

Akut Miyokard İnfarktüsünde Kolaylaştırılmış Perkütan Koroner Girişim

FACILITATED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Dr. Mehmet Fatih ÖZLÜ,^a Dr. Fırat ÖZCAN,^a Dr. Erdoğan İLKAY^a

^aKardiyoloji Kliniği, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Kolaylaştırılmış perkütan koroner girişim (PKG) stratejisi, infarktten sorumlu arterde (İSA), planlanan PKG öncesi erken kan akımını sağlamak amacıyla, fibrinolitikleri ve glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptör blokerlerinin ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanılmasını ve hastanın erken dönemde PKG yapılacak merkeze transferini kapsar. Bu tedavi stratejisi kateter laboratuvarları 24 saat hizmet veremeyen hastanelere başvuran akut miyokard infarktüsülü hastaların tedavisinde bir seçenek olarak düşünülmüştür. Trombolitik tedavinin yaygın kullanılabilirliği ve PKG'in de tam ve sürekli akım sağlamanın avantajları birleştirilerek kolaylaştırılmış PKG stratejisi geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar akut miyokard infarktüsünde girişimsel reperfüzyonla birlikte absiksimab kullanılmasını desteklemektedir. Fakat yapılan bir meta-analizde Gp IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptör blokerlerinin erken ve geç verilmesi arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır, yani Gp IIb/IIIa reseptör blokerlerinin kolaylaştırılmış PKG'de önerildiği gibi erken dönemde, veya kateter laboratuvarında verilmesi arasında klinik sonuçlar açısından belirgin fark bulunamamıştır. Bir başka deyişle, Gp IIb/IIIa reseptör blokerleri ile kolaylaştırılmış PKG stratejisi ile beklenen klinik yarar sağlanamamıştır. PKG öncesi yarıdoz trombolitikle birlikte Gp IIb/IIIa reseptör blokerlerini değerlendiren çalışmalarda da beklenen klinik yarar sağlanamamıştır. Yine, trombolitik tedavi ile kolaylaştırılmış PKG de beklenen klinik yararı sağlayamamıştır. Kolaylaştırılmış PKG'in klinik yararlılığını değerlendiren ve halen devam etmekte olan FINESSE ve CARESS-AMI çalışmalarının sonuçları beklenmektedir. Amerikan kılavuzlarına (ACC/AHA/SCAI) göre, kolaylaştırılmış PKG'in reperfüzyon stratejisi olarak endikasyonu sınıf IIb'dir. Kolaylaştırılmış PKG yüksek riskli hastalarda, PKG kısa sürede yapılması yorsa ve hastanın kanama riski düşük ise yapılabilir. Sonuç olarak, henüz eldeki verilerle kolaylaştırılmış PKG rutin strateji olarak önerilmemektedir. Yalnızca seçilmiş vakalarda Gp IIb/IIIa reseptör blokerlerinin erken dönemde uygulanması avantaj sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyoplasti; fibrinolitik ajanlar; miyokard infarktüsü

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18:222-227

Abstract

Facilitated PCI involves administration of fibrinolytics and/or glycoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) inhibitors, in an attempt to restore early blood flow to the infarct region before the planned PCI and early transfer of the patient for immediate PCI. This strategy is thought as an alternative for the treatment of patients who admitted to the hospitals in which primary PCI can't be performed for 24 hours. Facilitated PCI strategy is developed as a result of the widespread use of thrombolytics and the advantage that PCI can maintain complete and continuous flow. Previous studies support the use of abciximab together with interventional reperfusion in acute myocardial infarction. However a meta-analysis concluded that mortality did not differ significantly when Gp IIb/IIIa receptor blockers were given early or late; this means that administration of Gp IIb/IIIa receptor blockers in the early period as proposed in facilitated PCI or later in the catheterization laboratory does not make any significant clinical difference. The expected clinical benefit could not be obtained either in studies evaluating the administration of Gp IIb/IIIa receptor blockers together with half dose thrombolytics or thrombolytics alone. FINESSE and CARESS-AMI studies have been evaluating the clinical benefits of facilitated PCI and their results have not obtained yet. According to American guidelines (ACC/AHA/SCAI) reperfusion with facilitated PCI is indicated in class IIB. In high risk patients if PCI is not available immediately and if patient's risk of bleeding is low, facilitated PCI can be performed. As a result, facilitated PCI is not recommended as a routine strategy with the findings in hand yet. Only in selected cases administration of Gp IIb/IIIa receptors can be beneficial.

