

Facilitovaná přímá koronární angioplastika

Ivo Varvařovský

Kardio-Troll, Krajská nemocnice Pardubice, Pardubice, Česká republika

Varvařovský I (Kardio-Troll, Krajská nemocnice Pardubice, Pardubice, Česká republika). **Facilitovaná přímá koronární angioplastika.** *Cor Vasa* 2006;48(7–8):267–271.

Přítomnost průtoku infarktovou koronární tepnou ještě před zahájením přímé koronární angioplastiky (PCI) je spojena s významně lepším průběhem onemocnění. Pro zprůchodnění infarktové tepny před PCI bylo navrženo několik strategií farmakologické léčby, podávané při prvním kontaktu s nemocným. Léčba plnou dávkou fibrinolytika a léčba sníženou dávkou fibrinolytika v kombinaci s inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa před provedením PCI vede prokazatelně k horšímu klinickému průběhu akutního infarktu myokardu. Nefrakcionovaný heparin a kyselina acetylsalicylová zůstávají základem současné léčby, avšak optimální farmakoterapie před přímou koronární angioplastikou zůstává nadále otevřena klinickému výzkumu.

Klíčová slova: Facilitovaná PCI – Přímá PCI – Akutní infarkt myokardu – Trombolýza

Varvařovský I (Kardio-Troll, Pardubice Regional Hospital, Pardubice, Czech Republic). **Facilitated percutaneous coronary intervention.** *Cor Vasa* 2006;48(7–8):267–271.

Presence of blood flow through the infarct-related artery prior to direct coronary angioplasty (percutaneous coronary intervention, PCI) is associated with a significantly better course of the disease. Several strategies of drug therapy instituted on first contact with the patient to recanalize an infarct-related artery before PCI have been proposed. Management with a full-dose fibrinolytic and management with a reduced-dose fibrinolytic combined with GP IIb/IIIa platelet receptor inhibitors prior to PCI demonstrably lead to a worse clinical course of acute myocardial infarction. While unfractionated heparin and acetylsalicylic acid continue to be the mainstay of current therapy, optimal drug therapy prior to PCI continues to pose a challenge to clinical research.

Key words: Facilitated PCI – Direct PCI – Acute myocardial infarction – Thrombolysis

Adresa: MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., Kardio-Troll, Krajská nemocnice Pardubice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, Česká republika, e-mail: ivovarvarovsky@kardio-troll.cz

ÚVOD

Facilitovaná přímá koronární angioplastika (PCI) patří mezi intervenční strategie léčby akutního infarktu myokardu s elevací úseků ST (STEMI). Dostatečně dlouho před zahájením přímé koronární angioplastiky je podáván lék, jehož úkolem je zprůchodnění infarktové tepny ještě před vlastní koronární intervencí. Teoretickým podkladem pro tento léčebný postup se stalo zjištění, že nemocní s normálním průtokem v koronární tepně ještě před vlastní přímou PCI mají nejlepší klinický průběh onemocnění.^(1,2)

Léčebné strategie před vlastní koronární angioplastikou byly zaměřeny buď na podání plné dávky fibrinolytika, nebo na podání poloviční dávky trombolýtika spolu s inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa. K podávání samotných inhibitorů destičkových receptorů GP IIb/IIIa se staví autoři rozporuplně a ne vždy je tato strategie řazena mezi postupy facilitované PCI.

Plná dávka fibrinolytika před PCI

SAMI

Historicky pravděpodobně první studie, zabývající se možností facilitované PCI, byla provedena s použitím streptokinázy a v době před zavedením stentů do léčby akutního infarktu myokardu. Zařazeno bylo do ní 122 nemocných do 4 hodin od začátku obtíží. Nemocní obdrželi 10 000 IU heparinu a aspirin a byli randomizováni k 30minutové léčbě streptokinázou nebo placebem. Následně byla provedena koronardiografie a u vhodných nálezů byla provedena „immediate PTCA“. Použití angioplastiky bylo indikováno stejně často u nemocných v placebové i aktivně léčené skupině, úspěch výkonu byl rovněž srovnatelný. Hodnocení funkce levé komory ukázalo obdobnou ejekční frakci v obou skupinách časně po akutním infarktu myokardu (AIM) i po 6 měsících. Skupina léčená streptokinázou však měla výrazně horší klinický průběh, kdy vážné krvácivé komplikace byly

pozorovány ve 39 % ve srovnání s 8 % ($p < 0,0001$), a byla rovněž častěji nutná urgentní chirurgická revaskularizace myokardu (10,3 % vs. 1,6 %, $p = 0,03$). Autoři uzavírají, že podání streptokinázy před PCI nevede ke zlepšení funkce levé komory, nesníží riziko restenózy a naopak je spojeno s delším, dražším a více komplikovaným klinickým průběhem.⁽³⁾

