

Późne udrożnienie zamkniętej tętnicy dozawałowej *Late opening of occluded infarct related artery*

Mariusz Kruk, Jacek Kądziela, Witold Rużyłło

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2008; 4, 1 (11): 35–39

Słowa kluczowe: zawał serca, angioplastyka wieńcowa, stent, badanie kliniczne

Key words: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, stent, clinical trial

Korzyści kliniczne wynikające z rekanalizacji tętnicy dozawałowej są podstawą zalecanych strategii postępowania z chorymi z ostrym zawałem serca (ang. *myocardial infarction* – MI) [1, 2]. Jednak według polskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych, około 25% chorych z MI nie kwalifikuje się do optymalnego leczenia z powodu czasu zgłoszenia przekraczającego 12 godzin od początku objawów [3]. Ponadto u istotnego odsetka chorych leczonych trombolitycznie, zwłaszcza po upływie powyżej 3 godzin od początku objawów, rekanalizacja tętnicy dozawałowej jest nieskuteczna.

Jednym z najważniejszych czynników determinujących skuteczność kliniczną rekanalizacji tętnicy dozawałowej jest czas, jaki upłynął od zamknięcia tętnicy. Proces stopniowego obumierania tkanki mięśnia sercowego związanego z zamknięciem tętnicy wieńcowej został opisany na podstawie modeli zwierzęcych przez Reimera i wsp. w latach 70. XX wieku [4]. We wspomnianych badaniach wykazano, że martwica miokardium postępuje stopniowo, począwszy od warstwy endokardialnej, do około 6 godzin od zamknięcia tętnicy, przy czym około połowy martwicy stwierdanej po 24 godzinach od okluzji tętnicy obserwowane było już w ciągu pierwszych 40 minut zamknięcia. Opisane m.in. przez Reimera i wsp. eksperymenty przyczyniły się do sformułowania zasad leczenia reperfuzyjnego i doprowadziły do opracowania przełomowych metod leczenia MI – trombolizy, a następnie pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

Dominującym mechanizmem decydującym o skuteczności klinicznej leczenia reperfuzyjnego podjętego w odpowiednim czasie wydaje się zmniejszenie strefy zawału i poprawa parametrów kurczliwości i geometrii lewej komory serca (ang. *left ventricle* – LV) [5, 6]. Ostateczna wielkość zawału jest warunkowana również rozmiarem

strefy zaopatrzenia tętnicy dozawałowej oraz stopniem perfuzji strefy zawału za pośrednictwem bądź to krążenia obocznego, bądź przetrwalego przepływu w tętnicy dozawałowej [7–9].

Hipoteza „otwartej tętnicy”

Mimo bardzo istotnej roli, jaką odgrywa czas w skutecznym leczeniu MI, wyniki badań eksperymentalnych i obserwacji klinicznych sugerują, że również opóźniona rekanalizacja tętnicy dozawałowej może mieć korzystne następstwa kliniczne [10]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że późne otwarcie tętnicy dozawałowej, kiedy nie obserwuje się już ograniczenia strefy martwicy, zmniejsza rozstrzeń LV [11–13].

Również wyniki obserwacji klinicznych sugerowały, że u chorych z drożną tętnicą dozawałową wskutek leczenia trombolitycznego lub po spontanicznej rekanalizacji ryzyko niekorzystnych zdarzeń klinicznych w dalszej obserwacji jest znacznie mniejsze niż u chorych z tętnicą zamkniętą, przy czym opisywany korzystny wynik kliniczny był niezależny od czasu potwierdzenia drożności tętnicy. Uśrednione dane z różnych badań sugerowały około 40% redukcję śmiertelności towarzyszącą rekanalizacji tętnicy dozawałowej [9, 14–19]. W innych opracowaniach wykazano, że otwarta tętnica dozawałowa jest czynnikiem związanym z lepszym rokowaniem po MI niezależnie od stopnia uszkodzenia LV [14–21]. U podłoża korzyści obserwowanych u chorych z otwartą tętnicą dozawałową może leżeć co najmniej kilka różnych procesów [10, 21, 22]. Bardziej efektywne gojenie blizny zawałowej oraz efekt rusztowania spowodowany wypełnieniem naczyń w strefie MI [10] może zapobiegać rozszerzaniu strefy MI, przebudowie

