

Θεραπεία του οξέος, με ανάρπωση του ST τμήματος, εμφράγματος του μυοκαρδίου. Νεώτερες απόψεις.

Χρήστος Σ. Κατσούρας
Καρδιολόγος,
Επιμελητής Β', Νοσοκομείο Φιλιατών

Ο κύριος στόχος της θεραπείας του οξέος, με ανάρπωση του ST τμήματος, εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) είναι η ταχεία, πλήρης και εμμένουσα αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής. Η θρομβολυτική (ινωδολυτική) θεραπεία ως στρατηγική επαναιμάτωσης έχει οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου για θάνατο στις πρώτες 35 ημέρες μετά από OEM κατά 20-30%.⁽¹⁾ Η φαρμακευτική αγωγή με την χορήγηση των β-αναστολέων και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερο κίνδυνο ισχαιμικών επιπλοκών και βελτίωση της μηχανικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά από OEM. Η ευρεία χρήση των φαρμακευτικών αυτών παραγόντων και το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης, έχει οδηγήσει σε επιπλέον μείωση του κινδύνου για θάνατο μετά από OEM κατά 25% περίπου την τελευταία δεκαετία.⁽²⁾

Παρά όμως την πρόοδο στη θεραπεία του OEM, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα παραμένει υψηλή (6-10%) και ο κίνδυνος των απώτερων επιπλοκών (κύρια: νέα ισχαιμικά επεισόδια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) σημαντικός. Καθοριστικός παράγοντας πρόγνωσης αποτελεί η βατότητα του επικαρδιακού αγγείου μετά το OEM, ιδίως όταν αυτή συνδυάζεται με ικανοποιητική ροή (ροή TIMI 3: σκιαγράφιση της υπεύθυνης αρτηρίας καθ' όλο το μήκος της ταυτόχρονα με τη σκιαγράφιση των υπολοίπων επικαρδιακών αγγείων). Η TIMI 3 ροή σχετίζεται με διάσωση καρδιακού μυ και καλύτερη απώτερη πρόγνωση (ακόμη και όταν δεν διασώζει μυοκάρδιο).⁽³⁻⁵⁾ Η ροή TIMI 3 δεν είναι συνώνυμη της προφύλαξης της αιμάτωσης στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας (ιστική αιμάτωση), αφού σε 30% των ασθενών με ροή TIMI 3 στο επικαρδιακό αγγείο μετά από OEM, η ιστική αιμάτωση είναι παθολογική.⁽⁶⁾ Η ιστική αιμάτωση ελέγχεται με μία σειρά από μεθόδους (αιματηρές ή αναίμακτες, όχι με ευρεία εφαρμογή στην κλινική πράξη μέχρι σήμερα), έχει δε προγνωστική σημασία (μεγαλύτερος κίνδυνος ισχαιμικών επιπλοκών, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου) ανεξάρτητα από την επικαρδιακή ροή.⁽⁷⁾

Η ιστική αιμάτωση εξαρτάται κύρια από δύο παράγοντες: τη μικροαγγειακή απόφραξη που συνεπάγεται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (θρόμβος, σπασμός από διάφορες ουσίες που εκκρίνουν μετά την ενεργοποίησή τους κλπ) και τη βλάβη από επαναιμάτωση που ακολουθεί χρονικά τη μικροαγγειακή απόφραξη (οίδημα, φλεγμονώδεις διεργασίες - συσσώρευση ουδετεροφύλων, βλάβη ενδοθηλίου κλπ). Παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την προφύλαξη από τη μικροαγγειακή απόφραξη αποτελούν οι αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι ενθαρρυντικά.⁽⁸⁾ Οι παράγοντες αυτοί εκτός από τον περιορισμό των μι-

κρο-εμβόλων στη στεφανιαία κυκλοφορία, μειώνουν την Ρ-σελεκτίνη και παίζουν σημαντικό ρόλο στη "σταθεροποίηση" του αρτηριακού τοιχώματος. Τα αποτελέσματα από τη χορήγηση παραγόντων εναντίον της βλάβης από επαναιμάτωση (π.χ. νικορανδίλη, βεραπαμίλη, αδενοσίνη, αντιοξειδωτικές ουσίες), αν και σε πειραματικό επίπεδο είναι ικανοποιητικά, σε κλινικό επίπεδο δεν είναι το ίδιο ενθαρρυντικά.¹⁷¹

Οποιαδήποτε στρατηγική επαναιμάτωσης επιλεγεί ως θεραπεία στο OEM, πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία, πλήρη και εμμένουσα επαναιμάτωση που να οδηγεί σε καλύτερη επικαρδιακή ροή, προφύλαξη της ιστικής αιμάτωσης και τελικά σε καλύτερη κλινική έκβαση. Σήμερα υπάρχουν διάφορες φαρμακευτικές και μηχανικές στρατηγικές επαναιμάτωσης ή συνδυασμός αυτών.

