

مقایسه نتایج آنژیوپلاستی اورژانس کرونری با ترمبولیتیک تراپی در مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد

دکتر مرتضی صافی^{۱*}، دکتر مهری مومندپور شاطری^۲، دکتر مونا مجتهدزاده^۳، دکتر سلمان اتوکش^۳، دکتر مسین وکیلی^۱

۱. دانشیار، بیمارستان شهید مدرس، مرکز تحقیقات بیماریهای قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. دستیار، بخش قلب و عروق، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: رواسکولاریزاسیون سریع، هدف اصلی درمان بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد (MI) است که طی چندین سال گذشته با روش P-PCI (Primary- Percutaneous Coronary Intervention) انجام می‌گیرد. با توجه به این که ترمبولیتیک تراپی در بسیاری از مراکز کشور به دلیل عدم امکان آنژیوپلاستی انجام می‌گیرد، هدف از این مطالعه بررسی نتایج این دو روش، در مراکز دانشگاهی کشور است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش همگروهی انجام گرفت. تشخیص بیماری با روش استاندارد انجام شد و ترمبولیتیک تراپی (TT) و P-PCI طبق روشهای استاندارد انجام شد. بیماران دو گروه همسان سازی شدند و بعد از درمان، در مدت بستری پیگیری شدند و تأثیر روش‌های درمانی با بررسی میزان Ejection Fraction (EF) و ST زولوشن بیش از ۵۰٪ و میزان عوارض در دو گروه مقایسه گردید. محل انفارکتوس میوکارد با نتیجه درمان در دو گروه، مقایسه شد.

یافته‌ها: تحقیق در ۲۸۷ بیمار شامل ۱۴۴ بیمار در گروه TT و ۱۴۳ نفر در گروه P-PCI انجام شد. میزان EF در گروه TT ۴۳/۸±۱۱/۹ و در گروه P-PCI ۴۲/۱±۹/۸ (p<۰/۲) و ST زولوشن بیش از ۵۰٪ در گروه TT برابر ۶۶/۷٪ و در گروه P-PCI برابر ۸۸/۶٪ بود (p<۰/۲). میزان عوارض در دو گروه مشابه بود. نتایج بر اساس محل MI نیز مشابه بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که P-PCI مؤثرتر از TT در درمان بیماران مبتلا به ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) باشد و بنابراین بررسی یک تحقیق کارآزمایی بالینی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: STEMI، ترمبولیتیک تراپی، P-PCI، Ejection Fraction، ST زولوشن

مقدمه

داروهای فیبرینولیتیک جدید برای درمان انفارکتوس میوکارد در دهه اخیر، در بقای این بیماران پیشرفت اندکی حاصل شده است که می‌تواند به علت تأثیر محدود در جریان خون کرونری، وقوع انفارکتوس مجدد و عوارض ناشی از خونریزی باشد (۲). در بیمارانی که تحت ترمبولیتیک تراپی با استرپتوکیناز و داروهای دیگر قرار می‌گیرند، فقط در یک سوم موارد برقراری کامل و زودهنگام جریان خون ایجاد می‌گردد و انسداد مجدد در ۱۰٪ بیماران در بیمارستان و در یک سوم بیماران طی ۳ ماه اول روی می‌دهد (۳). به دنبال درمان ترمبولیتیک، آزاد شدن و در معرض قرار گرفتن رشته‌های ترومبین، می‌تواند سبب فعال شدن متناقض سیستم انعقادی شود (۴). فیبرینولیتیک تراپی دارای محدودیتهای اجرایی است که برخی از آنها عبارتند از: وجود محدودیت در تجویز دارو در یک

بیماری عروق کرونری یک اپیدمی جهانی است که در تمام کشورهای جهان اعم از توسعه یافته و یا در حال توسعه دیده می‌شود و شایعترین علت مرگ در اثر بیماریهای غیر عفونی است. تخمین زده می‌شود که ۳۰٪ تمام مرگها در سراسر جهان به علت بیماریهای قلبی عروقی هستند. مراکز کنترل بیماریها برآورد کرده‌اند که اگر بیماریهای عروق کرونری و عوارض آن ریشه‌کن گردند، امید به زندگی ۷ سال افزایش می‌یابد (۱). Reperfusion therapy پیشرفت مهمی در درمان انفارکتوس میوکارد محسوب می‌گردد. علیرغم پیشرفت