Key Words: Angioplasty; fibrinolytic agents; myocardial infarction

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 23.08.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mehmet Fatih ÖZLÜ
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, ANKARA
mehmetfatihozlu@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Kolaylaştırılmış perkütan koroner girişim (PKG) stratejisi, infarktten sorumlu arter'de (İSA), planlanan PKG öncesi kan akımını sağlamak amacıyla, fibrinolitikleri ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin ayrı ayrı

ya da kombine olarak kullanılmasını ve hastanın erken dönemde PKG yapılacak merkeze transferini kapsar.¹ Bu tedavi stratejisi kateter laboratuvarları 24 saat hizmet veremeyen hastanelere başvuran akut miyokard infarktüsülü hastaların tedavisinde bir seçenek olarak düşünülmüştür. Kolaylaştırılmış PKG’de, kurtarıcı PKG’den farklı olarak tüm hastalar farmakolojik reperfüzyonu takiben PKG’e alınır, kurtarıcı PKG’de ise farmakolojik reperfüzyon başarısız olmuşsa anjiyoplasti yapılır.

Akut ST segment yükseklikli miyokard infarktüsünde temel olarak 2 tedavi stratejisi vardır, bunlar klasik trombolitik tedavi ve son yıllarda belirgin önem kazanan primer PKG tedavisidir. Perkütan koroner girişimin trombolitik tedaviye olan üstünlüğü, yapılan bir çok randomize büyük ölçekli çalışmada gösterilmiştir. Keeley ve ark.nın yapmış olduğu, 23 randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, akut ST segment yükseklikli miyokard infarktüsünde primer PKG’in trombolitik tedaviye göre ölüm, reinfarktüs ve inmeyi önlemede daha üstün olduğu gösterilmiştir.² Bir başka deyişle ST segment yükseklikli miyokard infarktüsünde primer PKG yaygın olarak tercih edilen ve kabul görmüş tedavi şeklidir.

Akut miyokard infarktüsünde reperfüzyon tedavisinde zaman esastır, çünkü iskeminin yol açtığı nekroz progresif bir olaydır. Tedavideki gecikmelerin fibrinolitik tedavinin yararında belirgin düşüşe yol açtığı 50000’den fazla hastanın dahil edildiği bir meta-analizde gösterilmiştir.³ Perkütan koroner girişimle sağlanan reperfüzyonda da durum aynıdır. Yani akut ST segment yükseklikli miyokard infarktüsüyle gelen hastada ne kadar erken reperfüzyon sağlanırsa, hasta için sağlanan mortalite azalması da o kadar fazla olacaktır. Yapılan çalışmalar ilk 2-3 saatteki gecikmelerin klinik sonuçları önemli oranda, olumsuz yönde değiştirdiğini göstermiştir. İlk 2-3 saatten sonraki gecikmelerin etkisinin ise, klinik sonuçlara daha az yansıdığı görülmüştür.⁴ Bundan dolayı semptom başlangıcından sonraki ilk 2-3 saatlik periyod, önemine binaen “altın pencere” olarak adlandırılmıştır.¹ Çok erken, yani ilk 2-3 saatte yapılan reperfüzyonun klinik etkilerinin, kurtarılan miyokard dokusuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Miyokard dokusundaki iskemi, progresif olduğu için bu dönem oldukça zaman-bağımlıdır. Daha geç yapılan, yani ilk 2-3 saatten sonraki reperfüzyonun klinik etkilerinin de İSA’deki açıklığa bağlı yeniden şekillenmenin (remodelling) önlenmesine ve elektriksel stabilitenin sağlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir ki bu etkiler ilk 2-3 saate göre, kısmen daha az zaman bağımlıdır.