1. Θρομβολυτική (Ινωδολυτική) θεραπεία

Η ενδοφλέβια χορήγηση ινωδολυτικών παραγόντων αποτελεί μία εύχρηστη, απλή, γρήγορη μέθοδο, με δυνατότητα εφαρμογής σε κάθε νοσοκομείο. Η μείωση της θνητότητας που επιφέρει χαρακτηρίζεται από χρονοεξάρτηση (50% αν εφαρμοστεί στο πρώτο δώρο, 20% στις 4 ώρες κ.ο.κ. συγκριτικά με εικονικό φάρμακο).¹⁷² Η μέθοδος οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό ροής TIMI 3 στα πρώτα λεπτά μετά τη χορήγηση του θρομβολυτικού. Από την άλλη μεριά στα 90 λεπτά μετά τη χορήγηση του ινωδολυτικού παράγοντα, μόνο 50% των αρρώστων έχουν ροή TIMI 3, ενώ σε 20% δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική επαναιμάτωση στο ιστικό επίπεδο.

¹⁷³ Επιπλέον, 4-6% των περιπτώσεων κάνουν νέο επεισόδιο OEM (επανεμφραξη της υπεύθυνης αρτηρίας), ενώ σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν έχουν ένδειξη (χρόνος από έναρξη πόνου ως την προσέλευση στο νοσοκομείο μεγαλύτερος από 12 ώρες) ή έχουν αντένδειξη για θρομβόλυση.

2. Αναστολείς γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων με ή χωρίς ινωδολυτικό παράγοντα

Τρεις κλινικές μελέτες (φάσης II), που χρησιμοποίησαν δύο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες της κατηγορίας αυτής (την αιμπεξιμάμπη^{171,172} και την επιπιφιματίδη¹⁷³), έδειξαν ότι η χρησιμοποίησή τους στο OEM σε μονοθεραπεία επαναιμάτωσης οδηγεί σε μέτρια ποσοστά επικαρδιακής ροής TIMI 3 (18-32% σε 90 λεπτά). Ο συνδυασμός τους με ινωδολυτικό παράγοντα έχει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τη μονοθεραπεία. Ο συνδυασμός πλήρους δόσης ινωδολυτικού και αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα έχει καλύτερα αποτελέσματα (ροή TIMI 3, χρόνος για πτώση του ST στο ΗΚΓ, βατό αγγείο την 5η ημέρα) συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ινωδολυτικό, αλλά μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.¹⁷⁴ Ο συνδυασμός μισής δόσης (της κλασσικής) ινωδολυτικού και πλήρους δόσης αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό ροής TIMI 3 συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ινωδολυτικό, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.¹⁷² Μία μεγάλη πολυκεντρική τυχαιο-

ποιημένη μελέτη φάσης III, η GUSTO IV - acute MI Trial, θα ερευνήσει αν η στρατηγική αυτή επαναιμάτωσης οδηγεί σε κλινικό όφελος (πρωτεύον καταληκτικό σημείο: θνητότητα στις 30 ημέρες).

3. Άμεση αγγειοπλαστική με μπαλόνι και συνδυασμός της με αναστολείς γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων

Η στρατηγική επαναιμάτωσης στο OEM χρησιμοποιώντας μηχανικά μέσα αποτελεί μία διαφορετική προσέγγιση του προβλήματος. Η μέθοδος οδηγεί αρχικά σε καλύτερη επικαρδιακή ροή (TIMI 3 σε ποσοστό >85-90%) και μικρότερη υπολειπόμενη στένωση συγκριτικά με την χρήση ινωδολυτικού παράγοντα. Απαιτεί νοσοκομείο με αιμοδυναμικό εργαστήριο σε 24ωρη ετοιμότητα. Υπάρχουν διάφορες μελέτες που συγκρίνουν την άμεση αγγειοπλαστική με μπαλόνι με τη θρομβόλυση. Μετα-ανάλυση των μελετών αυτών δείχνει ότι η άμεση αγγειοπλαστική με μπαλόνι στο OEM βελτιώνει την πρόγνωση συγκριτικά με τη χορήγηση θρομβολυτικού (μικρότερος κίνδυνος θανάτου, νέου εμφράγματος μυοκαρδίου και εγκεφαλικής αιμορραγίας στις 30 ημέρες).¹⁷⁵ Σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία των ιατρών σε επεμβατικές τεχνικές και δυνατότητα ταχείας αγγειοπλαστικής (χρόνος από εξωτερικά ιατρεία επειγόντων περιστατικών ως πρώτη διαστολή του μπαλονιού < 90 λεπτά) οδηγεί σε διάσωση καρδιακού μυ και μείωση του κινδύνου συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου μακροχρόνια. Όπως και με τα ινωδολυτικά υπάρχει μία χρονοεξάρτηση του αποτελέσματος (ίσως πιο ισχυρή και εκείνης της θρομβόλυσης).^{175,176} Η προσθήκη αναστολέων των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων στη διαδικασία της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι στο OEM οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση στο μήνα και το εξάμηνο συγκριτικά με την αγγειοπλαστική με μπαλόνι μόνο (μείωση της συνδυασμένης επίπτωσης εμφράγματος και θανάτου).¹⁷⁷