LIMI

Ve studii bylo randomizováno 224 nemocných k systémové trombolýze alteplázou, k podání alteplázy s následným transportem k PCI a k transportu k přímé PCI. Přestože nemocní léčení alteplázou před transportem k PCI měli významně lepší průtok v koronární tepně na počátku výkonu, na konci výkonu a po 24 hodinách byl koronární průtok horší. Léčba alteplázou před PCI byla spojena s úmrtím či reinfarktem během 42 dnů sledování ve 14 %, zatímco samotná přímá PCI pouze v 8 % (nevýznamný rozdíl při malém počtu zařazených nemocných). Vážné krvácení pozorováno nebylo a méně závažné krvácení bylo dvojnásobně časté při předléčení alteplázou.⁽⁴⁾

PRAGUE-1

Facilitovanou trombolýzu streptokinázou používala i jedna ze tří větví české randomizované studie PRAGUE-1. Ve srovnání s přímou angioplastikou bez předléčení streptokinázou měla tato skupina nevýznamně vyšší mortalitu (12 % vs. 7 %) a významně vyšší výskyt reinfarktů (7 % vs. 1 %, $p = 0,03$). Mozkové krvácení se vyskytlo pouze u nemocných předléčených streptokinázou, a to ve 3 % případů.⁽⁵⁾

PACT

Protože studie s plnou dávkou fibrinolytika následované koronární angioplastikou vykazovaly horší klinický průběh, zvláště pro zvýšený výskyt krvácení a reinfarktů, zvolila studie PACT sníženou dávku fibrinolytika. Podávána byla poloviční dávka rt-PA nebo placebo a poté byli pacienti indikováni ke katetrizaci a koronární angioplastice. Pacienti, kteří měli při příjezdu na katetrizační sál otevřenou infarktovou tepnu, měli ejekční frakci (62,4 %) srovnatelnou s pacienty, kteří měli přímou angioplastiku úspěšně provedenou do jedné hodiny od zahájení léčby (62,5 %). Avšak 88 % nemocných mělo zdržení od bolusu rt-PA/placebo do angioplastiky delší než 60 minut a ti měli výslednou ejekční frakci významně nižší (57,3 %, $p = 0,005$). Studie tedy strategii facilitované PCI nezavrhuje, ale staví ji na úroveň včasné a úspěšně provedené přímé angioplastiky. Podle autorů tento postup zvyšuje množství nemocných, kteří přijíždějí do katetrizační laboratoře s otevřenou koronární tepnou a tito pacienti mají z postupu prospěch. Zároveň srovnatelný výskyt krvácivých příhod a reinfarktů dovoluje považovat poloviční dávku rt-PA za kompatibilní s následně provedenou angioplastikou.⁽⁶⁾ Je však potřeba zdůraznit, že studie neměla dostatečnou statistickou sílu k průkazu rozdílů v klinických ukazatelích a primární parametr výsledného koronárního průtoku a ejekční frakce byl v obou skupinách zcela srovnatelný (*tabulka I*).

Tabulka I
Výsledky studie PACT (rt-PA před PCI vs. přímá PCI)

| | Facilitovaná PCI (n = 303) | Přímá PCI (n = 303) | p |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|-------|
| TIMI 2, 3 před PCI | 61,0 % | 34,0 % | 0,001 |
| TIMI 2, 3 po PCI | 92,8 % | 94,6 % | NS |
| Ejekční frakce | 58,2 % | 58,4 % | NS |
| 30denní mortalita | 3,6 % | 3,3 % | NS |
| Nefatální AIM | 3,0 % | 2,6 % | NS |
| Vážné krvácení | 12,9 % | 13,5 % | NS |

TIMI 2, 3 – koronární průtok srovnatelný (3) nebo lehce zpomalený (2) proti neinfarktové tepně, PCI – perkutánní koronární intervence, AIM – akutní infarkt myokardu

ASSENT-4

Pacienti se STEMI do 6 hodin od počátku obtíží a s očekávanou dobou transportu 1–3 hodiny byli randomizováni k léčbě placebem nebo plnou dávkou tenekteplázy. Primárním sledovaným ukazatelem bylo úmrtí, srdeční selhání a šok do 90 dnů od AIM. Studie plánovala zařazení 4 000 nemocných, ale byla předčasně ukončena již po zhodnocení výsledků od 1 667 pacientů. Výsledky ukazuje *tabulka II*; výsledky přinesly významný důkaz v neprospěch facilitované PCI.⁽⁷⁾