Primer perkütan girişim trombolitik tedaviye göre bu kadar etkin olmasına karşın, günün 24 saati primer PKG yapabilen merkez sayısı oldukça kısıtlıdır. Amerika’da hastanelerden %20’sinden azında ve Avrupa’da da hastanelerin %10’undan azında kalp kateterizasyon imkanı vardır. Kalp kateterizasyonu imkanı olan hastanelerin de, sadece bir kısmında haftanın yedi günü 24 saat boyunca acil PKG yapılabilir.⁵

Peki primer PKG olanağı olmayan bir merkeze başvuran ST segment yükseklikli miyokard infarktüsü geçiren bir hasta için tedavi seçenekleri nelerdir? Bunlardan birincisi trombolitik tedavi ile izlem, ikincisi primer PKG için transfer ve üçüncü seçeneğimiz de kolaylaştırılmış PKG stratejisidir.

Akut miyokard infarktüsüyle başvuran hastaların doğrudan PKG için transferini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, primer PKG’in trombolitik tedaviye üstünlüğünün nakildeki gecikmeler ile azalabileceği gösterilmiştir.^{6,7} Bununla ilgili yapılan PRAGUE-2⁸ ve DANAMI-2⁹ çalışmalarının da dahil edildiği 5 çalışmanın meta-analizinde, transfere bağlı yaklaşık 39 dakika olan gecikmeye rağmen primer PKG’in, yerinde trombolitik tedaviye göre nonfatal miyokard infarktüsü, inme ile ölüm, nonfatal reinfarkt ve inmenin dahil edildiği birleşik son noktada belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir.² Bu çalışmalarda PKG imkanı olmayan hastanelere başvuran ST segment yükseklikli miyokard infarktüsülü hastalarda yaklaşık 1 saat olan gecikmeye rağmen, primer PKG’in üstünlüğünü koruduğu gösterilmiştir. Fakat dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta vardır ki, o da “gerçek dünya”da transfer sürelerinin bu çalışmalarda saptandığı kadar kısa olmadığıdır. NRMİ yani Amerika Birleşik Devletleri’nin kayıtlarına göre transfer süresi hastaların %87’sinde 2 saatin üstündedir.¹⁰ Peki transfer süresi uzadıkça ne olu-

yor? Ölüm oranları artıyor, örneğin mortalite, kapı-balon zamanı 60-120 dakika olanlarda %15, 120 dakikanın üzerinde olanlarda da %40-60 oranında artmaktadır.⁶ Kısacası, hastaların büyük kısmında transfere bağlı 2 saatin üstünde gecikme olmakta ve bu da %40-60'lık bir mortalite artışına yol açmaktadır. Sonuç olarak hastaların doğrudan primer PKG için nakledilmesi en azından bugün için akılcı görünmemektedir.

Yine primer PKG ve trombolitikleri karşılaştırılan bir diğer meta-analizde, eğer trombolitik verilmesi ile balon şişirilmesi arasındaki süre 1 saatten fazla ise primer PKG'nin yararlarının çok azalacağı gösterilmiştir.¹¹ O halde; PKG'nin etkinliği kabul edilmekle birlikte, semptom sonrası çok erken başvuran hastalarda yani ilk 2 saat içinde, doğrudan transfer yerine, fibrinolitik tedavi de iyi sonuçlar verir ve PKG imkanı olmayan merkezlerde ve PKG'in 60 dakikadan daha fazla gecikeceği düşünülen vakalarda tercih edilebilmektedir.¹¹

Kolaylaştırılmış PKG'yi destekleyen önemli verilerden bir diğeri de PKG öncesi epikardiyal TİMİ akımın klinik sonuçlara etkisidir. Yapılan çalışmalarda İSA'de PKG öncesi TİMİ akımları ile klinik sonuçlar arasında korelasyon saptanmıştır. Yani hastanın PKG öncesi İSA'ı ne kadar açıksa, klinik sonuçlar da o kadar iyi olmaktadır.¹² PAMI çalışmalarında da TIMI 3 akımı olanların, daha düşük akımı olanlara göre hem hastane içi hem de 6 aylık mortalitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.¹³ Özetle, kolaylaştırılmış PKG'de önerilen farmakolojik tedavi ile sağlanan İSA'deki açıklığın klinik sonuçlara iyi yönde etki edeceği düşünülmüştür.