4. Μεταλλικές ενδοστεφανιαίες προσθέσεις (stents) και συνδυασμός με αναστολείς γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων

Παρά τα πλεονεκτήματα της μηχανικής στρατηγικής επαναιμάτωσης στο OEM, η άμεση αγγειοπλαστική με μπαλόνι έχει σημαντικό κίνδυνο επαναστένωσης (ως 50%) και ανάγκης για νέας επέμβασης στο πάσχον αγγείο (ως 20%).¹⁷⁸ Η χρήση των stents σε επεμβάσεις των στεφανιαίων αγγείων γενικά οδηγεί σε μείωση της ελάχιστης διαμέτρου του αυλού μετά την επέμβαση και μείωση του ποσοστού της κλινικής και αγγειογραφικής επαναστένωσης συγκριτικά με την απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Η τοποθέτηση μίας μεταλλικής πρόσθεσης σε ένα έντονα θρομβογόνο περιβάλλον (OEM) αντιμετωπίστηκε με σκεπτικισμό, ιδιαίτερα κατά την αρχική φάση της εφαρμογής τους. Μετά τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για την πρόληψη της υποξείας θρόμβωσης των stents ακολούθησαν τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες που συνέκριναν την άμεση τοποθέτηση stent με τη θρομβό-

λυση και την άμεση αγγειοπλαστική με μπαλόνι για τη θεραπεία του OEM. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δείχνουν ότι η χρήση των stents στο OEM:

α) Υπερέχει της θρομβόλυσης, όχι μόνο στο ποσοστό ροής TIMI 3 που επιτυγχάνουν, αλλά και στην κλινική έκβαση (θάνατος ή επανέμφραγμα ή νέα επέμβαση στο υπεύθυνο αγγείο) ^[19,20]. Η χρήση των stents στον πρόσθιο καπτόντα μάλλον υπερέρχει της θρομβόλυσης και ως προς τη διάσωση μυοκαρδίου ^[21] ενώ η προσθήκη γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων οδηγεί σε μεγαλύτερη διάσωση καρδιακού μυ. ^[22]

β) Υπερέχει της απλής αγγειοπλαστικής τόσο στο ποσοστό ασθενών με νέο ισχαιμικό επεισόδιο στο μήνα μετά από OEM, όσο και σε απώτερες επιπλοκές (θάνατος ή επανέμφραγμα ή νέα επέμβαση στο εξάμηνο), αν και το ποσοστό επιτυγχάνομενης επικαρδιακής ροής TIMI 3 δεν διέφερε στατιστικά στις δύο ομάδες. ^[23-26]

γ) Η προσθήκη αναστολέων IIb/IIIa των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων μάλλον οδηγεί σε μικρότερη πιθανότητα επαναστένωσης στους 6 μήνες, αν και τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα (πιθανά το όφελος να είναι μεγαλύτερο στους διαβητικούς ασθενείς, ενώ υπάρχει ανάγκη για νέες μεγάλες κλινικές μελέτες). ^[27] Πάντως, σε πολλές από τις παραπάνω μελέτες ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών εξαιρέθηκε από την τοποθέτηση stent για διάφορους λόγους (κυρίως λόγω μικρού μεγέθους των αγγείων).

5. Ο ρόλος της "διευκολυνόμενης" με φάρμακα διαδερμικής επέμβασης των στεφανιαίων αγγείων

