες που δε σχετίζονται με το σημείο παρακέντησης μπορεί να είναι συχνότερες (171).

Παράγοντες κινδύνου

Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει τους παράγοντες κινδύνου κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής. Οι κυριότεροι απο αυτούς είναι η ηλικία>75 έτη, το γυναικείο φύλο, χαμηλό σωματικό βάρος, η προϋπάρχουσα αναιμία και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (172-174). Ο λόγος της συχνότερης εμφάνισης αιμορραγιών στις γυναίκες δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η συσχέτιση γίνεται λιγότερο έντονη μετά από διόρθωση σχετιζόμενων με το φύλο παραγόντων όπως το βάρος, ενώ άλλες μελέτες εμφανίζουν μεγάλη συσχέτιση του γυναικείου φύλου με αγγειακές επιπλοκές (175-177).

Μια αναδρομική ανάλυση της μελέτης TRITON-TIMI 38 εκτίμησε πιθανούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας (178). Εκτός απο αυτούς που αναφέρθηκαν διαπιστώθηκαν και οι εξής: η χρήση των αναστολέων GP IIb/IIIa, η διάρκεια της φαρμακολογικής παρέμβασης, το STEMI και η αρτηριακή υπερταση.

Οι πιο κοινοί περιεπεμβατικοί παράγοντες κινδύνου είναι το μέγεθος του θηκαριού, η διάρκεια της επέμβασης, η χρήση ενδοαορτικής αντλίας, η πολυπλοκότητα της επέμβασης και η αντιθρομβωτική αγωγή. Άλλοι παράγοντες είναι η νόσος στελέχους ή τριαγγειακή νόσο, το κάπνισμα, και INR>2 σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη (179).

Αντιθρομβωτική αγωγή — Οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής για μειώσουν τον ισχαιμικό κίνδυνο. Ωστόσο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο περιεπεμβατικής αιμορραγίας:

- Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή
- Glycoprotein IIb/IIIa αναστολείς αιμοπεταλίων – Η χρήση αυτών των παραγόντων σχετίζεται με αύξηση 1.4-2.7 φορές του κινδύνου περιεπεμβατικής αιμορραγίας. (180).
- Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)– Ο κίνδυνος αιμορραγίας με την κλασσική ηπαρίνη αυξάνεται όταν ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT) υπερβαίνει τα 300 sec.

- Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)– Ο κίνδυνος αιμορραγίας με τις LMWH έχει συγκριθεί με αυτόν της κλασσικής ηπαρίνης, με κάποιες να δείχνουν μεγαλύτερο κίνδυνο (9.1% έναντι 7.6%) (181) και άλλες να μη δείχνουν διαφορά (182).
- Fondaparinux – Το Fondaparinux είναι μια εκλεκτική αντιθρομβίνη και έχει συγκριθεί με την ενοξαπαρίνη στη μελέτη OASIS-5, στην οποία εμφάνισε μικρότερο ποσοστό αιμορραγιών (3.1% έναντι 5%) και θανάτου στις 30 ημέρες (2.9% έναντι 3.5%). Ωστόσο, ο θρόμβος που σχετίζεται με τον καθετήρα ήταν στατιστικά πιο συχνός στην ομάδα του fondaparinux (0,9% έναντι 0,4%). (183)
- Bivalirudin – Η μονοθεραπεία με μπιβαλιρουδίνη, στη θέση της ηπαρίνης με αναστολέα GP IIb / IIIa, έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο περιφερικής αιμορραγίας σε αρκετές μελέτες.
- Η μελέτη The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) τυχαιοποίησε 13.819 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή εμφράγματα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST με μονοθεραπεία με μπιβαλιρουδίνη, ηπαρίνη με αναστολέα υποδοχέα IIb / IIIa ή μπιβαλιρουδίνη με IIb / IIIa υποδοχέα. Η μονοθεραπεία με το Bivalirudin οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (3,0% έναντι 5,7%).
- Στη μελέτη HORIZONS-AMI, 3602 ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανύψωση του τμήματος ST τυχαιοποιήθηκαν είτε σε μπιβαλιρουδίνη είτε σε ηπαρίνη με αναστολέα υποδοχέα IIb / IIIa. Η χρήση του Bivalirudin οδήγησε σε στατιστικά σημαντική, χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεγάλης αιμορραγίας (4,9% έναντι 8,3%), ανάγκη για μετάγγιση (2,1% έναντι 3,5%), θρομβοπενία (<100,000 αιμοπετάλια / mm^3, 1,1% έναντι 2,9% (2,1% έναντι 3,1%).
- Στη μελέτη MATRIX, 7213 ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα τυχαιοποιήθηκαν σε μπιβαλιρουδίνη ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.Σε μια δεύτερη τυχαιοποίηση, οι ασθενείς στην ομάδα του bivalirudin τυχαιοποιήθηκαν στη χορήγηση μετά-PCI μπιβαλιρουδίνης ή όχι (184). Ο ρυθμός των κύριων ανεπιθύμητων ενεργειών συνολικά δεν ήταν διαφορετικός ανάλογα με τη θεραπεία με μπιβαλιρουδίνη, αλλά η αιμορραγία BARC τύπου 3 και τύπου 5 ήταν χαμηλότερη για την αρχική χρήση μπιβαλιρουδίνης έναντι ηπαρίνης (ρυθμός 30 ημερών, 1,4 έναντι 2,5 τοις εκατό, ρ <0,001) για τους ασθενείς που

έλαβαν μπιβαλιρουδίνη μετά την PCI έναντι μη έγχυσης μετά την PCI (1,0 έναντι 1,8%, p = 0,03).

- Αναστολείς των υποδοχέων P2Y12 των αιμοπεταλίων - Η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη, η τικαγρελόρη και η καγκρελόρη έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τα περισσότερα από τα οποία υποβλήθηκαν σε PCI:
- Στη μελέτη TRITON-TIMI 38, 13.608 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πρασουγρέλη ή κλοπιδογρέλη. Η πρασουγρέλη συνδέθηκε με υψηλότερο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (2,4% έναντι 1,8%), συμπεριλαμβανομένης της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (1,4% έναντι 0,9%) (185).
- Στη μελέτη PLATO, 18.624 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε τικαγρελόρη είτε σε κλοπιδογρέλη, ενώ περίπου το 65% υποβλήθηκε σε PCI. Το Ticagrelor οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σοβαρής αιμορραγίας (4,5% έναντι 3,8%) (186).
- Το Cangrelor, ένας ενδοφλέβιος, αναστρέψιμος ανταγωνιστής υποδοχέα διφωσφορικής αδενοσίνης, έχει συγκριθεί με 600 mg κλοπιδογρέλης σε δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές.

Στη μελέτη CHAMPION PCI, το cangrelor οδήγησε σε τάση για υψηλότερη σοβαρή αιμορραγία χρησιμοποιώντας κριτήρια ACUITY (187). Στη μελέτη CHAMPION PLATFORM, το cangrelor συσχετίστηκε με μια σημαντικά υψηλότερη επίπτωση μεγάλης αιμορραγίας χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια (5,5% έναντι 3,5%) (188).

Η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο αιμορραγίας (189-190).

Συνέπειες της αιμορραγίας μετά από αγγειοπλαστική

Η περιεπεμβατική αιμορραγία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης (ενδονοσοκομειακής και 30 ημερών) και καθυστερημένης θνησιμότητας, σοβαρών δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) και επανεισαγωγής για αιμορραγία (191).

Οι ακόλουθες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ της περιεπεμβατικής αιμορραγίας και της έκβασης:

Μεταξύ των ασθενών που συμμετείχαν σε τυχαιοποιημένες μελέτες, παρατηρήθηκε περίπου 3- έως 10-πλάσια αύξηση της ενδονοσοκομειακής και 30 ημερών θνσιμότητας όταν εμφανίσθηκε αιμορραγία έναντι της μη εμφάνισής της.

Η αύξηση του κινδύνου πρόωρου θανάτου υπάρχει τόσο για τη μη σχετιζόμενη με το σημείο παρακέντησης όσο και για τη σχετιζόμενη με το σημείο παρακέντησης αιμορραγία. Σε μια μετα-ανάλυση 25 μελετών PCI (n = 2.400, 645), η αιμορραγία ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θανάτου και στις δύο θέσεις ([RR] 4.06, 95% [CI] 3.21-5.14 και 1.71, CI 1,37-2,13, αντίστοιχα) (192). Η αύξηση του κινδύνου εξαρτάται επίσης από τη θέση της αιμορραγίας (π.χ. γαστρεντερική [RR = 2.78], οπισθοπεριτοναϊκή [RR = 5.87] και ενδοκρανιακή [RR = 22.71]).