Trombolitik tedavinin yaygın kullanılabilirliği ve PKG'in de tam ve sürekli akım sağlaması avantajları birleştirilerek kolaylaştırılmış PKG stratejisi geliştirilmiştir. Bu strateji, PKG yapılacak merkeze transfer için kaybedilen zaman zarfında, farmakolojik olarak reperfüzyonun sağlanacağı ve bu erken reperfüzyon sayesinde de daha küçük infarkt alanları, PKG ile daha yüksek başarı ve daha iyi klinik sonuçlar alınacağı hipotezi üzerine kurulmuştur.

Kolaylaştırılmış PKG'de elimizde farmakolojik olarak üç seçenek vardır; bunlardan birincisi

sadece glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri, ikincisi yarıdoz trombolitikle birlikte glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri ve üçüncüsü de sadece trombolitiklerdir. Bu seçenekleri yapılan çalışmalar ışığında değerlendirecek olursak;

I. PKG öncesi sadece glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerini değerlendiren çalışmalarda ST segment yükseklikli miyokard infarktüsünde absiksimab ile beraber ve absiksimab kullanılmadan yapılan PKG karşılaştırılmıştır. Beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde absiksimab grubunda total olarak ölüm, reinfarkt ve hedef damar revaskülarizasyonunda %46'lık istatistiksel anlamlı, ölüm veya reinfarkta %34'lük istatistiksel anlamlı ve ölümden %26'lık istatistiksel anlamı olmayan bir azalma saptanmıştır.¹⁴ Sonuç olarak bu çalışmalar akut miyokard infarktüsünde girişimsel reperfüzyonla birlikte absiksimab kullanılmasını desteklemektedir.

Peki glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin kolaylaştırılmış PKG'de önerildiği gibi erken dönemde, ya da kateter laboratuvarında verilmesi arasında klinik sonuçlar açısından belirgin fark var mıydı? ReoPro-BRIDGING¹⁵ çalışmasında ST segment yükseklikli miyokard infarktüsülü hastalar absiksimabı acil servis başvurusunda ve PKG öncesi alacak şekilde iki gruba randomize edilmiştir. Sonuçta her iki grup arasında TIMI 3 ve miyokard perfüzyon grade 2/3 akımları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. TIGER-PA¹⁶ çalışmasında da ST segment yükseklikli miyokard infarktüsülü hastalar PKG öncesi tirofibanı acil servis başvurusunda (erken) ve kateter laboratuvarında (geç) alacak şekilde randomize edilmişler. Başlangıç normal TIMI-3 ve miyokard perfüzyon grade 3 akımı erken tirofiban verilen grupta daha iyi bulunmuştur. Fakat 30 günlük izlem sonunda erken ve geç tirofiban kolları arasında ölüm, reinfarkt, rehospitalizasyon ve birleşik son noktada istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ON-TIME¹⁷ çalışmasında da ST segment yükseklikli miyokard infarktüsülü hastalarda, primer PKG öncesi tirofibanın girişim yapılacak merkeze transfer öncesi (erken) ve PKG yapılan merkezde kateter laboratuvarında (geç) uygulanması karşılaştırılmış. Gruplar arasında TIMI 3 akımları açısından belir-

gin fark saptanmazken, TIMI 2 -TIMI 3 akımları erken grupta daha iyi bulunmuş, fakat bir yıl içindeki klinik olaylar açısından anlamlı fark bulunmamıştır. ON-TIME ve TIGER-PA çalışmalarının da dahil olduğu 6 çalışmanın meta-analizinde de glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin erken ve geç verilmesi arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır.¹⁸ Sonuç olarak; glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin PKG'e eklenmesi ile mortalitede %26'lık istatistiksel anlamı olmayan bir azalma sağlanmış, Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin kolaylaştırılmış PKG'de önerildiği gibi erken yada geç uygulanması, mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark yaratmamıştır. Yani glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri ile kolaylaştırılmış PKG stratejisi ile beklenen klinik yarar sağlanamamıştır.