Τα αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιήσαν την αγγειοπλαστική με μπαλόνι μετά από θρομβόλυση για τη θεραπεία του OEM στα τέλη της δεκαετίας του '80 δεν έδειξαν κανένα όφελος από τη χρήση της [τόσο για την αγγειοπλαστική αμέσως μετά τη θρομβόλυση όσο και για την καθυστερημένη (2η -3η ημέρα) ή εκείνη προ της εξόδου από το νοσοκομείο αλλά σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις ισχαιμίας]. ^[28-30] Η βελτίωση των υλικών (μπαλόνια και σύρματα αγγειοπλαστικής), η προσθήκη των stents, αλλά και η χρήση των αναστολέων IIb/IIIa των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων στις επεμβάσεις των στεφανιαίων αγγείων μετά OEM φαίνεται ότι αλλάζει τα δεδομένα. Η "διευκολυνόμενη" αγγειοπλαστική, δηλαδή η αγγειοπλαστική μετά από προετοιμασία με φαρμακευτικούς παράγοντες (κύρια συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και ινωδολυτικών) και η δυνατότητα τοποθέτησης ενδοστεφανιαίων προσθέσεων, αποτελεί μία άλλη στρατηγική επανααίματωσης, που είναι ανάγκη να ελεγχθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες. Η στρατηγική αυτή έχει τα κάτωθι θεωρητικά πλεονεκτήματα: ταχεία επίτευξη μυοκαρδιακής ροής TIMI 3 (ινωδολυτικός παράγοντας), μεγαλύτερο ποσοστό τελικής μυοκαρδιακής ροής TIMI 3 και μικρότερη υπολειπόμενη στένωση (αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent), μικρότερο ποσοστό επαναστένωσης (stent, αναστολείς γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa) και επιπλέον καλύτερη αιμάτωση στο ιστικό επίπεδο (αναστολείς γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων). Τα αποτελέσματα μικρών μη τυ-

χαιοποιημένων μελετών είναι ενθαρρυντικά (μικρότερος κίνδυνος θανάτου, επανέμφραγματος ή επείγουσας επέμβασης στις 30 ημέρες συγκριτικά με τη φαρμακευτική θεραπεία και ενδείξεις προφύλαξης της ιστικής αιμάτωσης). [31] Είναι πλέον ανάγκη μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες να σχεδιασθούν για να επανακαθορίσουν τη θέση του συνδυασμού της φαρμακευτικής και μηχανικής επανααίματωσης μετά από OEM.

Συμπερασματικά, μέχρι σήμερα η θεραπεία του OEM βασίζεται σε φαρμακευτικές και/ή μηχανικές στρατηγικές προσέγγισης που στόχο έχουν την γρήγορη, πλήρη και εμμένουσα αποκατάσταση τως στεφανιαίας ροής. Η άμεση αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή stent απαιτεί τη λειτουργία επί 24ωρο αιμοδυναμικού εργαστηρίου και εμπειρία από το γιατρό. Η χρησιμοποίηση των αναστολέων των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa και/ή των stents βελτιώνουν τουλάχιστον τη βραχυχρόνια πρόγνωση των ασθενών. Η "διευκολυνόμενη" διαδερμική επέμβαση του στεφανιαίου αγγείου αποτελεί μία προσέγγιση που πιθανά να αποτελέσει την θεραπεία του OEM στο εγγύς μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. *Drugs* 1992;44:293-325
2. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, et al. Ten-year trends in the incidence, treatment, and outcome of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:730-5
3. Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, et al. Significance of a coronary artery with thrombolysis in myocardial infarction grade 2 flow 'patency' (outcome in the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *Am J Cardiol* 1995;75:871-6
4. Gibson CM, Cannon CP, Piana RN, et al. Angiographic predictors of reocclusion after thrombolysis: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:582-9
5. 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;91:1923-28
6. Gassler JP, Topol EJ. Reperfusion revisited: beyond TIMI 3 flow. *Clin Cardiol* 1999;22:IV20-IV29
7. Mukherjee D, Moliterno D. Achieving tissue-level reperfusion in the setting of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:39C-46C
8. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239-43
9. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*

1993;329:673-82

10. Fibrinolytic Therapy Trialist' (FTT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322
11. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. *Circulation* 1999;99:2720-2732
12. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-96
13. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:846-854
14. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. *Circulation* 1999;99:2720-2732
15. Weaver WD, Simes RJ, Ellis SG, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093-8
16. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999;100:14-20
17. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Reo Pro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41
18. Stone GW. Primary stenting in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2482-5
19. Gibson CM, Marble SJ, Rizzo ML, et al. Pooled analysis of primary stenting in acute MI in 1357 patients. *Circulation* 1997;96:1-340
20. Le May MR, Labinaz M, Richard FA, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction (STAT). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:985-91
21. Sasao H, Tsuchihashi K, Hase M, et al. Does primary stenting preserve cardiac function in myocardial infarction? A case-control study. *Heart* 2000;84:515-21
22. Schomig 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;343:385-91
23. 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. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1286-91
24. Suryapranata H, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, et al. A randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2502-5
25. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998;81:1286-9
26. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. For the STENT-PAMI Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56
27. Santoro GM Bolognese L. Coronary stenting and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:S26-35
28. 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
29. Simoons ML, Col J, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197-203
30. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The TIMI Research Group. *JAMA* 1988;260:2849-58
31. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. Results from the SPEED (GUSTO-IV Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-96