Tabulka II
Studie ASSENT-4 (tenektepláza vs. placebo před PCI)

| | Facilitovaná PCI (n = 829) | Přímá PCI (n = 838) | p |
|--|-------------------------------|------------------------|----------|
| Mortalita | 43/664 (6 %) | 22/656 (3 %) | 0,0105 |
| Primární ukazatel (úmrtí, srdeční selhání, šok) | 151/810 (19 %) | 110/819 (13 %) | 0,0045 |
| Cévní mozková příhoda | 15/829 (1,8 %) | 0 | < 0,0001 |
| Krvácení | 46/829 (6 %) | 37/838 (4 %) | 0,3118 |
| Nefatální AIM | 49/805 (6 %) | 30/820 (4 %) | 0,0279 |
| Urgentní TVR | 53/805 (7 %) | 28/818 (3 %) | 0,0041 |

PCI – perkutánní koronární intervence, AIM – akutní infarkt myokardu, TVR – target vessel revascularization (revaskularizace původně ošetřené tepny)

Poloviční dávka fibrinolytika + inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa

ADVANCE MI

Studie hodnotila podání poloviční dávky tenekteplázy spolu s eptifibatidem (TNK + E) nebo eptifibatid (E) samotný před koronární angioplastikou pro STEMI. Studie probíhala pouze ve Spojených státech, původně se uvažovalo o zařazení 5 640 nemocných, avšak ukončena byla velmi předčasně po zařazení 148 nemocných. Průchodnost infarktové tepny i myokardiální perfuze byly zlepšeny u nemocných ve skupině TNK + E, ale právě tito nemocní měli výrazně horší klinický průběh. Primární ukazatel úmrtí a nového srdečního selhání se vyskytl ve skupině TNK + E v 11 %, zatímco ve skupině E pouze u 1 % nemocných ($p = 0,02$). Navíc byl výskyt krvácení ve skupině

TNK + E dvojnásobný. Ačkoliv je soubor nemocných velmi malý a nedovoluje definitivní závěr, od léčebné strategie s poloviční dávkou tenekteplázy spolu s eptifibatidem se upustilo.⁽⁸⁾

BRAVE

Podobné zadání měla studie BRAVE. Poloviční dávka fibrinolytika reteplázy byla doplněna podáním abciximabu (RET + A) a tato facilitace byla srovnávána se samotným podáním abciximabu (A). Primárním ukazatelem byla laboratorní hodnota (velikost infarktu myokardu hodnocená podle SPECT) a tato skutečnost umožnila provést studii o menším rozsahu; randomizováno bylo 253 nemocných. Před PCI bylo významně více nemocných s průtokem TIMI 3 v infarktové tepně ve skupině pacientů RET + A, avšak po PCI byl výsledek zcela srovnatelný. Výsledek léčby z hlediska primárního i sekundárního ukazatele (úmrtí, nefatální AIM, cévní mozková příhoda během 6 měsíců) oběma režimy byl statisticky srovnatelný, přičemž trend k větší bezpečnosti vykazovalo samotné podání abciximabu bez fibrinolytika.⁽⁹⁾ Výsledky jsou shrnuty v tabulce III.

Tabulka III
Výsledky studie BRAVE

| | Facilitovaná PCI (n = 125) | Abciximab před PCI (n = 128) | OR (CI) |
|--|-------------------------------|------------------------------------|---------|
| Velikost AIM (v % levé komory) | 13,0 % | 11,5 % | 0,81 |
| Úmrtí, nefatální AIM, CMP do 6. měsíce | 8 (6,4 %) | 6 (4,7 %) | 0,56 |
| TIMI 3 před PCI | 50 (40,0 %) | 23 (18,0 %) | < 0,001 |
| Krvácení | 7 (5,6 %) | 2 (1,6 %) | 0,16 |

AIM – akutní infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, OR (CI) – odds ratio (95% confidence interval – poměr rizik, interval spolehlivosti)

Nejrozsáhlejší studií, která hodnotila podání fibrinolytika spolu s inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa před angioplastikou pro STEMI, byla studie FINESSE.⁽¹⁰⁾ Studie byla plánována na zařazení 3 000 nemocných k léčbě poloviční dávkou reteplázy s abciximabem (RET + A), abciximabem samotným v režimu facilitované PCI (A) a abciximabem při zahájení přímé angioplastiky (dPCI). Výsledky studie dosud nejsou publikovány.