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرتضی صافی؛ تهران، سعادت‌آباد، بیمارستان شهید مدرس؛ مرکز تحقیقات بیماریهای قلب و عروق؛ پست الکترونیک: mortezasaafi@yahoo.com

بستری پیگیری شدند و نتیجه درمان با اندازه‌گیری Ejection Fraction (EF) و میزان ST زولوشن بیشتر یا کمتر از ۵۰٪، تعیین گردید. عوارض درمان شامل نارسایی قلبی (CHF)، انفارکتوس مجدد قلبی، آنژین مجسدد قلبی، خونریزی مازور و مینور، شوک کاردیوژنیک، CVA، Transient Ischemic Attack (TIA) و مرگ و میر طبق روشهای استاندارد بررسی و ثبت شد. محل ایجاد ضایعه انفارکت بر اساس ویژگی های تشخیصی الکتروکاردیوگرافیک مشخص گردید؛ سپس این مکانها، بر اساس نتایج درمانی به دست آمده از روشهای مختلف، مورد تفکیک قرار گرفت و با آزمون مجذور کای مورد قضاوت قرار گرفت. همچنین بروز عوارض در دو گروه با آزمون دقیق فیشر قضاوت شد.

یافته‌ها

این تحقیق در ۲۸۷ بیمار انجام شد. ۱۴۳ بیمار تحت درمان به روش P-PCI و تعداد ۱۴۴ بیمار تحت درمان به روش ترومبولیتیک‌تراپی (TT) قرار گرفتند. در جدول ۱، مقایسه سن، جنس، سوابق بالینی در دو گروه تحت مطالعه ارایه گردیده و نشان می‌دهد که بیماران دو گروه از لحاظ کلیه خصوصیات فوق، مشابه بوده و تفاوت معنی‌داری نداشتند.

ضمناً در گروه TT، ۲ بیمار (۱/۴٪) و در گروه P-PCI ۳۱ نفر (۲۱/۷٪) چاق بودند و نیز هیپرلیپیدمی در دو گروه به ترتیب ۱۴/۶٪ و ۳۳/۶٪ بود که اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار بود (در هر دو مورد $p < 0.001$).

محل MI در ۴۲/۶٪ بیماران Anterior، در ۲۶/۳٪ Inferior، در ۱۴/۸٪ Extensive، در ۱۱/۵٪ Inferior & Right Ventricle و در ۴/۸٪ Posterior بود. یافته‌ها نشان می‌دهد که نسبت محل MI بر حسب هر یک از دو گروه تحت بررسی تفاوت آماری معنی‌داری نداشته‌اند ($p < 0.001$).

در جدول ۲ میزان EF و همچنین نسبت رزولوشن قطعه ST بیش از ۵۰٪، نشان داده شده است که بر اساس آن، تفاوت آماری معنی‌داری میان EF در دو گروه وجود ندارد ولی نسبت‌های رزولوشن قطعه ST بیش از ۵۰٪، تفاوت معنی‌داری داشته است ($p < 0.001$).

بروز عوارض و پی‌آمد بر حسب روشهای درمانی در جدول ۳ ارایه گردیده و نشان می‌دهد که CVA و TIA در هیچکدام از گروهها بروز نکردند. CHF، ReInfarction، Recurrent angina، مرگ و میر، شوک کاردیوژنیک، دیسکسیون محل ورود کاتتر و آنوریسم کاذب در دو گروه مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میزان خونریزی مینور و

فاصله زمانی خاص از آغاز سکتة قلبی، وجود موارد منع مصرف مطلق و نسبی در برخی از بیماران شامل سابقه خونریزی‌های گوارشی، خونریزی داخل مغزی، جراحی‌های اخیر و همچنین عوارض فیبرینولیتیک‌تراپی شامل وقوع خونریزی‌های مازور که می‌توانند کشنده باشند (۹-۵). به دلیل وجود این محدودیتها، محققین در پی یافتن روشهای جدیدتر و مقایسه نتایج آنها با روشهای درمانی موجود هستند.