- Η περιεπεμβατική αιμορραγία σχετίζεται επίσης με παρατεταμένη παραμονή σε νοσοκομείο, επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης (διάτρηση της στεφανιαίας αρτηρίας, εμβολή, διαχωρισμός, κοιλιακή μαρμαρυγή) και αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής ανεπάρκειας, επανεμφράγματος και αυξημένου νοσοκομειακού κόστους (193).

- Το εάν ο κίνδυνος θνησιμότητας που αποδίδεται στην αιμορραγία παραμένει μακροπρόθεσμα εξακολουθεί να είναι ασαφής, με μερικές μελέτες να υποδηλώνουν έναν 2- έως 4,5 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ένα χρόνο ενώ άλλες δε βρίσκουν σημαντική αύξηση.

Στη μελέτη GRACE, οι ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που είχαν αιμορραγία εμφάνιζαν υψηλότερη συχνότητα διακοπής της ασπιρίνης, των θειενοπυριδινών και της ηπαρίνης. Οι ασθενείς με αιμορραγία που διέκοψαν τα φάρμακα αυτά είχαν υψηλότερη πιθανότητα θανάτου στο νοσοκομείο, σε αντίθεση με τους ασθενείς στους οποίους τα φάρμακα αυτά συνεχίστηκαν παρά την αιμορραγία (194). Επιπλέον, η μετάγγιση αίματος μπορεί να επιδεινώσει την πρόγνωση (195).

Η αιμορραγία οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την έναρξη του καταρράκτη της θρόμβωσης για να επιφέρει ταχεία τοπική αιμόσταση. Οι μηχανισμοί πρόληψης της συστημικής ενίσχυσης αυτής της απόκρισης μπορεί να

είναι ανεπαρκείς σε ασθενείς με αγγειακή νόσο επειδή τέτοιες οδοί είναι κυρίως δραστικές εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενδεχομένως οδηγώντας σε υπερπηκτική κατάσταση (196). Η ερυθροποιητίνη, που απελευθερώνεται ως απάντηση στην αναιμία, μπορεί επίσης να προάγει μια προθρομβωτική κατάσταση μέσω της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και την επαγωγή του ενεργοποιητή του αναστολέα-1 του πλασμινογόνου, μια προθρομβωτική κυτοκίνη (197,198). Αυτή η προθρομβωτική κατάσταση μπορεί να εκτείνεται πέρα από την οξεία φάση απελευθέρωσης ερυθροποιητίνης.

Πρόληψη της αιμορραγίας

Η πρόληψη της περιεπεμβατικής αιμορραγίας ξεκινά με την ταυτοποίηση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Οδός πρόσβασης - Η πρόσβαση στην κερκιδική αρτηρία, σε σύγκριση με τη μηριαία αρτηρία, σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές (199-201) και σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (202-203).

Επειδή η συντριπτική πλειοψηφία των περιεπεμβατικών αιμορραγιών λαμβάνει χώρα στη διαμηριαία προσπέλαση, η μέριμνα στις μεθόδους για την αγγειακή πρόσβαση (π.χ. αποφυγή παρακέντησης στο οπίσθιο τοίχωμα, υπερβολικά υψηλά ή πολύ χαμηλά), ιδανικά με την καθοδήγηση υπερήχων, η είσοδος με λεπτή βελόνα, η αιμόσταση και η κατάλληλη διαχείριση του θηκαριού (δηλαδή, χρήση μικρότερου μεγέθους, μικρότερη διάρκεια εισαγωγής) μειώνει τη συχνότητα αιμορραγίας.

Ο έλεγχος της αιμόστασης είναι απαραίτητος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας από τη θέση παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας. Η χρήση συσκευών αγγειακής σύγκλεισης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα της περιφερικής αιμορραγίας σε μερικές αλλά όχι όλες τις μελέτες (204-205). Η προσθήκη της καθοδήγησης με υπερήχους στην πρόσβαση στη μηριαία αρτηρία έδειξε ότι μειώνει τον χρόνο πρόσβασης αλλά όχι την αιμορραγία (206).

Γαστρεντερική οδός - Συνιστάται η χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Παράμετροι αιμορραγίας - Η παρακολούθηση του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) είναι σημαντική για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου τέτοιας αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Για PCI χωρίς αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb / IIIa, ως στόχος για τον ACT γενικά

πρέπει να είναι 300 έως 350 δευτερόλεπτα. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα υποδοχέα IIb / IIIa, οι ACT στόχοι είναι χαμηλότεροι (200 έως 250 δευτερόλεπτα), επειδή αυτά τα φάρμακα καταστέλλουν τη δραστηριότητα της θρομβίνης (207). Αξιοσημείωτο είναι ότι η μετεπεμβατική χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) σε ασθενείς με PCI συσχετίζεται με ≥ 2,5 φορές αύξηση του κινδύνου περιεπεμβατικής αιμορραγίας (208). Αντίθετα, η μέτρηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων δεν έχει συσχετιστεί με μείωση της αιμορραγίας (209-210).

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η ηλικία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάμματα και η στεφανιαία νόσος είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου στους ηλικωμένους (211). Στις ΗΠΑ υπάρχει μια ετήσια αύξηση των ηλικιωμένων >80 ετών κατά 160000 και αυτός ο αριθμός αναμένεται να πενταπλασιαστεί μέχρι το 2040 (212). Ωστόσο, αυτός ο πληθυσμός υποεκπροσωπείται στις προοπτικές κλινικές μελέτες της αγγειοπλαστικής. (213). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που εμφανίζονται με STEMI έχουν μικρότερη πιθανότητα να λάβους θεραπείες επαναιμάτωσης, τόσο θρομβόλυση όσο και πρωτογενή αγγειοπλαστική (214-216). Οι κυριότερες αιτίες αποκλεισμού των ασθενών αυτών απο θεραπείες επαναιμάτωσης είναι η καθυστερημένη προσέλευση και η άτυπη συμπτωματολογία. Επίσης σε ένα ποσοστό 9% των ηλικιωμένων ασθενών υπάρχει απόλυτη αντένδειξη για θρομβόλυση. (217). Στις μέρες μας η πρωτογενής αγγειοπλαστική είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος επαναιμάτωσης και για τους ηλικιωμένους με STEMI (218). Έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματική από τη θρομβόλυση στη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς >75 ετών με STEMI και προκάρδιο άλγος <6 ώρες (219). Η υψηλότερη θνητότητα που παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με STEMI (220-221) μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό μετεμφραγματικών επιπλοκών όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία και νεφρική ανεπάρκεια (222).

Υπάρχει μια τάση για υψηλότερο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών που να απαιτούν μετάγγιση αίματος στους ηλικιωμένους ασθενείς (220). Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός, ότι οι μείζονες αιμορραγίες αποτελούν ένα ισχυρό προγνωστικό δείκτη για βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνητότητα (223-225). Επιπρόσθετα, οι μείζονες αιμορραγίες μπορεί να συσχετισθούν με μεγαλύτερη επίπτωση ισχαιμικών συμβάντων, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, μη προγραμματισμένη επαναγγείωση και θρόμβωση του stent (226). Οι αιμορραγικές επιπλοκές της οδού προσπέλασης θα μπορούσαν να μειωθούν με την ευρεία χρήση της κερκιδικής αρτηρίας, η οποία χρησιμοποιήθηκε σε ποσοστό <15% των ασθενών στη μελέτη EUROTRANSFER (227). Ωστόσο, η προχωρημένη ηλικία αποτέλεσε ένα ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επιλογής της μηριαίας έναντι της κερκιδικής

προσπέλασης κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σε αυτή τη μελέτη (227).

Η πιο συχνή αιτία μη καρδιακής επιπλοκής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε pPCI είναι η αιμορραγία (228). Έχει αποδειχθεί ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς η περιεπεμβατική αιμορραγία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και παρατεταμένης νοσηλείας και επιπλέον κόστους (229-231). Οι καταστροφικές συνέπειες της περιεπεμβατικής αιμορραγίας εμφανίζονται γιατί η απώλεια αίματος μπορεί να προκαλέσει υποβολαιμία, υπόταση, μειωμένη παροχή οξυγόνου, ανάγκη για διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και ανάγκη για μετάγγιση αίματος (232).