Adres do korespondencji/ Corresponding author: dr n. med. Mariusz Kruk, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 43 42, e-mail: mariuszkruk2000@yahoo.com
Praca wpłynęła 10.03.2008, przyjęta do druku 17.03.2008.

i tworzeniu tętniaka LV. Do poprawy funkcji LV może również dochodzić w wyniku perfuzji tkanki serca zamrożonej w trakcie MI, zwiększonej stabilności elektrycznej serca skutkującej mniejszą liczbą arytmii komorowych oraz możliwością zapewnienia dopływu wstecznego do innej tętnicy w razie jej przyszłego zamknięcia [10].

Późne mechaniczne udrożnienie tętnicy dozawałowej

Na pytanie, czy późne udrożnienie tętnicy dozawałowej przy użyciu współczesnych technik rewaskularyzacyjnych u skąpoobjawowych chorych z jedno- lub dwunaczyniową chorobą wieńcową może poprawić rokowanie, miało odpowiedzieć badanie *Occluded Artery Trial* (OAT). Wcześniejsze badania kliniczne: *Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6* (TAMI-6), *Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study* (TOMIIS), *The Open Artery Trial* (TOAT), *Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus* (DECOPI) oraz badanie Horiego i wsp., poprzedzające badanie OAT, przyniosły sprzeczne wyniki [23–27]. W największym z nich, badaniu DECOPI, wykazano, że skuteczna rekanalizacja tętnicy dozawałowej 2–15 dni po MI wiąże się z lepszą o 5% frakcją wyrzutową LV (ang. *left ventricular ejection fraction* – LVEF) w 6. miesiącu obserwacji. W kontekście badania OAT szczególnie istotne wydaje się badanie SWISSI II. W badaniu tym wykazano, że u skąpoobjawowych chorych z jedno- lub dwunaczyniową chorobą wieńcową, u których stwierdza się nieme niedokrwienie w strefie dozawałowej, późne (do 3 miesięcy po MI) udrożnienie tętnicy dozawałowej może poprawiać rokowanie w obserwacji 10-letniej [28].

Zaprezentowana niedawno przez Abbate'a i wsp. metaanaliza badań, w których oceniano wyniki późnego udrożnienia tętnicy dozawałowej, wskazuje, że udrożnienie tętnicy, w stosunku do leczenia zachowawczego, może się wiązać z istotnie zmniejszoną śmiertelnością [29]. Proponowane wnioski tej analizy są dyskusyjne z kilku powodów. Po pierwsze, do większości metaanaliz opierających się na wynikach badań publikowanych przypisany jest błąd metodyczny związany z tendencją do publikowania badań z wynikami pozytywnymi. Ponadto, w wymienionej analizie uwzględniono wyniki badania BRAVE-2, w którym ocenie podlegała skuteczność udrożnienia tętnicy od 12. godziny po MI. Dodatkowo, analizowane badania znacznie różniły się między sobą kryteriami włączenia chorych, czasem leczenia od MI, czasem obserwacji i rodzajem interwencji, a chorzy z badania OAT stanowili >50% uwzględnionej w metaanalizie populacji.

Badanie *Occluded Artery Trial* – OAT

Do badania OAT zakwalifikowano 2166 stabilnych hemodynamicznie chorych z niedrożną tętnicą dozawałową (przepływ TIMI 0 lub 1) od 2. do 28. doby po MI, z LVEF <50% lub z zamknięciem proksymalnego odcinka dużej tętnicy wieńcowej zaopatrującej duży fragment mięs-