II. PKG öncesi yarıdoz trombolitikle birlikte glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerini değerlendiren BRAVE¹⁹ çalışmasında, ST segment yükseklikli miyokard infarktüsü hastalarda PKG öncesi, absiksimab ve absiksimabla birlikte yarıdoz reteplaz karşılaştırılmıştır. Sonuçta TIMI akım oranları absiksimabla beraber yarı doz reteplaz alan grupta belirgin olarak daha iyi bulunmuş, fakat ölüm, miyokard infarktüsü, inme ve major kanama gibi klinik olaylar ve infarkt alanı açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yine ADVANCE MI²⁰ çalışmasında PKG öncesi eptifibatid ile birlikte yarıdoz tenekteplaz ile PKG öncesi sadece eptifibatid karşılaştırılmıştır. Sonucunda, PKG öncesi İSA açıklığı ve miyokardiyal doku perfüzyonu, tenekteplaz grubunda daha iyi bulunmuş, fakat 60. dakikadaki ST segment rezolüsyonu açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Primer son nokta olan 30 gün içinde ölüm ve ciddi kalp yetmezliği tenekteplaz grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla görülmüştür. Ayrıca kanama komplikasyonları da tenekteplaz grubunda 2 kat fazla oranda görülmüştür. Yani eptifibatid ile birlikte yarıdoz tenekteplaz ile kolaylaştırılmış PKG, İSA açıklığını iyi yönde etkilemiş, fakat klinik yarar ve kanama komplikasyonları açısından belirgin kötü etki oluşturmuştur. Sonuç olarak yarıdoz trombolitik ile birlikte glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri ile kolaylaştırılmış PKG'den de beklenen klinik yarar sağlanamamıştır.

tör blokerleri ile kolaylaştırılmış PKG'den de beklenen klinik yarar sağlanamamıştır.

III. PKG öncesi tam doz trombolitiklerin kullanıldığı ilk çalışmalarda fibrinolitiklerle PKG'in kombinasyonunda belirgin klinik yarar gösterilememiştir. Aynı zamanda bu çalışmalarda komplikasyonlar da daha sık oranda görülmüştür.²¹⁻²⁵ 1999'da yayınlanan PACT²⁶ çalışmasında ST segment yükseklikli miyokard infarktüsünde sadece primer PKG ile yarıdoz tPA sonrası primer PKG arasında ölüm, reinfarkt ve iyileşme dönemi ejeksiyon fraksiyonunda belirgin fark saptanmamıştır. GRACIA-2²⁷ çalışmasında da sadece primer PKG ile tenekteplaz sonrası primer PKG karşılaştırılmıştır. Sonucunda tenekteplaz grubunda daha sık TIMI 3 akım ve 6. saatte daha çok ST segment rezolüsyonu saptanmış, fakat 2 grup arasında infarkt alanı, sol ventrikül fonksiyonu ve klinik sonuçlar açısından belirgin fark saptanmamıştır. CAPITAL AMI²⁸ çalışmasında da sadece tenekteplaz uygulanan hastalar ile tenekteplaz ile kolaylaştırılmış PKG yapılan hastaların klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonucunda her iki grup arasında ölüm, reinfarkt ve felç açısından istatistiksel anlamlı fark görülmezken tekrarlayan kararsız iskemi tenekteplaz artı PKG grubunda belirgin olarak daha az görülmüştür. Yakın zamanda yayınlanan ASSENT-4 PCI²⁹ çalışmasında da tam doz tenekteplaz artı PKG ile sadece PKG karşılaştırılmıştır. Sonucunda ölüm, konjestif kalp yetersizliği, kardiyojenik şok istatistiksel anlamlı olmasa da tenekteplaz ile kolaylaştırılmış PKG kolunda daha fazla oranda görülmüş, yine reinfarkt ve tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu istatistiksel anlamlı oranda kolaylaştırılmış PKG kolunda daha sık izlenmiştir. Bu çalışma kolaylaştırılmış PKG kolunda belirgin dezavantaj olması dolayısıyla erken sonlandırılmıştır. Sonuçta, trombolitik tedavi ile kolaylaştırılmış PKG de beklenen klinik yararı sağlayamamıştır.