Αυτές οι μεταβολές δεν είναι καλά ανεκτές στους ηλικιωμένους ασθενείς που έχουν μειωμένη συστολική λειτουργία και γενικευμένη αγγειοπάθεια, καθώς και αυξημένη αρτηριακή σκληρία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (233). Η μεγαλύτερη επίπτωση της αιμορραγίας στους ηλικωμένους οφείλεται στην περισσότερο εκτεταμένη αθηροσκλήρωση, την αρτηριακή υπέρταση και την νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και τη μεγαλύτερη συχνότητα αιμοδυναμικής αστάθειας που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς και την πιο συχνή χρήση της μηριαίας προσπέλασης λόγω της έντονης ελίκωσης που παρουσιάζει συχνά η κερκιδική αρτηρία στην προχωρημένη ηλικία (234).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ STEMI ΗΛΙΚΙΑΣ ≥80 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Οι ηλικωμένοι ασθενείς που εμφανίζονται με STEMI έχουν μικρότερη πιθανότητα να λάβους θεραπείες επαναιμάτωσης, τόσο θρομβόλυση όσο και πρωτογενή αγγειοπλαστική (214-216). Οι κυριότερες αιτίες αποκλεισμού των ασθενών αυτών απο θεραπείες επαναιμάτωσης είναι η καθυστερημένη προσέλευση και η άτυπη συμπτωματολογία. Επίσης σε ένα ποσοστό 9% των ηλικιωμένων ασθενών υπάρχει απόλυτη αντένδειξη για θρομβόλυση. (217). Στις μέρες μας η πρωτογενής αγγειοπλαστική είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος επαναιμάτωσης και για τους ηλικιωμένους με STEMI (218). Η υψηλότερη θνητότητα που παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με STEMI (220-221) μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό μετεμφραγματικών επιπλοκών όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία και νεφρική ανεπάρκεια (222).

Η πιο συχνή αιτία μη καρδιακής επιπλοκής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε pPCI είναι η αιμορραγία (228). Έχει αποδειχθεί ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς η περιεπεμβατική αιμορραγία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και παρατεταμένης νοσηλείας και επιπλέον κόστους (229-231). Οι καταστροφικές συνέπειες της περιεπεμβατικής αιμορραγίας εμφανίζονται γιατί η απώλεια αίματος μπορεί να προκαλέσει υποβολαιμία, υπόταση, μειωμένη παροχή οξυγόνου, ανάγκη για διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και ανάγκη για μετάγγιση αίματος (232).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών και η συσχέτισή τους με τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς άνω των ογδόντα ετών με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 103 συνεχόμενοι ασθενείς με STEMI ηλικίας ≥ 80 ετών που υπεβλήθησαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, κατά τα έτη 2016-2019 και νοσηλεύτηκαν στις Καρδιολογικές Κλινικές του Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» και του Γ.Ν.Π. «Τζάνειο».

Μεθοδολογία

Τα στοιχεία της μελέτης συλλέχθηκαν από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών και από τις εργαστηριακές τους εξετάσεις.

Σε όλους τους ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη χορηγήθηκε η ενδεδειγμένη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταρείας (ESC) (ESC Guidelines on ST-segment elevation myocardial infarction). Στη συνέχεια μελετήθηκαν οι αιμορραγικές επιπλοκές των ηλικωμένων ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Για την εκτίμηση της βαρύτητας των αιμορραγικών επιπλοκών περιεπεμβατικά χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση κατά BARC, η οποία έχει αξιολογηθεί σε πολλές μελέτες και χρησιμοποιείται σε όλες τις σύγχρονες μελέτες μετά το 2011.

Μελετήθηκαν τόσο οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και η πιθανή συσχέτισή τους με την εμφάνιση αιμορραγίας. Επίσης μελετήθηκαν και συννοσηρότητες οι οποίες επηρεάζουν την πρόγνωση ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) και έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών σε άλλες μελέτες.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για το σκοπό της μελέτης χρησιμοποιήθηκε περιγραφική και διερευνητική ανάλυση. Ο πρώτος τύπος με στόχο να περιγραφούν οι κύριες μεταβλητές και ο δεύτερος για να καθοριστεί το είδος της σχέσης που υπάρχει μεταξύ των κύριων μεταβλητών.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκεί το στατιστικό πακέτο SPSS. (version 22.0). Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05 και εφαρμόστηκαν, ανάλογα με το είδος των μεταβλητών οι στατιστικές δοκιμασίες

συντελεστής συσχέτισης του Pearson, t-test στις περιπτώσεις που η ανεξάρτητη μεταβλητή αποτελείται από δύο κατηγορίες με διαφορετικά υποκείμενα με σκοπό τον έλεγχο των υποθέσεων μεταξύ αυτών, των στατιστικά δηλαδή σημαντικών διαφορών και στις περιπτώσεις περισσοτέρων των δύο η ανάλυση διακύμανση One way anova.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τον πληθυσμό που λαμβάνει χώρα σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στην παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφική ανάλυση

Αναφορικά με την ηλικία του δείγματος των ασθενών φαίνεται πως η μέση τιμή ήταν τα 84 έτη με τυπική απόκλιση 3 ετών.

Παρατηρώντας τη σύσταση του δείγματος φαίνεται πως 7 στους 10 ασθενείς ήταν άντρες και 3 στους 10 ήταν γυναίκες.

Σύμφωνα με τα δεδομένα του παρακάτω πίνακα, 8 στους 10 ασθενείς του δείγματος είχαν αρτηριακή υπέρταση. Ακόμη, σακχαρώδη διαβήτη είχαν 4 στους 10 ασθενείς, ενώ 4 στους 10 ασθενείς ήταν καπνιστές.

Οι 43 από τους ασθενείς είχαν δυσλιπιδαιμία σε ποσοστό 41.7% και 60 δεν είχαν σε ποσοστό 58.3%. Σχετικά με τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια φαίνεται πως 2 στους 10 από τους ασθενείς είχαν κάποιου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, ενώ 8 στους 10 δεν εμφάνιζαν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Παράλληλα, 2 στους 10 ασθενείς του δείγματος εμφάνιζαν γνωστή αναιμία ενώ 8 στους 10 είχαν φυσιολογικό αιματοκρίτη.

Από τους ηλικωμένους ασθενείς εκείνους που έπασχαν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποδεικνύεται πως η μέση τιμή κρεατινίνης ορού ήταν 2.3 mg/dl με τυπική απόκλιση 0.9, ενώ εκείνοι που είχαν γνωστή αναιμία εμφάνιζαν μέση τιμή αιματοκρίτη 33.7 % και τυπική απόκλιση 3.0.

Αναφορικά με τη λήψη χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής, φαίνεται να την ελάμβαναν 3 στους 10 ασθενείς ενώ την αγωγή αυτή δε ελάμβαναν 7 στους 10 ασθενείς. Ακόμη πρόσθιο STEMI είχαν 4 στους 10 ασθενείς όπως και κατώτερο STEMI ενώ STEMI άλλης εντόπισης (πλάγιο, οπίσθιο) είχαν 1 στους 10 ασθενείς που αποτέλεσαν το δείγμα της έρευνας.

Αναφορικά με την οδό προσπέλασης σε 60 από τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε η κερκιδική σε ποσοστό 58.3% και σε 43 εφαρμόστηκε η μηριαία σε ποσοστό 41.7%.

Σχετικά με τα αντιαιμοπεταταλιακά, παρατηρήθηκε πως σε 84 από τους 103 ασθενείς χορηγήθηκαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη – κλοπιδογρέλη) σε ποσοστό 81.6%, ενώ διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με νεότερο αντιαιμοπεταλιακό χορηγήθηκε σε 6 ασθενείς (ασπιρίνη-τικαγκρελόρη) με ποσοστό 6%. Τριπλή αγωγή (ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη-ασενοκουμαρόλη) έλαβαν 7 ασθενείς με ποσοστό 6.8%. Διπλή αγωγή (αντιπηκτικό-αντιαιμοπεταλιακό) με κλοπιδογρέλη-

ριβαροξαμπάνη και κλοπιδογρέλη - ασενοκουμαρόλη χορηγήθηκε σε 2 ασθενείς με ποσοστό 2%. 1 ασθενής έλαβε μόνο αντιπηκτική αγωγή (νταμπιγκατράνη) και 1 ασθενής έλαβε τριπλή αγωγή με νεότερο αντιπηκτικό (ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη-απιξαμπάνη) με ποσοστό 1%.

Από τον παρακάτω πίνακα 1 φαίνεται ότι, 89 από τους ασθενείς δεν εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές (BARC 0) σε ποσοστό 86.4%, ήπια αιμορραγία κυρίως απο το σημείο παρακέντησης εμφάνισαν 6 ασθενείς σε ποσοστό 5.8% (BARC 1), 2 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά εμφανή αιμορραγία σε ποσοστό 1.9% (BARC 2), η οποία αντιμετωπίστηκε με συντηρητικά μέσα (εφαρμογή συμπίεσης στο σημείο παρακέντησης, περίδεση κτλ). 5 ασθενείς εμφάνισαν σημαντική αιμορραγία (BARC 3) σε ποσοστό 4.9%, η οποία αντιμετωπίστηκε με μετάγγιση αίματος ενώ 1 ασθενής απο την κατηγορία αυτή παρουσίασε υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Τέλος 1 ασθενής εμφάνισε θανατηφόρο αιμορραγία του πεπτικού συστήματος (BARC 5).

Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε 16 ασθενείς σε ποσοστό 15.5%.

Επιπλέον 1 στους 10 ασθενείς είχαν περιφερική αγγειοπάθεια και 2 στους 10 είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο.

Πολυαγγειακή νόσο είχαν 75% περίπου των ασθενών, είτε τριαγγειακή νόσο (42 ασθενείς με ποσοστό 41%), είτε νόσο δύο αγγείων (35 ασθενείς με ποσοστό 34%). 26% των ασθενών είχαν νόσο 1 αγγείου.

Σχετικά με το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας των ασθενών του δείγματος, η μέση τιμή αυτής ήταν 41 και η τυπική απόκλιση 7.

Από τα δεδομένα του πίνακα 8, φάνηκε ότι υπήρχε συχέτιση μεταξύ της επιλογής της οδού προσπέλασης και της εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών, με τη μηριαία προσπέλαση να σχετίζεται με μεγαλύτερη εμφάνιση αιμορραγίας κατά την πρωτογενή αγγειοπλαστική στους ασθενείς της μελέτης (chi-square=5.869, p=0.015).

Από την ανάλυση των δεδομένων του πίνακα 3, προκύπτει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και της εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών (chi-square=13.051, p=0.005). Μάλιστα, με τη χρήση νεότερων ισχυρότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων και τη χρήση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (διπλή αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή) εμφανίσθηκαν συχνότερα αιμορραγικές επιπλοκές.

Ασθενείς που είχαν γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου εμφάνισαν συχνότερα αιμορραγία, όπως προκύπτει απο τα δεδομένα του πίνακα 3 (chi-square=3.936, p=0.047).

Το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (EF), σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 3, φάνηκε να σχετίζεται με την εμφάνιση αιμορραγίας κατά την πρωτογενή αγγειοπλαστική στους ηλικιωμένους ασθενείς της μελέτης (t-test=2.186, p=0.031).

Τέλος τάση προς συσχέτιση, όπως προκύπτει απο τον πίνακα 3, φάνηκε μεταξύ της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και της εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών (chi-square=3.467, p=0.058).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά του χαρακτηριστικά

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ-ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		**n**	**%**
Φύλο	Άνδρες	73	70,9
	Γυναίκες	30	29,1
Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου	Υπέρταση	82	79,6
	Σακχαρώδης διαβήτης	41	39,8
	Κάπνισμα	38	36,9
	Δυσλιπιδαιμία	43	41,7
Συννοσηρότητες	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	24	23,3
	Γνωστή αναιμία	24	23,3
Χρόνια αντιπηκτική αγωγή		33	32,0
Είδος STEMI	Πρόσθιο STEMI	44	42,7
	Κατώτερο STEMI	44	42,7
	Άλλο STEMI	15	14,6
Οδός προσπέλασης	Κερκιδική	60	58,3
	Μηριαία	43	41,7
Αντιαιμοπεταλιακά	Κλοπιδογρέλη-ασενοκουμαρόλη	2	1,9
	Κλοπιδογρέλη-ριβαροξαμπάνη	2	1,9
	Νταμπιγκατράνη	1	1,0
	Ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη-απιξαμπάνη	1	1,0
	Ασπιρίνη-τικαγκρελόρη	6	5,8
	Ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη	84	81,6
	Ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη-ασενοκουμαρόλη	7	6,8
Αιμορραγικές επιπλοκές (ταξινόμηση κατά BARC)	0	89	86,4
	1	6	5,8
	2	2	1,9
	3a	4	3,9
	3b	0	0
	3c	1	1
	4	0	0
	5a	0	0
	5b	1	1
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα	ΝΑΙ	16	15,5
	ΟΧΙ	87	84,5
Περιφερική αγγειοπάθεια	Ναι	11	10,7
Γνωστή στεφανιαία νόσος	Ναι	23	22,3
Αριθμός αγγείων	1 αγγείο	26	25,2
	2 αγγεία	35	34
	3 αγγεία	42	40,8

Πίνακας 2. Σύγκριση των μέσων τιμών δημογραφικών και εργαστηριακών παραμέτρων σε σχέση με την ύπαρξη αιμορραγίας.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ				p
	Όχι		Ναι		
	n	$\bar{x}$±SD	n	$\bar{x}$±SD	
Ηλικία	89	83,8 ±3,4	14	82,4±2,5	0,149
Τιμές κρεατινίνης ορού (mg/dl) σε ασθενείς με ΧΝΑ	18	2,3 ±1,1	6	2,1±0,4	0,659
Τιμές αιματοκρίτη (%) σε ασθενείς με γνωστή αναιμία	19	34,1±2,7	5	32,4±4,2	0,286
EF	89	41,3±6,4	14	37,1±8,5	0,031

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας σε σχέση δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ		ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ				p
		Όχι		Ναι		
		n	%	n	%	
Φύλο	Άνδρας	62	84,9	11	15,1	0,495
	Γυναίκα	27	90,0	3	10,0	
Αρτηριακή υπερταση	Ναι	71	86,6	11	13,4	0,917
	Όχι	18	85,7	3	14,3	
Σακχαρώδης διαβήτης	Ναι	34	82,9	7	17,1	0,402
	Όχι	55	88,7	7	11,3	
Κάπνισμα	Ναι	35	92,1	3	7,9	0,197
	Όχι	54	83,1	11	16,9	
Δυσλιπιδαιμία	Ναι	37	86,0	6	14,0	0,928
	Όχι	52	86,7	8	13,3	
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Ναι	18	75,0	6	25,0	0,058
	Όχι	71	89,9	8	10,1	
Γνωστή αναιμία	Ναι	19	79,2	5	20,8	0,237
	Όχι	70	88,6	9	11,4	
Χρόνια αντιπηκτική αγωγή	Ναι	29	87,9	4	12,1	0,765
	Όχι	60	85,7	10	14,3	
Πρόσθιο STEMI	Ναι	37	84,1	7	15,9	0,554
	Όχι	52	88,1	7	11,9	
Κατώτερο STEMI	Ναι	41	93,2	3	6,8	0,083
	Όχι	48	81,4	11	18,6	
Άλλο STEMI	Ναι	10	71,4	4	28,6	0,079
	Όχι	79	88,8	10	11,2	
Οδός προσπέλασης	Κερκιδική	56	93,3	4	6,7	0,015
	Μηριαία	33	76,7	10	23,3	
Αντιαιμοπεταλιακά	Ασενοκουμαρόλη & Κλοπιδογρέλη	2	100	0	0,0	0,005
	NOACS (Νταμπιγκατράνη, Ριβαροξαμπάνη, Απιξαμπάνη)	3	75	1	25	
	Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη ή Τικαγκρελόρη	81	90	9	10	
	Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη & Ασενοκουμαρόλη	3	42,9	4	57,1	
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα	Ναι	14	87,5	2	12,5	0,890
	Όχι	75	86,2	12	13,8	
Περιφερική αγγειοπάθεια	Ναι	8	72,7	3	27,3	0,161
	Όχι	81	88	11	12	
Γνωστή στεφανιαία νόσος	Ναι	17	73,9	6	26,1	0,047
	Όχι	72	90	8	10	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μεγαλύτερη επίπτωση της αιμορραγίας στους ηλικιωμένους οφείλεται στην περισσότερο εκτεταμένη αθηροσκλήρωση, την αρτηριακή υπέρταση και την νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και τη μεγαλύτερη συχνότητα αιμοδυναμικής αστάθειας που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς και την πιο συχνή χρήση της μηριαίας προσπέλασης λόγω της έντονης ελίκωσης που παρουσιάζει συχνά η κερκιδική αρτηρία στην προχωρημένη ηλικία (234).

Μελέτες αναφέρουν επίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών μετά απο πρωτογενή αγγειοπλαστική στον γενικό πληθυσμό 1.6% εώς 9.5% (235). Στην παρούσα μελέτη η επίπτωση της αιμορραγίας ήταν λίγο αυξημένη (13.5%). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το μικρό μέγεθος του δείγματος, τα φυσικά χαρακτηριστικά του, τη μεγάλη ηλικία των ασθενών αλλά και από το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση κατά BARC που προσφέρει λεπτομερέστερη περιγραφή των αιμορραγικών επιπλοκών συγκριτικά με άλλα συστήματα.