P-PCI (Primary- Percutaneous Coronary Intervention) از جمله روشهای درمانی است که به منظور Reperfusion therapy در درمان انفارکتوس میوکارد مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰). با وجود آنکه مطالعات متعددی اثرات درمانی قابل قبول P-PCI در بیماران دچار انفارکتوس میوکارد را تأیید کرده‌اند، لیکن مطالعات بیشتر در خصوص نتایج این روش هنوز ادامه داشته و در اولویت تحقیقاتی در رشته تخصصی قلب و عروق است (۱۱-۱۵).

از آنجا که مطالعه منتشرشده‌ای در خصوص این روش درمانی در بیماران ایرانی انجام نشده است، این تحقیق در مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد مراجعه‌کننده به بیمارستانهای شهید مدرس و شهدای تجریش به منظور مقایسه نتایج آنژیوپلاستی اورژانس عروق کرونری با ترومبولیتیک‌تراپی، انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش Cohort Study انجام گرفت. کلیه بیمارانی که با درد تپیک قفسه‌سینه مراجعه کرده بودند و در الکتروکاردیوگرافی (ECG) آنها ST-Elevation وجود داشت، وارد مطالعه شدند (۶). گروه شاهد، بیمارانی بودند که در بیمارستان شهدای تجریش تحت درمان با ترومبولیتیک‌تراپی (TT) قرار گرفتند و گروه مورد بیمارانی بودند که در بیمارستان شهید مدرس تحت درمان با P-PCI قرار گرفتند.

بیماران گروه ترومبولیتیک‌تراپی تحت درمان با استرپتوکیناز از راه ورید با دوز ۱۵۰۰۰۰ IU طی یک ساعت قرار گرفتند. در گروه P-PCI، پس از ارزیابی‌های اولیه، بلافاصله آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی انجام شد. بیماران به لحاظ سن، جنس، عوامل خطر کلاسیک بیماریهای قلبی-عروقی، سابقه قلبی آنژین قلبی و حمله عروقی مغزی (CVA) قبلی همسان شده بودند. بر اساس یک مطالعه آزمایشی بر روی ۱۰ نمونه، میزان ST زولوشن بیشتر از ۵۰٪ در گروه P-PCI به میزان ۹۵٪ و در گروه TT به میزان ۸۰٪ به دست آمد. با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪، میزان خطای ۱۰٪ و توان آزمون ۸۰٪، تعداد ۱۳۰ نمونه برای هر گروه برآورد گردید. بیماران در تمام مدت

بیشتر بود ($p < 0.01$).