Isolované podání inhibitorů destičkových receptorů GP IIb/IIIa

Montalescot a spol. patřili mezi první, kteří si všimli klinického přínosu časného podání inhibitorů GP IIb/IIIa před PCI. Retrospektivní analýza studie ADMIRAL prokázala, že nemocní, kteří obdrželi lék již před transportem k primární PCI, mají lepší klinický průběh než ti, kteří dostali lék až na katetrizačním sále. V případě podání abciximabu před transportem bylo snížení kombinovaného ukazatele úmrtí, infarktu myokardu a urgentní revaskularizace významné

(2,5 % vs. 21,1 %, OR /odds ratio/ 0,12, CI /confidence interval/ 0,01–0,98), zatímco podání na katetrizačním sále již k významnému snížení nevedlo (8,3 % vs. 12,4 %, OR 0,67, CI 0,28–1,60). V této studii, kde bylo dovoleno podat inhibitor GP IIb/IIIa již před transportem k přímé PCI (a ve 26 % bylo této možnosti využito), je pozorováno významné zlepšení koronárního průtoku nejen před provedením přímé angioplastiky, ale i po jejím provedení.⁽¹¹⁾ Metaanalýza 6 studií zaměřených již přímo na hodnocení facilitované PCI pomocí inhibitoru GP IIb/IIIa možnost pozitivního vlivu této léčebné strategie dále podporuje.⁽¹²⁾ Hodnocení zahrnuje 931 nemocných, kdy bylo možné srovnat podání před transportem s podáním léku na katetrizačním sále. Polovina studií byla provedena s abciximabem a polovina s tirofibanem. Všechny studie měly však jako primární ukazatel nikoliv klinickou veličinu, ale laboratorní údaj (5krát různé hodnocení koronárního průtoku, jednou ústup elevací ST). Výsledky shrnuje tabulka IV.

Tabulka IV
Metaanalýza 6 studií facilitované PCI
pomocí inhibitorů GP IIb/IIIa

| | Facilitovaná PCI (n = 465) | Přímá PCI (n = 466) | p |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------|
| TIMI 2, 3 před PCI | 194 (41,7 %) | 139 (29,8 %) | 1,69 (1,28–2,22) |
| TIMI 3 před PCI | 84 (20,3 %) | 51 (12,2 %) | 1,85 (1,26–2,71) |
| Mortalita | 16 (3,4 %) | 22 (4,7 %) | 0,72 (0,37–1,40) |
| Nefatální AIM | neuvedeno | neuvedeno | 0,73 (0,31–1,77) |
| Krvácení | neuvedeno | neuvedeno | neuvedeno |

TIMI 3 – koronární průtok v infarktové tepně srovnatelný (3) s neinfarktovou cévou, TIMI 2, 3 – koronární průtok srovnatelný nebo lehce zpomalený (2) proti neinfarktové tepně, PCI – perkutánní koronární intervence, AIM – akutní infarkt myokardu

Pro pozitivní hodnocení facilitované PCI pomocí samotného inhibitoru GP IIb/IIIa schází v současnosti velká klinická studie. Angiografické hodnocení této léčby dává nadějně výsledky, nepřímé klinické hodnocení vykazuje příznivý trend. Je však třeba mít stále na paměti, že i tento postup může být spojen s vyšším rizikem krvácení, které by mohlo klinický účinek neutralizovat nebo převážet do záporného výsledku. Přesto by tato možnost facilitace PCI měla být prozkoumána, protože klinické studie s inhibitory GP IIb/IIIa při snížení dávky heparinu vykazují pouze vzestup lokálních krvácivých komplikací, nikoliv komplikací klinicky vážných.

Současné postavení facilitované PCI v léčbě nemocných s akutním infarktem a elevací úseků ST (STEMI)

Teoretická výhoda facilitované PCI neobstála v tvrdé realitě klinických studií. Situace připomíná 90. léta a studii CAST – extrasystoly byly spojeny s vyšším rizikem náhlého úmrtí, antiarytmika skupiny Ic

extrasystoly dokázala potlačit, a přesto výsledkem byla vyšší úmrtnost při dobře potlačených extrasystolách. Podobně obnovení koronárního průtoku před PCI je spojeno s poklesem mortality pouze tehdy, je-li dosaženo za podmínek konvenční léčby heparinem a aspirinem. Častější obnovení koronárního průtoku v infarktové tepně, kterého dosáhneme plnou dávkou fibrinolytika nebo poloviční dávkou fibrinolytika spolu s inhibitorem GP IIb/IIIa, nám nepřinese zlepšení, ale naopak významné zhoršení klinického průběhu onemocnění. Neutrálního výsledku bylo dosaženo pouze v případě podání poloviční dávky samotného fibrinolytika před PCI (studie PACT). Absence klinického přínosu se ukazovala v průběhu jednotlivých klinických studií facilitované PCI a mimo všechny pochybnosti ji ukazuje níže uvedená metaanalýza.⁽¹³⁾