Στη συγκεκριμένη μελέτη οι περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές σχετίζονταν με την οδό προσπέλασης, με τη μηριαία προσπέλαση να εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση μείζονων αιμορραγιών (chi-square=5.869, sig=0.015). Ασθενείς >75 ετών είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για περιεπεμβατικές αγγειακές επιπλοκές συγκριτικά με ασθενείς μικρότερης ηλικίας. Η περιφερική αγγειακή νόσος των κάτω άκρων, η ελίκωση των λαγόνιων αρτηριών και τα ανεύρματα της κοιλιακής αορτής αποτελούν σχετικές ή απόλυτες αντενδείξεις για τη μηριαία προσπέλαση. Άλλωστε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν λιγότερες αγγειακές επιπλοκές με τη διακερκιδική προσπέλαση συγκριτικά με τη μηριαία στους ηλικωμένους ασθενείς (236). Η διακερκιδική προσπέλαση στους ηλικιωμένους σθενείς μπορεί να είναι πιο δύσκολη λόγω της μεγαλύτερης επίπτωσης ελίκωσης της κερκιδικής, υποκλείδιας, βραχιονοκεφαλικής αρτηρίας και της αορτής (237).

Στην παρούσα μελέτη υπήρχε τάση για συσχέτιση της αιμορραγίας με τη συνύπαρξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (chi-square=3.467, sig=0.058). Γνωρίζουμε από προηγούμενες μελέτες ότι η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο σε ηλικιωμένους ασθενείς περιεπεμβατικά (238). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στη νεφρική ανεπάρκεια υπάρχει διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού και ασβέστωση των αγγείων, γεγονός που προδιαθέτει στην εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών. Η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με αγγειακή

ευθραυστότητα και ασβέστωση, γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας από το σημείο προσπέλασης (239). Άλλος παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών είναι η ύπαρξη γνωστής αναιμίας (240). Στη συγκεκριμένη μελέτη η προϋπάρχουσα αναιμία δε φάνηκε να συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αιμορραγίας. Το γυναικείο φύλο σχετίζεται με διπλάσια επίπτωση μείζονας αιμορραγίας μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική, όπως φάνηκε στη μελέτη CADILLAC (241), κάτι το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε από τη δική μας αναδρομική μελέτη.

Η χρήση ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της προθρομβωτικής κατάστασης των ασθενών με STEMI. Ωστόσο, στους ηλικιωμένους ασθενείς η χρήση τους προδιαθέτει στην εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη με τη θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων και την εμφάνιση αιμορραγίας (chi-square=13.051, sig=0.005). Άλλωστε στις βασικές μελέτες των νεότερων αντιπηκτικών (NOACs) και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (ticagrelor, prasugrel) αυτή η ηλικιακή ομάδα υποεκπροσωπείται.

Ενδιαφέρον, αποτελεί το γεγονός ότι απο την αναδρομική αυτή μελέτη προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής του κλάσματος εξωθήσεως (EF) και της εμφάνισης αιμορραγίας (t-test: 2.186, p≈0,03). Οι ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (EF< 40%), παρουσίαζαν συχνότερα αιμορραγικές επιπλοκές. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν περισσότερες συννοσηρότητες (ΧΝΑ, γνωστή αναιμία, περιφερική αγγειακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης), βαρύτερη κλινική εικόνα, ενώ χρησιμοποιούνταν συχνότερα η μηριαία προσπέλαση κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.

Η υπόθεση ότι οι μείζονες αιμορραγίες αποτελούν την αιτία και όχι παράγοντα για αυξημένη θνητότητα είναι ακόμα αμφιλεγόμενη (242). Κάποιες πιθανοί μηχανισμοί φανερώνουν σχέση αιτίας-αποτελέσματος. Μεταξύ αυτών είναι η επιδείνωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας λόγω της μειωμένης ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον η εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας μπορεί να επιβάλλει την απότομη διακοπή της αντιπηκτικής και

αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κι έτσι να αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων (243).

Στην παρούσα μελέτη η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 15.5%, σε αντιστοιχία με προηγούμενες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες εμφανίζουν ενδονοσοκομειακή θνητότητα περίπου 16% (244).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η αιμορραγία σε αυτή την ηλικιακή ομάδα σχετίζεται τόσο με τις συννοσηρότητες, κυρίως με την ύπαρξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και το γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, όσο και με τη χρήση μηριαίας προσπέλασης, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας καθώς και με τους φαρμακολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη οπότε και έχει όλα τα μειονεκτήματα αυτής της ομάδας μελετών. Παρόλο ότι το δείγμα της μελέτης προερχόταν από δύο μεγάλα νοσοκομεία του Λεκανοπεδίου Αττικής, το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει τα αποτελέσματα της στατιστικής μελέτης. Επιπρόσθετα, όλα τα στοιχεία και δεδομένα συλλέχθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους και τις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών γεγονός, διαδικασία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε λάθη και παραλείψεις ως προς τη συλλογή των πληροφοριών.

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ STEMI ΗΛΙΚΙΑΣ ≥80 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η πρωτογενής αγγειοπλαστική αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στου ασθενείς με STEMI. Ωστόσο, εξαιτίας της ευθραυστότητας που επέρχεται με την πρόοδο της ηλικίας, η συνύπαρξη δυσμενών συννοσηροτήτων καθώς και ο αποκλεισμός αυτού του πληθυσμού απο τις μελέτες, καθιστά αμφίβολο, αν η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά τα ισχαιμικά και αιμορραγικά καταληκτικά σημεία, έχει θετική επίδραση στους ηλικιωμένους που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί η επίπτωση των αιμορραγικών επιπλοκών που εμφανίζονται σε ασθενείς με STEMI ηλικίας ≥80 ετών που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική .

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 103 ασθενείς με STEMI ηλικίας ≥ 80 ετών που υπεβλήθησαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, κατά τα έτη 2016-2019 και νοσηλεύτηκαν στο Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» και Γ.Ν.Π. «Τζάνειο». Τα στοιχεία της μελέτης συλλέχθηκαν από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών και τον εργαστηριακό τους έλεγχο.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 84 έτη και το 70% ήταν άνδρες. Το 80% των ασθενών είχαν αρτηριακή υπέρταση ενώ το 40% είχαν σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και ήταν καπνιστές. Όσον αφορά τις συννοσηρότητες του δείγματος, το 20% έπασχε από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και είχε γνωστή αναιμία. Από το σύνολο των ασθενών το 40% νοσηλεύτηκε για πρόσθιο STEMI, με το ίδιο ποσοστό για κατώτερο STEMI και το 20% για STEMI άλλης εντόπισης (πλάγιο, οπίσθιο). Στο 40% των ασθενών διενεργήθηκε πρωτογενής αγγειοπλαστική δια της μηριαίας οδού. Το 81,6% έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Αιμορραγικές επιπλοκές εμφάνισε 13,5%, οι οποίες στην πλειονότητά τους ήταν ήπιες και σχετίζονταν με το σημείο παρακέντησης (BARC 1) με ποσοστό 5,8% ενώ σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές (BARC 3) εμφανίσθηκαν σε 5 ασθενείς με ποσοστό 4,9%. Συχνότερα αιμορραγία εμφάνισαν οι ασθενείς με μηριαία προσπέλαση, (p=0,015), που έκαναν χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (p=0,005), με γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, (p=0,047) και χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, (p=0,031).

Συμπεράσματα: Αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική και σχετίζονται με τις συννοσηρότητες, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αυτού καθώς και από τους φαρμακολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

BLEEDING COMPLICATIONS IN PATIENTS ≥80 YEARS OLD WITH STEMI UNDERGOING PERCUTANEOUS PRIMARY CORONARY INTERVENTION

ABSTRACT

Introduction: Percutaneous primary coronary intervention (pPCI) is the treatment of choice for patients with STEMI. However, due to the fragility of age, the coexistence of adverse comorbidities and the exclusion of this population from studies, it is doubtful whether the application of guidelines regarding ischemic and hemorrhagic endpoints has a positive effect on elderly people undergoing percutaneous primary coronary intervention.

The **aim** of this study is to investigate the incidence of bleeding complications in patients with STEMI aged ≥80 years undergoing percutaneous primary coronary intervention.

Material and Method: The study sample consisted of 103 patients with STEMI aged ≥ 80 years who underwent percutaneous primary coronary intervention during the years 2016-2019 and were hospitalized at the General Hospital of Athens "Hippocration" and the General Hospital of Piraeus . "Tzaneio". The study data were collected from the patients' medical records and their laboratory tests.

Results: The mean age of the patients was 84 years and 70% were men. 80% of patients had hypertension and 40% had diabetes, dyslipidemia and were smokers. As for the comorbidities of the sample, 20% suffered from chronic renal failure and had known anemia. Of the total patients, 40% were hospitalized due to anterior STEMI, with the same rate for inferior STEMI and 20% for STEMI of another location (lateral, posterior). In 40% of patients, percutaneous primary coronary intervention was performed via the femoral artery. 81.6% received dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. Hemorrhagic complications occurred in 13.5%, most of whom were mild and associated with the puncture site (BARC 1) with a rate of 5.8%, while significant hemorrhagic complications (BARC 3) occurred in 5 patients with a rate of 4.9%. Patients who underwent pPCI via the femoral artery ($p = 0.015$), who used antiplatelet therapy ($p = 0.005$), with a known history of coronary artery disease ($p = 0.047$) and a low left ventricular ejection fraction ($p = 0.031$), had more frequent bleeding.