ماژور در گروه P-PCI بیشتر از گروه TT بود و نیز بالا رفتن

سطح کراتینین و وقوع کنتراست نفروپاتی در گروه P-PCI

جدول ۱- خصوصیات فردی و بیماری افراد مورد بررسی برحسب روشهای درمانی

مقدار p	گروه آنژیوپلاستی اورژانس عروق کرونر (n=143)	گروه ترمبولیتیک‌تراپی (n=144)	روشهای درمانی	خصوصیات فردی بیمار
<0/8	55/3±10/9	55/6±11/5		سن (سال)
0/8<	119 نفر (83/2٪)	118 نفر (81/9٪)		جنسیت (مذکر)
<0/3	27 نفر (18/9٪)	31 نفر (21/5٪)		دیابت
<0/4	31 نفر (21/7٪)	38 نفر (26/4٪)		سابقه خانوادگی بیماری قلبی و عروقی
<0/2	52 نفر (36/4٪)	40 نفر (27/8٪)		هیپرتانسیون
<0/7	84 نفر (58/7٪)	71 نفر (49/6٪)		مصرف سیگار
<0/2	0 نفر (0٪)	2 نفر (1/4٪)		حمله عروقی مغزی (CVA) قبلی
<0/4	10 نفر (7٪)	0 نفر (0٪)		سابقه قلبی بیماری شریان محیطی (PAD)
<0/9	31 نفر (21/7٪)	31 نفر (21/5٪)		سابقه قلبی آنژین قلبی
<0/5	18 نفر (12/6٪)	14 نفر (9/7٪)		انفارکتوس میوکارد قبلی
<0/4	1 نفر (0/7٪)	0 نفر (0٪)		سابقه قلبی جراحی بایپس عروق کرونری (CABG)
<0/9	4 نفر (2/8٪)	4 نفر (2/8٪)		Percutaneous Coronary Intervention قبلی
<0/4	22 نفر (15/4٪)	19 نفر (13/2٪)		سابقه قلبی مصرف ASA
<0/2	106 بیمار (74/6٪)	126 نفر (86/8٪)		فاصله زمانی ورود به اورژانس تا ورود نیدل به رگ یا انجام P-PCI کمتر از 1 ساعت
<0/5	6/7±5/8	7/2±6/1		فاصله زمانی شروع درد تا ورود به اورژانس (ساعت)

گروه TT، 71 نفر (70/3٪) رزولوشن قطعه ST بیش از 50٪ ایجاد شد که تفاوت آنها نیز به لحاظ آماری معنی‌دار است ($p < 0.01$).

جدول 3- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب پیامدها و عوارض به

تفکیک گروههای درمانی

عوارض و پیامدها	گروه درمانی	گروه آنژیوپلاستی اورژانس عروق کرونر (n=143)	مقدار p
CHF	16 نفر (11/1٪)	10 نفر (7٪)	<0/3
Reinfarction	1 نفر (0/7٪)	5 نفر (3/5٪)	<0/1
Recurrent angina	13 نفر (9٪)	28 نفر (19/6٪)	<0/2
مرگ و میر	4 نفر (2/8٪)	2 نفر (1/4٪)	<0/3
خونریزی ماژور	8 نفر (5/6٪)	16 نفر (11/2٪)	<0/09
خونریزی مینور	16 نفر (11/1٪)	6 نفر (4/2٪)	<0/2
شوک کاردیوژنیک	6 نفر (4/2٪)	6 نفر (4/2٪)	<0/6
TIA			
CVA			
بالا رفتن کراتینین*	9 نفر (6/8٪)		<0/01
دیسکشن محل ورود کاتتر*	3 نفر (2/1٪)		<0/4
فیستول شریانی-وریدی*			
سوداآنوریسم*	1 نفر (0/7٪)		<0/9
کنتراست نفروپاتی	17 نفر (11/9٪)		<0/001

* عوارض اختصاصی در روش PCI

جدول 2- نتیجه درمان در بیماران به تفکیک روش درمانی

نتیجه درمان	Ejection Fraction	رزولوشن قطعه ST	روش درمان
		بیش از 50٪	کمتر از 50٪
ترمبولیتیک‌تراپی (n=144)	42/8±11/9	47 نفر (32/6٪)	97 نفر (67/4٪)
آنژیوپلاستی اورژانس عروق کرونر (n=143)	42/1±9/8	15 نفر (10/1٪)	128 نفر (89/9٪)
نتیجه آزمون	p<0/2	p<0/001	

توزیع بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد بر حسب محل MI و گروه درمانی با بروز رزولوشن قطعه ST بیشتر از 50 درصد، در جدول 4 ارایه گردیده و نشان می‌دهد که اگر محل MI در Anterior باشد و بیمار در گروه درمانی P-PCI قرار گیرد، در 11/4٪ موارد، و در گروه درمانی TT در 33/3٪ رزولوشن قطعه ST کمتر از 50٪ خواهد بود ($p < 0.02$). اما اگر محل MI در سایر مناطق باشد، گروه درمانی نقش بیشتری را ایجاد نمی‌کند و یا میزان نقش آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نیست.

یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که در گروه سنی بیش از 65 سال، در بیماران تحت درمان با روش P-PCI، 24 نفر (85/7٪) و در گروه TT، 71 نفر (46/2٪) رزولوشن قطعه ST بیش از 50٪ ایجاد شد که تفاوت آنها به لحاظ آماری معنی‌دار است ($p = 0.002$). همچنین در گروه سنی کمتر از 65 سال در بیماران تحت درمان با روش P-PCI، 98 نفر (92/5٪) و در

جدول ۴- توزیع مورد بررسی بر حسب رزولوشن قطعه ST بیش از ۵۰٪ به تفکیک محل MI و گروه درمانی

محل MI	گروه درمانی	رزولوشن ST قطعه بیشتر از ۵۰٪ داشته‌اند	رزولوشن ST قطعه بیشتر از ۵۰٪ نداشته‌اند	نتیجه آزمون
Anterior MI	P-PCI	۳۹ (۸۸/۶)	۵ (۱۱/۴)	$p < 0.02$
	TT	۲۸ (۶۶/۷)	۱۴ (۳۳/۳)	
Inferior & Right Ventricular MI	P-PCI	۲۵ (۹۶/۱)	۱ (۳/۹)	$p < 0.08$
	TT	۲ نفر	۱	
Inferior MI	P-PCI	۱۴ (۸۲/۴)	۳ (۱۷/۶)	$p < 0.07$
	TT	۳۳ (۸۶/۸)	۵ (۱۳/۲)	
Posterior MI	P-PCI	۸	۱	$p < 0.06$
	TT	۳	۰	
Extensive	P-PCI	۲۵	۳	$p < 0.03$
	TT	۴	۲	

بحث

این مطالعه نشان داد که از لحاظ علایم بالینی و همچنین ریسک فاکتورهای قلبی و عروقی، تفاوت در دو گروه وجود داشته است به گونه‌ای که در گروه P-PCI نسبت هیپرلیپیدمی و چاقی نسبت به گروه ترومبولیتیک‌تراپی بیشتر بوده است، با این حال ارتباط میان نتایج بالینی مورد نظر در این مطالعه با ریسک فاکتورهای مزبور ثابت نشده است. مطالعه ما نشان می‌دهد که میانگین EF در بیماران گروه P-PCI و ترومبولیتیک‌تراپی تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد و در بررسی و مقایسه EF در این دو گروه برحسب محل MI نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود و در بیماران بالاتر از ۶۵ سال یا ۶۵ سال و کمتر و همچنین برحسب محل وقوع MI نیز تفاوت معنی‌داری در دو گروه P-PCI و ترومبولیتیک‌تراپی دیده نمی‌شود. لیکن تفاوت آماری معنی‌داری در دو گروه به لحاظ رزولوشن بیش از ۵۰٪ در قطعه ST در دو گروه دیده شده است، به گونه‌ای که در روش درمانی P-PCI توانسته است در ۹۰٪ موارد، قطعه ST را بیش از ۵۰٪ کاهش دهد، در حالی که این نسبت در گروه ترومبولیتیک‌تراپی حدود ۶۷٪ بوده است. به منظور بررسی بیشتر، رزولوشن بیش از ۵۰٪ در قطعه ST بر اساس محل MI نیز بررسی شد و نشان داد که در Anterior MI نیز این تفاوت معنی‌دار بوده و نسبت مذکور در گروه P-PCI بیشتر است. لیکن براساس سایر محلهای دچار

MI قلبی، این تفاوت معنی‌دار نبوده است که دلیل آن کم بودن حجم نمونه در گروه‌بندی محل MI بوده است. نتایج این بخش از مطالعه ما مشابه نتایج مطالعه Berrocal و همکاران است. در مطالعه مذکور نیز رزولوشن ST با روش درمان P-PCI نتایج بهتری را به دنبال داشته است.