Tabulka V
Metaanalýza studií facilitované PCI
(7 studií, 4 504 pacientů, 42 dnů sledování)

| | Facilitovaná PCI (n = 2 237) | Přímá PCI (n = 2 267) | OR (CI) |
|------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------|
| TIMI 3 před PCI | 832 (37 %) | 342 (15 %) | 3,18 (2,22–4,55) |
| TIMI 3 po PCI | 1706 (89 %) | 1 803 (88 %) | 1,19 (0,86–1,64) |
| Mortalita | 106 (5 %) | 78 (3 %) | 1,38 (1,01–1,87) |
| Nefatální AIM | 74 (3 %) | 41 (2 %) | 1,71 (1,16–2,51) |
| Urgentní TVR | 66 (4 %) | 21 (1 %) | 2,39 (1,23–4,66) |
| Krvácení | 159 (7 %) | 108 (5 %) | 1,51 (1,10–2,08) |
| Mozkové krvácení | 15 (0,7 %) | 2 (0,1 %) | $p = 0,0014$ |

TIMI 3 – koronární průtok v infarktové tepně srovnatelný s neinfarktovou cévou, PCI – perkutánní koronární intervence, AMI – akutní infarkt myokardu, TVR – target vessel revascularization, revascularizace původně ošetřené tepny, OR (CI) – odds ratio (95% confidence interval – poměr rizik, interval spolehlivosti)

Znamená to, že koncept facilitované PCI je uzavřenou věcí? Podání plné dávky fibrinolytika nebo poloviční dávky fibrinolytika současně s inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa před zahájením angioplastiky je věcí již jednou rozhodnutou – tyto postupy jednoznačně zhoršují klinický průběh onemocnění. Studie PACT s podáním poloviční dávky fibrinolytika vyzněla neutrálně, ale dává nám pro přímou angioplastiku jasný příkaz rychlého konání a dobré organizace – pokud se nemocný dočká reperfúze angioplastikou po delší době než 60 minut od prvního kontaktu s lékařem, začíná pak být poloviční dávka fibrinolytika účinnější pro zachování dobré výkonnosti levé komory (i když bez důkazu o klinickém přínosu takového postupu a ve vybraných centrech v podmínkách kontrolované studie).

V širším slova smyslu jde stále o nalezení optimální doprovodné farmakoterapie pro současnou nej-

účinnější léčbu akutního infarktu myokardu s elevací segmentu ST – přímou koronární angioplastikou. Otevřená je stále možnost časně léčit inhibitory GP IIb/IIIa, o slovo se hlásí léky thienopyridinové skupiny (optimální dávka clopidogrelu, léky s rychlejším nástupem účinku – prasugrel). Prozkoumání jistě budou zasluhovat přímé inhibitory trombinu (bivalirudin) či přímé inhibitory faktoru Xa (DX-9065a). Úloha nepřímých inhibitorů faktoru Xa (fondaparinux) je v podmínkách přímé koronární angioplastiky omezená (OASIS-6) a použití těchto léků s cílem facilitace PCI je nepravděpodobné.⁽¹⁴⁾

LITERATURA

1. Stone GW, Cox D, Garcia E. Normal TIMI (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;104:636–41.
2. Varvařovský I, Branny M, Černý J. Importance of the infarct related artery patency before primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 2003; 45:579–82.
3. O'Neill WW, Weintraub R, Grines CL. A prospective, placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;86:1710–7.
4. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, van den Berg EJ. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426–31.
5. Widimsky P, Groch L, Želízko M. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
6. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS. 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: 1954–62.
7. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–78.
8. ADVANCE MI Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the prematurely terminated ADDRESSING the Value of facilitated ANgioplasty after Combination therapy or Eptifibatide monotherapy in acute Myocardial Infarction (ADVANCE MI) trial. *Am Heart J* 2005;150:116–22.
9. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:947–54.
10. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Faci-

- litated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. Am Heart J 2004;147: E16.
11. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001;344: 1895–903.
 12. Montalescot G, Borentain M, Payot L. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2004;292:362–6.
 13. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. Lancet 2006;367:579–88.
 14. The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006;295:e1–12.
-

Došlo do redakce 1. 4. 2006

Přijato k otištění 10. 5. 2006