nia sercowego. Kryteria wyłączenia obejmowały ciężką niewydolność serca (III lub IV klasa wg NYHA), bóle wieńcowe w spoczynku, poziom kreatyniny powyżej 2,5 mg/dl, chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobę trójnaczyńową oraz istotne niedokrwienie strefy dozawałowej w próbie obciążeniowej. Złożony punkt końcowy (zgon, ponowny MI, ciężka niewydolność serca IV klasy wg NYHA) obserwowano u 17,2% chorych z grupy leczonej inwazyjnie i u 15,6% chorych leczonych zachowawczo ($p=0,20$), przy czym u chorych leczonych zabiegowo stwierdzono tendencję do częstszego występowania ponownych MI [30]. Wpływ leczenia zabiegowego na występowanie punktów końcowych nie różnił się w obrębie podgrup wydzielonych na podstawie wieku, płci, rasy, czasu, jaki upłynął od MI, rodzaju tętnicy dozawałowej, LVEF, obecności cukrzycy oraz niewydolności serca. Wykazano również, że udrożnienie tętnicy nie poprawia rokowania u chorych z dodatnią próbą obciążeniową w zakresie tętnicy dozawałowej.

W badaniu dodatkowym do OAT – TOSCA-2 (*Total Occlusion Study of Canada*) oceniano bezpośrednią i odległą skuteczność leczenia zabiegowego w kontekście parametrów angiograficznych leczonej tętnicy oraz LV. Skuteczne udrożnienie tętnicy dozawałowej uzyskano u 92% chorych, częstość powikłań okołozabiegowych wyniosła 3%. Wykazano, że po roku od zawału drożność tętnicy dozawałowej utrzymywała się u 83% chorych z grupy leczonej zabiegowo i u 25% chorych leczonych zachowawczo ($p < 0,001$), w obu grupach obserwowano też istotną i porównywalną poprawę kurczliwości LV (4,2 vs 3,5%). Leczenie zabiegowe tętnicy dozawałowej stanowiło ponadto niezależny czynnik związany z istotną poprawą objętości końcoworokurczowej i końcowoskurczowej LV [31]. Wykazano także, że u chorych bez dopływu wstecznego do obszaru zawałowego udrożnienie tętnicy dozawałowej obniża częstość występowania niewydolności serca.

Na podstawie analizy wyników badania dodatkowego OAT-NUC, w którym oceniano żywotność mięśnia sercowego w badaniu SPECT, stwierdzono, że u większości (69%) chorych włączonych do badania w strefie dozawałowej obecny był żywotny mięsień sercowy. Mimo to w badaniu nie zaobserwowano różnic między grupami leczonymi zabiegowo i zachowawczo niezależnie od zachowanej żywotności mięśnia sercowego [32].

Dodatkowe badanie elektrofizjologiczne (OAT-EP) wykazało, że udrożnienie tętnicy dozawałowej nie ma wpływu na markery niestabilności elektrycznej serca, takie jak zmienność rytmu zatokowego, repolaryzacja komór lub przewodnictwo.

Na podstawie przytoczonych danych można przypuszczać, że korzystny efekt kliniczny otwarcia tętnicy dozawałowej, jeśli w ogóle jest obecny, może być umiarkowany, zwłaszcza u chorych skąpoobjawowych, leczonych optymalną farmakoterapią zawierającą beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, kwas acetylosalicylo-

wy oraz statynę. Ilustracją skuteczności właściwego leczenia zachowawczego jest różnica między pierwotnie zakładaną częstością zdarzeń klinicznych w badaniu OAT – 25% w ciągu 3 lat od MI – a częstością obserwowaną – 15,6% w ciągu 4 lat. Przyczyną tej rozbieżności może być to, że metody leczenia ewoluują, wzrasta też odsetek chorych leczonych zgodnie z odpowiednimi standardami. Już w czasie trwania badania OAT powszechne stało się stosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego oraz antagonistów aldosteronu u chorych po MI, dlatego jest możliwe, że obecnie wyniki rutynowego leczenia zachowawczego w tej grupie chorych mogą być jeszcze lepsze niż obserwowane w badaniu.