تأثیر P-PCI بر روی رزولوشن ST هم در بیماران بیش از ۶۵ سال و هم در بیماران ۶۵ سال و کمتر مشاهده شد. به گونه‌ای که در هر دو گروه سنی شاهد برتری روش درمانی P-PCI بودیم. این برتری در بیماران مبتلا به دیابت نیز دیده شده است.

نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که افزایش آنزیمهای قلبی در سرم بیماران گروه P-PCI بیش از بیماران گروه ترومبولیتیک‌تراپی بوده است که دلیل این فزونی، تأثیر بیشتر روش P-PCI در برقراری مجدد جریان خون در این گروه از بیماران است که سبب شده است تا آنزیمهای مذکور که در طی MI و در اثر آسیب میوکارد وارد سرم شده‌اند با برقراری مجدد جریان خون در محل انفارکتوس با مقادیر بیشتری وارد جریان خون سیستمیک شوند. این نتیجه به همراه رزولوشن قطعه ST حکایت از این دارد که Reperfusion در اثر P-PCI نسبت به روش ترومبولیتیک‌تراپی به میزان بیشتری برقرار می‌گردد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که آنژین قلبی مجدد در بیماران گروه P-PCI نسبت به گروه ترومبولیتیک‌تراپی بیشتر بوده است. تمام این بیماران تحت بررسیهای پاراکلینیکی مجدد شامل آنژیوگرافی و تست ورزش قرار گرفتند و علت ایسکمیک برای این دردها رد شد. همچنین خونریزیهای مینور در بیماران تحت درمان با P-PCI نسبت به گروه ترومبولیتیک‌تراپی بیشتر بوده است. سایر عوارض و پیامدهای بالینی تفاوت آماری معنی‌داری را در دو گروه نشان نمی‌دهد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که شیوع عوارض و پیامدهای بالینی در گروه P-PCI قابل قبول بوده و بیشترین عارضه مربوط به کنتراست نفروپاتی و خونریزی مینور بوده است. در مجموع به لحاظ سایر عوارض بالینی و همچنین پیامدهای کوتاه‌مدت تفاوت معنی‌داری در دو گروه دیده نشده است.

همانگونه که بیان شد هدف از اجرای این مطالعه مقایسه تأثیر روش P-PCI و ترومبولیتیک‌تراپی در درمان انفارکتوس میوکارد همراه با ST Elevation (STEMI) در مرحله حاد حمله MI است. اگر چه در این مطالعه از روشهای پاراکلینیکی جهت مقایسه نتایج درمانی استفاده شده است، ولی باید توجه کرد که نتایج پاراکلینیکی مورد بررسی شامل EF، رزولوشن

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج مطالعه ما از برتری بالینی استفاده از روش P-PCI حکایت دارد و نشان می‌دهد که این روش، نتایج بالینی مناسب‌تری داشته و در مقابل، عوارض آن نیز قابل قبول است.

قطعه ST و آنزیمهای قلبی نشان‌دهنده وضعیت بالینی پس از MI بوده و با استفاده از این روشهای تشخیصی می‌توان وضعیت بالینی بیماران را بررسی و با یکدیگر مقایسه نمود. نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که به لحاظ سن و جنس تفاوت آماری معنی‌داری در دو گروه وجود نداشته و این عوامل تأثیر معنی‌داری در نتایج مطالعه ما نداشته‌اند.

REFERENCES

1. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106(13):1588-91.
2. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(2):135-42.
3. Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23(16):1282-90.
4. Mahaffey KW, Granger CB, Collins R, O'Connor CM, Ohman EM, Bleich SD, et al. Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1996;77(8):551-6.
5. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH. One-year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(7):1643-50.
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Manage. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):E1-E211.
7. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284(7):835-42.
8. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360(9336):825-9.
9. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. 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. *Lancet* 1994;343(8893):311-22.
10. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L. 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(6):1234-9.
11. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):438-42.
12. Berger PB, Steinhilb S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation* 2002;106(17):2284-7.
13. Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(5):1440-9.
14. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R. Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation* 1994;90(1):156-62.
15. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO. Myocardial infarction and cardiac mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Circulation* 1997;96(7):2162-70.