Kolaylaştırılmış PKG'nin klinik yararlılığını değerlendiren ve halen devam etmekte olan FINESSE ve CARESS-AMI çalışmalarının sonuçları beklenmektedir. FINESSE çalışmasında hastalar PKG öncesi azaltılmış doz reteplaz artı absiksimab, sadece absiksimab ve plasebo alacak şekil-

de üç gruba randomize edilmiştir. CARESS-AMI çalışmasında hastalar absiksimab artı yarıdoz reteplaz ve PKG gruplarına randomize edilmiştir. İlk gruptaki gereken hastalara kurtarıcı PKG uygulanmıştır.

Amerikan kılavuzlarına (ACC/AHA/SCAI) göre de, kolaylaştırılmış PKG'in reperfüzyon stratejisi olarak endikasyonu sınıf IIB'dir. Kolaylaştırılmış PKG yüksek riskli hastalarda, PKG kısa sürede yapılamıyorsa ve hastanın kanama riski düşük ise yapılabilir.³⁰

Sonuç olarak, henüz eldeki verilerle kolaylaştırılmış PKG rutin strateji olarak önerilmemektedir. Yalnızca seçilmiş vakalarda GpIIb/IIIa reseptör blokerlerinin erken dönemde uygulanması avantaj sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological Facilitation of Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 2005;293:979-86.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. Intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction, a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
- Gersh BJ, Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage: Results of clinical trials and the animal paradigm-paradoxical or predictable? *Circulation* 1993;88:296-306.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999;100:1016-30.
- Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, 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;283:2941-7.
- Brodie BR, Stone GW, Morice MC, et al. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Importance of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:1085-90.
- Widimsky P, Budessinsky T, Vorac 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;24:94-104.
- Moon JC, Kalra PR, Coats AJ. DANAMI-2: Is primary angioplasty superior to thrombolysis in acute MI when the patient has to be transferred to an invasive centre? *Int J Cardiol* 2002;85:199-201.
- Angeja BG, Gibson CM, Chin R, et al. Predictors of Door-to-Balloon Delay in Primary Angioplasty. *Am J Cardiol* 2002;89:1156-61.
- Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
- De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1363-7.
- Stone GW, Cox D, Garcia E, 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;104:636-41.
- Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1886-9.
- Gyöngyösi M, Domanovits H, Benzer W, et al. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion. Pre-hospital reperfusion therapy 2073 Results of the Austrian multicenter randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004;25:2125-33.
- Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. for the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty Investigators. 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;107:1497-501.
- van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, et al. for the On-TIME study group. Facilitation of primary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: Results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004;25:837-46.
- Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. 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.
- Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al. 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.
- The 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.

21. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate PTCA. *Lancet* 1988;1:197-203.
22. The TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2849-58.
23. 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;317:581-8.
24. O'Neill WW, Weintraub R, Grines CL, et al. A prospective, placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;86:1710-7.
25. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, et al. Pre-hospital reperfusion therapy: A strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:2063-74.
26. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, 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. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-62.
27. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras, A, et al. for the GRACIA-2 Investigators. Primary angioplasty versus facilitated intervention (tenecteplase plus stenting) in patients with ST elevation acute myocardial infarction: Final results of the GRACIA-2 trial. (Abstract 1118-1178). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:289A-290A.
28. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI Study) *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417-24.
29. ASSENT-4 PCI investigators. The assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy for acute myocardial infarction. *Lancet* 2006;367:569-78.
30. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) *Circulation* 2006;113:156-75.