Z drugiej strony, w tym czasie ewoluowało także leczenie zabiegowe, w szczególności obserwowano wzrost, a następnie spadek entuzjazmu dla leczenia za pomocą stentów powlekanych lekiem antymitotycznym. Nie wiadomo, w jaki sposób rutynowe zastosowanie takich stentów mogłoby wpłynąć na wyniki badania OAT, zwłaszcza że w grupie leczonej inwazyjnie wystąpił istotny trend do większej częstości występowania MI. Mechanizm obserwowanych w badaniu OAT zdarzeń klinicznych pozostaje niejasny. Wydaje się, że może za nie odpowiadać większa liczba powikłań związanych z użyciem współczesnych technik rewaskularyzacyjnych, szczególnie w odniesieniu do trudnych i obciążonych gorszymi wynikami odległymi zabiegów późnego udrożnienia tętnicy. Należą do nich: uszkodzenie strefy zawałowej lub innej strefy w wyniku okołozabiegowej embolizacji poszerzanego lub sąsiadującego naczynia oraz utrata dopływu wstecznego do strefy zawałowej w razie ponownego zamknięcia tętnicy dozawałowej. Na podstawie analiz dodatkowych ustalono, że liczba powikłań okołozabiegowych w OAT wpływała na istotnie większą częstość wystąpienia zdarzeń wieńcowych tylko w ciągu pierwszych 48 godzin od włączenia do badania. Jednak liczba tych zdarzeń była relatywnie niewielka (1,5 vs 0,6%, odpowiednio dla chorych leczonych inwazyjnie i zachowawczo) i nie wpływała istotnie na wyniki odległe [33]. Analiza wyników leczenia uwzględniająca skuteczność zabiegu w naczyniu dozawałowym wykazała również brak różnic pomiędzy grupą chorych, u których uzyskano dobry efekt zabiegu (18,3%), a grupą chorych, u których zabieg był nieskuteczny (18,6%), oraz grupą chorych leczonych tylko zachowawczo (16,0%) [34]. Analiza wyników badania TOSCA-2 sugeruje, że potencjalny korzystny wpływ udrożnienia naczynia dozawałowego na geometrię LV może być niwelowany przez częstsze występowanie ponownego MI w grupie leczonej inwazyjnie. Z drugiej jednak strony, podstawy patofizjologiczne (możliwość zapewnienia kolaterali w razie zamknięcia innej tętnicy wieńcowej, potwierdzony zmniejszony remodeling LV w grupie z udrożnioną tętnicą), jak i wyniki 10-letniej obserwacji w badaniu SWISSI II mogą sugerować, że korzyści z udrożnienia tętnicy dozawałowej w badaniu OAT mogą się ujawnić ze znacznym opóźnieniem [28].

W badaniach dodatkowych do badania OAT porównano też efektywność kosztową obu strategii leczenia oraz oceniono wpływ podjętego leczenia na jakość życia. Analizę efektywności kosztowej objęto 469 pacjentów (236 po przezskórnej angioplastyce wieńcowej, 233 leczonych zachowawczo) zrandomizowanych w ośrodkach amerykańskich. W analizie wykazano, że jednostkowe 30-dniowe koszty leczenia (hospitalizacja, farmakoterapia i leczenie inwazyjne) są o 10 176 dolarów wyższe w podgrupie leczonej interwencyjnie. Różnica ta zmniejszyła się do 7050 dolarów po 2 latach obserwacji, lecz wciąż korzystniejszą opcją z punktu widzenia kosztów pozostała farmakoterapia. Analiza jakości życia opierała się na kwestionariuszach jakości życia wypełnionych przez chorych bezpośrednio po randomizacji oraz po 4, 12 i 24 miesiącach obserwacji. Do oceny aktywności fizycznej zastosowano pytania kwestionariusza DASI (*Duke Activity Status Index*), do oceny aspektu socjalnego i emocjonalnego – pytania kwestionariusza SF-36, zaś do oceny występowania objawów niedokrwienych – skalę *Rose Effort Angina*. Analiza uzyskanych danych wykazała, że leczenie zabiegowe przyniosło przejściową (po 4 miesiącach) poprawę wydolności fizycznej oraz redukcję objawów choroby wieńcowej, w dalszej obserwacji różnice były nieznamiennie statystycznie. Udrożnienie tętnicy dozawałowej nie spowodowało poprawy w funkcjonowaniu społecznym i nie miało wpływu na aktywność zawodową pacjentów. Obecnie gromadzone są dane dotyczące jakości życia po 5 latach obserwacji [35].