Conclusions: Bleeding complications are more common in elderly patients with STEMI who undergo percutaneous primary coronary intervention and are

associated with comorbidities, the specific characteristics of this population as well as the pharmacological factors used during the operation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol 2018; 72:2231.
2. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. Am J Med 2012; 125:1205.
3. Fourth universal definition of myocardial infarction European Heart Journal, 2019, 40, 237–269.
4. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? Circulation 2013; 127:2452.
5. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1997; 30:133.
6. Fowler, N.O., "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. Circulation, 1971. 44(5): p. 755-8.
7. Conti, C.R., Unstable angina. Del Med J, 1974. 46(3): p. 147-8.
8. Braunwald, E., Unstable angina. A classification. Circulation, 1989. 80(2): p. 410-4.
9. Hamm, C.W. and E. Braunwald, A classification of unstable angina revisited. Circulation, 2000. 102(1): p. 118-22.
10. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. J Am Heart Assoc 2015;4(3):e001445.
11. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med 2011;124(1):40–47.
12. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinceva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M,

Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J 2010;31(8):943–957.

13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33(20):2551–2567.
14. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, Armstrong PW, Granger CB. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. Am J Cardiol 2011;108(6):782–788.
15. DeWood, M.A., et al., Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. Circulation, 1983. 68(2 Pt 2): p. I39-49.
16. Reimer, K.A. and R.B. Jennings, The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. Lab Invest, 1979. 40(6): p. 633-44.
17. Reimer, K.A., et al., The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. Circulation, 1977. 56(5): p. 786-94.
18. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med, 1993. 329(10): p. 673-82.
19. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. N Engl J Med, 1985. 312(14): p. 932-6.

20. 13. Verstraete, M., et al., Randomised trial of intravenous recombinant tissue type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. Lancet, 1985.1(8433): p. 842-7.
21. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lancet, 1990. 336(8707): p. 65-71.
22. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet, 1992. 339(8796): p. 753-70
23. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. N Engl J Med, 1993. 329(22): p. 1615-22.
24. Puma, J.A., et al., Support for the open-artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: analysis of 11,228 patients treated with thrombolytic therapy. Am J Cardiol, 1999. 83(4): p. 482-7.
25. Ross, A.M., et al., Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. Circulation, 1998. 97(16): p. 1549-56.
26. Anderson, J.L., L.A. Karagounis, and R.M. Califf, Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 1996. 78(1): p. 1-8.
27. Reiner, J.S., et al., Early angiography cannot predict postthrombolytic coronary reocclusion: observations from the GUSTO angiographic study. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol, 1994. 24(6): p. 1439-44.
28. Brouwer, M.A., et al., Adverse long-term effects of reocclusion after coronary

thrombolysis. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(6): p. 1440-4.
29. White, H.D., et al., Frequent reocclusion of patent infarct-related arteries between 4 weeks and 1 year: effects of antiplatelet therapy. J Am Coll Cardiol, 1995. 25(1): p. 218-23.
30. Hoffmeister, H.M., et al., Fibrin specificity and procoagulant effect related to the kallikrein-contact phase system and to plasmin generation with double-bolus reteplase and front-loaded alteplase thrombolysis in acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2000. 86(3): p. 263-8.
31. Barbagelata, N.A., et al., TIMI grade 3 flow and reocclusion after intravenous thrombolytic therapy: a pooled analysis. Am Heart J, 1997.133(3): p. 273-82.
32. Lincoff, A.M. and E.J. Topol, Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? Circulation, 1993.88(3): p. 1361-74.
33. Ito, H., et al., Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. Circulation, 1996. 93(2): p. 223-8.89
34. Ito, H., et al., Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. Circulation, 1992. 85(5): p. 1699-705.
35. Maes, A., et al., Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. Circulation, 1995. 92(8): p. 2072-8.
36. Maes, A.F., et al., Early assessment of regional myocardial blood flow and metabolism in thrombolysis in myocardial infarction flow grade 3 reperfused myocardial infarction using carbon-11-acetate. J Am Coll Cardiol, 2001. 37(1): p. 30-6.
37. Ambrosio, G., et al., Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. Circulation, 1989. 80(6): p. 1846-61.
38. Rochitte, C.E., et al., Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. Circulation, 1998. 98(10): p. 1006-14.
39. Falk, E. and L. Thuesen, Pathology of coronary microembolisation and no reflow. Heart, 2003. 89(9): p. 983-5.

40. Eeckhout, E. and M.J. Kern, The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. Eur Heart J, 2001. 22(9): p. 729-39.
41. Schroder, R., et al., Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(7): p. 1657-64.
42. Van 't Hof, A.W., et al., Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial infarction Study Group. Lancet, 1997. 350(9078): p. 615-9.
43. Ellis, S.G., et al., Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. Circulation, 1994. 90(5): p. 2280-4.
44. Jurlander, B., et al., Serum myoglobin for the early non-invasive detection of coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J, 1996. 17(3): p. 399-406.
45. Wu, K.C., et al., Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 1998. 97(8): p. 765-72.
46. Voci, P., et al., Coronary recanalization in anterior myocardial infarction: the open perforator hypothesis. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(7): p. 1205-13.
47. Lee, D.P., et al., Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the TIrofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. Circulation, 2003. 107(11): p.1497-501.
48. Gibson, C.M., et al., Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. Circulation, 2000. 101(2): p. 125-30.
49. Wu, K.C., et al., Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. J Am Coll Cardiol, 1998. 32(6): p. 1756-64.
50. Ross, A.M., et al., A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue

angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. J Am Coll Cardiol, 1999. 34(7): p. 1954-62.

51. Wallentin, L., et al., The low-molecular-weight heparin dalteparin as adjuvant therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT PLUS study. Clin Cardiol, 2001. 24(3 Suppl): p. I12-4.
52. Gibler, W.B., et al., Persistence of delays in presentation and treatment for patients with acute myocardial infarction: The GUSTO-I and GUSTO-III experience. Ann Emerg Med, 2002. 39(2): p. 123-30.
53. Morrow, D.A., et al., Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of The Early Retavase-Thrombolysis in Myocardial Infarction (ER-TIMI) 19 trial. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(1): p. 71-7.
54. Bonnefoy, E., et al., Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Lancet, 2002. 360(9336): p. 825-9.
55. Morrison, L.J., et al., Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA, 2000. 283(20): p. 2686-92.
56. Mathew, T.P., et al., Impact of pre-hospital care in patients with acute myocardial infarction compared with those first managed in-hospital. Eur Heart J, 2003. 24(2): p. 161-71.
57. Weaver, W.D., et al., Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. JAMA, 1997. 278(23): p. 2093-8.
58. Zijlstra, F., et al., Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Eur Heart J, 2002. 23(7): p. 550-7.
59. Cannon, C.P., et al., Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. JAMA, 2000. 283(22): p. 2941-7.
60. Brodie, B.R., et al., Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 1998. 32(5): p. 1312-9.

61. Brodie, B.R., et al., Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2000. 85(1): p. 13-8.
62. Stone, G.W., et al., Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. Circulation, 2001. 104(6): p. 636-41.
63. Stone, G.W., PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) Stent Pilot Trial. Clin Cardiol, 1998. 21(2): p. 130.
64. Stone, G.W., et al., Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(1): p. 23-30.
65. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. The TIMI Research Group. JAMA, 1988. 260(19): p. 2849-58.
66. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. N Engl J Med, 1989. 320(10): p. 618-27.
67. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. BMJ, 1991. 302(6776): p. 555-60.
68. Califf, R.M., et al., Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction--phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. Circulation, 1991. 83(5): p. 1543-56.
69. Simoons, M.L., et al., Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. Lancet, 1988. 1(8579): p. 197-203.
70. Topol, E.J., et al., A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute

myocardial infarction. N Engl J Med, 1987. 317(10): p. 581-8.

71. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348:771.
72. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. JAMA 1993; 270:1211.
73. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994; 343:311.
74. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329:673.
75. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329:1615.
76. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation 1987; 76:142.
77. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 91:1923.
78. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. Circulation 1998; 97:1549.
79. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, et al. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1391.

80. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, et al. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1992; 19:1.
81. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, et al. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. Circulation 1993; 87:1829.
82. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1739.
83. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346:957.
84. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. Circulation 1998; 98:1860.
85. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P, et al. Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST Segment Monitoring Substudy. J Am Coll Cardiol 1998; 31:783.
86. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1987; 317:581.
87. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. Circulation 1990; 82:781.
88. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, et al. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. Circulation 2001; 104:1229.

89. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. J Am Coll Cardiol 2003; 42:7.
90. Dönges K, Schiele R, Gitt A, et al. Incidence, determinants, and clinical course of reinfarction in-hospital after index acute myocardial infarction (results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction [MITRA], and the myocardial infarction registry [MIR]). Am J Cardiol 2001; 87:1039.
91. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Circulation 1995; 92:2811.
92. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. Ann Intern Med 1998; 129:597.
93. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. Stroke 2000; 31:1802.
94. Cannon CP, Bahit MC, Haugland JM, et al. Underutilization of evidence-based medications in acute ST elevation myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 9 Registry. Crit Pathw Cardiol 2002; 1:44.
95. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1993; 328:673.
96. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336:1621.
97. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. JAMA 1997; 278:2093.
98. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, et al. Long-term outcome after primary

angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. J Am Coll Cardiol 1999; 33:640.

99. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Influence of acute myocardial infarction location on in-hospital and late outcome after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty versus tissue plasminogen activator therapy. Am J Cardiol 1996; 78:19.
100. Saito S, Hosokawa FG, Kim K, et al. Primary stent implantation without coumadin in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 28:74.
101. Bauters C, Lablanche JM, Van Belle E, et al. Effects of coronary stenting on restenosis and occlusion after angioplasty of the culprit vessel in patients with recent myocardial infarction. Circulation 1997; 96:2854.
102. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Clinical and angiographic follow-Up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. Circulation 1999; 99:1548.
103. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1999; 341:1949.
104. Suryapranata H, van 't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97:2502.
105. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1234.
106. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, et al. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD005313.
107. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349:733.
108. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. Circulation 2005; 112:2017.

109. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. Eur Heart J 2008; 29:1259.
110. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. Eur Heart J 2003; 24:94.
111. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. Eur Heart J 2007; 28:679.
112. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). J Am Coll Cardiol 2001; 37:985.
113. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. N Engl J Med 2000; 343:385.
114. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. Lancet 2002; 359:920.
115. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1713.
116. Nielsen PH, Maeng M, Busk M, et al. Primary angioplasty versus fibrinolysis in acute myocardial infarction: long-term follow-up in the Danish acute myocardial infarction 2 trial. Circulation 2010; 121:1484.
117. Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, et al. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. Circulation 2002; 106:2346.
118. Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, et al. Modeling and risk prediction in the

current era of interventional cardiology: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. Circulation 2003; 107:1871.

119. Shaw RE, Anderson HV, Brindis RG, et al. Development of a risk adjustment mortality model using the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) experience: 1998-2000. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1104.
120. Hannan EL, Racz M, Ryan TJ, et al. Coronary angioplasty volume-outcome relationships for hospitals and cardiologists. JAMA 1997; 277:892.
121. Hannan EL, Arani DT, Johnson LW, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in New York State. Risk factors and outcomes. JAMA 1992; 268:3092.
122. O'Connor GT, Malenka DJ, Quinton H, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions in 1994-1996. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. J Am Coll Cardiol 1999; 34:681.
123. Ellis SG, Weintraub W, Holmes D, et al. Relation of operator volume and experience to procedural outcome of percutaneous coronary revascularization at hospitals with high interventional volumes. Circulation 1997; 95:2479.
124. Moscucci M, Kline-Rogers E, Share D, et al. Simple bedside additive tool for prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions. Circulation 2001; 104:263.
125. Qureshi MA, Safian RD, Grines CL, et al. Simplified scoring system for predicting mortality after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1890.
126. Singh M, Lennon RJ, Holmes DR Jr, et al. Correlates of procedural complications and a simple integer risk score for percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2002; 40:387.
127. Singh M, Rihal CS, Selzer F, et al. Validation of Mayo Clinic risk adjustment model for in-hospital complications after percutaneous coronary interventions, using the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1722.
128. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Bedside estimation of risk from percutaneous coronary intervention: the new Mayo Clinic risk scores. Mayo

Clin Proc 2007; 82:701.
129. Cavender MA, Ohman EM. What do you need to know before performing a percutaneous coronary intervention? Circulation 2008; 118:609.
130. Jeremias A, Kleiman NS, Nassif D, et al. Prevalence and prognostic significance of preprocedural cardiac troponin elevation among patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the evaluation of drug eluting stents and ischemic events registry. Circulation 2008; 118:632.
131. Baim DS, Grossman W. Complications of cardiac catheterization. In: Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, Baim,DS, Grossman W (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1996. p.p.17.
132. Black AJ, Namay DL, Niederman AL, et al. Tear or dissection after coronary angioplasty. Morphologic correlates of an ischemic complication. Circulation 1989; 79:1035.
133. Cappelletti A, Margonato A, Rosano G, et al. Short- and long-term evolution of unstented nonocclusive coronary dissection after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1484.
134. Ellis SG, Roubin GS, King SB 3rd, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. Circulation 1988; 77:372
135. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, et al. Incidence, morphology, angiographic findings, and outcomes of intramural hematomas after percutaneous coronary interventions: an intravascular ultrasound study. Circulation 2002; 105:2037.
136. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2000; 86:680.
137. Aliabadi D, Tilli FV, Bowers TR, et al. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting. Am J Cardiol 1997; 80:994.
138. Bolte J, Neumann U, Pfafferott C, et al. Incidence, management, and outcome of stent loss during intracoronary stenting. Am J Cardiol 2001; 88:565.
139. Gonda E, Edmundson A, Mann T. Late coronary stent infection: a unique

complication after drug-eluting stent implantation. J Invasive Cardiol 2007; 19:E307.

140. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Ruiz M, et al. Coronary aneurysms after drug-eluting stent implantation: clinical, angiographic, and intravascular ultrasound findings. J Am Coll Cardiol 2009; 53:2053.
141. Robbins MA, Marso SP, Wolski K, et al. Chest pain--a strong predictor of adverse cardiac events following precutaneous intervention (from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial [EPISENT])]. Am J Cardiol 1999; 84:1350.
142. De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, et al. Decline in platelet count in patients treated by percutaneous coronary intervention: definition, incidence, prognostic importance, and predictive factors. Eur Heart J 2010; 31:1079.
143. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1765.
144. Plourde G, Pancholy SB, Nolan J, et al. Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015; 386:2192.
145. Samore MH, Wessolossky MA, Lewis SM, et al. Frequency, risk factors, and outcome for bacteremia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1997; 79:873.
146. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. J Am Coll Cardiol 2006; 47:175.
147. Muller DW, Shamir KJ, Ellis SG, Topol EJ. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures. Am J Cardiol 1992; 69:63.
148. Carrozza JP Jr, Baim DS. Complications of directional coronary atherectomy: incidence, causes, and management. Am J Cardiol 1993; 72:47E.
149. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. Circulation 1993; 88:1569.

150. Cote AV, Berger PB, Holmes DR Jr, et al. Hemorrhagic and vascular complications after percutaneous coronary intervention with adjunctive abciximab. Mayo Clin Proc 2001; 76:890.
151. Argulian E, Patel AD, Abramson JL, et al. Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. Am J Cardiol 2006; 98:48.
152. Sadeghi HM, Grines CL, Chandra HR, et al. Percutaneous coronary interventions in octogenarians. glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors' safety profile. J Am Coll Cardiol 2003; 42:428.
153. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2003; 289:853.
154. Antman EM. Should bivalirudin replace heparin during percutaneous coronary interventions? JAMA 2003; 289:903.
155. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 355:2203.
156. Stone GW, White HD, Ohman EM, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. Lancet 2007; 369:907.
157. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet 2011; 377:1409.
158. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet 2015; 385:2465.
159. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. J Am Coll Cardiol 2012; 60:2481.
160. Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction

treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. J Am Coll Cardiol 2014; 63:964.

161. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. JACC Cardiovasc Interv 2016; 9:1419.
162. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1861.
163. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. J Am Coll Cardiol 1988; 11:1.
164. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011; 123:2736.
165. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation 2012; 125:1424.
166. Vranckx P, Leonardi S, Tebaldi M, et al. Prospective validation of the Bleeding Academic Research Consortium classification in the all-comer PRODIGY trial. Eur Heart J 2014; 35:2524.
167. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, et al. The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications. J Am Coll Cardiol 2014; 63:1866.
168. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. Am J Cardiol 2007; 100:1364.
169. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic

implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. Am J Cardiol 2003; 92:930.

170. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1:202.
171. Baklanov DV, Kim S, Marso SP, et al. Comparison of bivalirudin and radial access across a spectrum of preprocedural risk of bleeding in percutaneous coronary intervention: analysis from the national cardiovascular data registry. Circ Cardiovasc Interv 2013; 6:347.
172. Rao SV, Dai D, Subherwal S, et al. Association between periprocedural bleeding and long-term outcomes following percutaneous coronary intervention in older patients. JACC Cardiovasc Interv 2012; 5:958.
173. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011; 32:1854.
174. Pellaton C, Cayla G, Silvain J, et al. Incidence and consequence of major bleeding in primary percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction in the era of radial access: an analysis of the international randomized Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin Or unfractionated heparin to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up trial. Am Heart J 2015; 170:778.
175. Fernandes LS, Tcheng JE, O'Shea JC, et al. Is glycoprotein IIb/IIIa antagonism as effective in women as in men following percutaneous coronary intervention?. Lessons from the ESPRIT study. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1085.
176. Chacko M, Lincoff AM, Wolski KE, et al. Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial. Am Heart J 2006; 151:1032.e1.
177. Pandie S, Mehta SR, Cantor WJ, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography/Intervention in Women With Acute Coronary

Syndromes: Insights From the RIVAL Trial (Radial Vs femorAL access for coronary intervention). JACC Cardiovasc Interv 2015; 8:505.

178. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Circulation 2011; 123:2681.
179. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. Thromb Haemost 2010; 103:13.
180. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. N Engl J Med 2004; 350:232.
181. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA 2004; 292:45.
182. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2006; 355:1006.
183. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354:1464.
184. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 373:997.
185. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001.
186. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045.
187. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. N Engl J Med 2009; 361:2318.
188. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. N Engl J Med 2009; 361:940.
189. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet

Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 321:2414.

190. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014; 371:2155.
191. Suh JW, Mehran R, Claessen BE, et al. Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. J Am Coll Cardiol 2011; 58:1750.
192. Kwok CS, Khan MA, Rao SV, et al. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Interv 2015; 8.
193. Kim P, Dixon S, Eisenbrey AB, et al. Impact of acute blood loss anemia and red blood cell transfusion on mortality after percutaneous coronary intervention. Clin Cardiol 2007; 30:II35.
194. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? Circulation 2007; 116:2793.
195. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. J Am Coll Cardiol 2009; 53:2019.
196. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. Blood 2005; 106:2605.
197. Taylor JE, Henderson IS, Stewart WK, Belch JJ. Erythropoietin and spontaneous platelet aggregation in haemodialysis patients. Lancet 1991; 338:1361.
198. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. Cardiovasc Res 2003; 59:538.
199. Louvard Y, Benamer H, Garot P, et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). Am J Cardiol 2004; 94:1177.

200. Pristipino C, Trani C, Nazzaro MS, et al. Major improvement of percutaneous cardiovascular procedure outcomes with radial artery catheterisation: results from the PREVAIL study. Heart 2009; 95:476.
201. Mamas MA, Anderson SG, Carr M, et al. Baseline bleeding risk and arterial access site practice in relation to procedural outcomes after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2014; 64:1554.
202. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. J Am Coll Cardiol 2012; 60:2481.
203. Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. J Am Coll Cardiol 2014; 63:964.
204. Koreny M, Riedmüller E, Nikfardjam M, et al. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. JAMA 2004; 291:350.
205. Ellis SG, Bhatt D, Kapadia S, et al. Correlates and outcomes of retroperitoneal hemorrhage complicating percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 2006; 67:541.
206. Nguyen P, Makris A, Hennessy A, et al. Standard versus ultrasound-guided radial and femoral access in coronary angiography and intervention (SURF): a randomised controlled trial. EuroIntervention 2019; 15:e522.
207. Ducas J, Chan MC, Miller A, Kashour T. Immediate protamine administration and sheath removal following percutaneous coronary intervention: a prospective study of 429 patients. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 56:196.
208. Cosgrave J, Qasim A, Latib A, et al. Protamine usage following implantation of drug-eluting stents: a word of caution. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71:913.
209. Nishikawa M, Isshiki T, Kimura T, et al. No association between on-treatment platelet reactivity and bleeding events following percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy: A post hoc analysis. Thromb Res 2015; 136:947.
210. Wang TY, Henry TD, McCoy LA, et al. Contemporary use of platelet function

and pharmacogenomic testing among patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention in the United States. Am Heart J 2015; 170:706.

211. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, et al. Division of vital statistics. deaths: final data for 2005. National vital statistics reports. Natl Vital Stat Rep 2008; 56: 1–120.
212. Schneider EL. Aging in the third millennium. Science 1999; 283: 796–797.
213. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomised trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001; 286: 708–713.
214. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van De Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM (2007) Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation 115:2570–2589
215. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J (2002) Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Lancet 359:373–377 3.
216. Dudek D, Siudak Z, Kuta M, Dziewierz A, Mielecki W, Rakowski T, Giszterowicz D, Dubiel JS (2006) Management of myocardial infarction with ST-segment elevation in district hospitals without catheterisation laboratory: Acute Coronary Syndromes Registry of Malopolska 2002–2003. Kardiol Pol 64:1053–1060
217. Krumholz HM, Friesinger GC, Cook EF, Lee TH, Rouan GW, Goldman L (1994) Relationship of age with eligibility for thrombolytic therapy and mortality among patients with suspected acute myocardial infarction. J Am Geriatr Soc 42:127–131
218. Van De Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P,

Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 29:2909–2945

219. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, Garcia EJ, Lopez-Sendon JL, Macaya C, Hernandez-Antolin R (2011) Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. Eur Heart J 32:51–60

220. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. Circulation. 2004;110(12):1598-1604.

221. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al; Reseau de Cardiologie de FrancheComte. Changes in management of elderly patients with myocardial infarction. Eur Heart J. 2009;30(8):987-994.

222. DeGeare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trials). Am J Cardiol. 2000;86 (1):30-34

223. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A (2008) Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol 51:690–697

224. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, Topol EJ, Manoukian SV (2007) Predictors and impact of majorhemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. Am J Cardiol 100:1364–1369

225. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW,

Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM (2004) Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes.
226. JAMA 292:1555–1562
227. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB III, Ohman EM, Stone GW (2007) Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. J Am Coll Cardiol 49:1362–1368
228. Siudak Z, Zawislak B, Dziewierz A, Rakowski T, Jakala J, Bartus S, Noworolnik B, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D (2010) Transradial approach in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with abciximab results in fewer bleeding complications: data from EUROTRANSFER registry. Coron Artery Dis 21:292–297
229. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. Am J Cardiol 2003; 92: 930–935.
230. Cohen DJ, Lincoff AM, Lavelle TA, et al. Economic evaluation of bivalirudin with provisional glycoprotein IIB/IIIA inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIB/IIIA inhibition for percutaneous coronary intervention: results from the REPLACE-2 trial. J Am CollCardiol 2004; 44: 1792–1800.
231. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003; 24: 1815–1823.
232. Aronow HD, Peyser PA, Eagle KA, et al. Predictors of length of stay after coronary stenting. Am Heart J 2001; 142: 799–805.
233. Vavalle JP, Rao SV. Impact of bleeding complications on outcomes after percutaneous coronary intervention. Interv Cardiol 2009; 1: 51–62.
234. Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. National Cardiovascular Data R. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. JAMA 2013; 309: 1022–1029.
235. Feldman DN, Gade CL, Slotwinder AJ et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (< 60, 60–80, and > 80 years). Am J Cardiol 2006; 98: 1334–1339.

236. Jolicoeur EM, O'Neill WW, Hellkamp A, Hamm CW, Holmes DR Jr, Al-Khalidi HR , Patel MR, van de Werf FJ, Pieper K, Armstrong PW, Granger CB; APEX-AMI Investigators. Transfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. European Heart Journal. 2009;30:2575-2583.
237. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003; 24: 1815–23.
238. Yokoyama N, Takeshita S, Ochiai M, et al. Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 2000; 49: 357–362.ouvard Y, Benamer H, Garot P, Hildick-Smith D, Loubeyre C Rigattieri S, Monchi M, Lefèvre T, Hamon M; OCTOPLUS Study Group. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). Am J Cardiol 2004;94:1177e1180.Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1567–72.
239. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E, Cox DA, Turco M, Stuckey TD, Na Y, Lansky AJ, Gersh BJ, O'Neill WW, Mehran R, Stone GW. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. J Am Coll Cardiol 2005;45 (9):1397–405.
240. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, Tsuchiya Y, Brodie BR, Cox DA, Aymong ED, Stuckey TD, Garcia E, Tcheng JE, Mehran R, Negoita M, Fahy M, Cristea E, Turco M, Leon MB, Grines CL, Stone GW. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. Circulation 2005; 111(13):1611–8.
241. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA, GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? Circulation 2007;116:2793–801.

242. Ikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006;114(8):774–82.
243. R. Showkathali, E. Boston-Griffiths, M. Parker, J.R. Davies, G.J. Clesham, J.W. Sayer, et al., Should primary percutaneous coronary intervention be the routine reperfusion strategy in octogenarians presenting with ST elevation myocardial infarction? J Cardiovasc. Med. Hagerstown Md. 15 (1) (2014 Jan) 53–59.