Stratyfikacja ryzyka i implikacje terapeutyczne

Wszyscy chorzy we wczesnym okresie pozawałowym powinni być traktowani jako chorzy wysokiego ryzyka. Obserwowane w badaniu OAT ryzyko wystąpienia zgonu lub MI wynosiło około 4% rocznie. We wcześniejszych opracowaniach wykazano, że podwyższone ryzyko kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych po MI jest związane z nietolerancją beta-adrenolityków lub inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, podwyższonym poziomem troponiny lub peptydów natriuretycznych, LVEF < 40%, ciężkim niedokrwieniem w próbie wysiłkowej, znaczną ilością przetrwałego, żywego mięśnia sercowego w strefie MI, chorobą trójnaczyńową lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej, utrzymującymi się istotnymi dolegliwościami wieńcowymi oraz wstrząsem kardiogennym [36]. Znaczna część wymienionych powyżej zmiennych klinicznych podlega modyfikacji terapeutycznej poprzez rewaskularyzację wieńcową, z tego powodu stanowiły one kryteria wyłączenia z badania OAT.

Na podstawie wyników badań dotyczących leczenia inwazyjnego chorych z ostrym zespołem wieńcowym wysokiego ryzyka, włączając w to chorych ze wstrząsem, spodziewano się, że korzyści z leczenia inwazyjnego w grupie stabilnych chorych po MI mogą się ujawniać szczególnie w grupie osób najbardziej zagrożonych wystąpieniem zdarzeń wieńcowych w trakcie obserwacji. Z tego powodu

w protokole badania OAT założono, że skutki kliniczne późnego udrożnienia tętnicy dozawałowej mogą się różnić u chorych ze względu na wiek, płeć, rasę, czas, jaki upłynął od MI do udrożnienia, LVEF lub lokalizację MI (ściana przednia). Nie wykazano, aby w którejkolwiek z podgrup udrożnienie tętnicy dozawałowej wpłynęło korzystnie na rokowanie. W analizie dodatkowej określono także czynniki ryzyka chorych objętych badaniem OAT. Wykazano, że gorsze rokowanie wiąże się z niewydolnością serca w wywiadach, chorobą naczyń obwodowych, cukrzycą, cechami застоju w krążeniu płucnym, obniżoną LVEF, gorszą funkcją nerek i krótszym czasem, jaki upłynął od MI. Wbrew oczekiwaniom, właśnie w grupie chorych najwyższego ryzyka obserwowano trend do częstszego występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych u chorych leczonych zabiegowo (5-letnie ryzyko wystąpienia zgonu, MI lub ciężkiej niewydolności serca 34 vs 27%, odpowiednio dla chorych leczonych inwazyjnie i zachowawczo) [37]. Wyodrębnione w cytowanym badaniu czynniki ryzyka implikują postępowanie terapeutyczne w obrębie grupy stabilnych chorych 2–28 dni po MI. Należy się skupić na intensyfikacji leczenia zachowawczego niewydolności serca, miażdżycy oraz chorób współistniejących, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nerek. Przede wszystkim należy dążyć do ścisłego przestrzegania odpowiednich wytycznych dotyczących farmakoterapii oraz modyfikacji stylu życia. Chorzy z grup podwyższonego ryzyka mogą wymagać częstszych kontroli lekarskich w celu utrzymania właściwego leczenia oraz odpowiednie zwiększania dawek rekomendowanych leków. Zmniejszenie ryzyka związanego z krótszym czasem od MI może stanowić przedmiot badań w zakresie telemedycyny.

Przytoczone we wstępie dane eksperymentalne i obserwacyjne poprzedzające badanie OAT zachęcały do rozważania udrożnienia tętnicy dozawałowej u chorych stabilnych hemodynamicznie po ostrym okresie MI. Pomimo braku wiążących opracowań na temat skuteczności leczenia zabiegowego, znajdując wsparcie w rekomendacji ACC/AHA, późna rewaskularyzacja stanowiła istotną część praktyki kardiologii inwazyjnej, rozpowszechnioną zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych [2, 38]. Wytyczne europejskie wskazywały jednoznacznie na brak danych mogących stanowić podstawę do wydania rekomendacji w tym zakresie i zalecały oczekiwanie na wyniki badania OAT [1]. W kontekście zaleceń terapeutycznych wyniki badania OAT należy odczytywać bardzo uważnie. Wytyczne amerykańskie z 2004 roku wskazywały na możliwość rozważenia rutynowej angioplastyki tętnicy dozawałowej po leczeniu fibrynolitycznym lub leczenia zabiegowego istotnego zwężenia w tętnicy dozawałowej powyżej 24 godzin od MI (zalecenie klasy IIb). Na podstawie wyników badania OAT w 2007 roku zamieniono powyższe zalecenia na brak wskazań do leczenia inwazyjnego zamkniętej tętnicy dozawałowej powyżej 24 godzin po MI u chorych skąpoobjawowych, stabilnych hemodynamicznie i elektrycznie, z jedno- lub dwunaczyniową chorobą, bez cech znacznego

niedokrwienia strefy dozawałowej (zalecenie klasy III). W celu właściwego zastosowania wymienionego zalecenia należy zwrócić uwagę, że dotyczy ono wyselekcjonowanych chorych po MI. Powyższego zalecenia nie należy odnosić do chorych z drożną tętnicą po MI, ze spoczynkowym lub istotnym wysiłkowym niedokrwieniem, chorych będących we wstrząsie kardiogenym, z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą trójnaczyńową. Ponadto, powyższe zalecenie opiera się na wynikach obserwacji średnioterminowej (średnio 4 lata, powyżej 50% chorych obserwowanych poniżej 3 lat), zaś wyniki badania SWISSI II mogą sugerować, że właściwym punktem odniesienia dla oceny skuteczności późnego udrożnienia tętnicy dozawałowej są wyniki odległe. Wyniki badania SWISSI II podkreślają też istotne znaczenie próby wysiłkowej w ocenie skąpoobjawowych chorych po MI i w ich kwalifikacji do ewentualnego leczenia zabiegowego.

Wnioski

- Późne (2–28 dni) udrożnienie tętnicy dozawałowej u stabilnych chorych bez istotnego niedokrwienia w strefie dozawałowej i bez ciężkiej niewydolności serca, z jedno- lub dwunaczyniową chorobą wieńcową nie przynosi korzyści klinicznych w obserwacji średnioterminowej mimo trwałego utrzymania drożności tętnicy u ponad 80% chorych, mimo stwierdzonej u większości chorych obecności żywego mięśnia sercowego w strefie MI i mimo że udrożnienie zamkniętej tętnicy dozawałowej może prowadzić do zmniejszenia remodelingu pozawałowego LV.
- Pełna optymalizacja leczenia zachowawczego, m.in. przez przestrzeganie odpowiednich standardów, modyfikację stylu życia oraz leczenie chorób towarzyszących, może prowadzić do stosunkowo łagodnego przebiegu choroby po MI. Leczenie zachowawcze jest tańsze niż leczenie zabiegowe. Intensywne ambulatoryjne monitorowanie chorych we wczesnym okresie po MI może przynieść dodatkowe korzyści.

Piśmiennictwo

1. Silber S, Albertsson P, Avilés FF i wsp. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
2. Antman EM, Hand M, Armstrong PW i wsp. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 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: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 296-329.
3. Polański L, Gąsior M, Gierlatka M i wsp. Ostre zespoły wieńcowe – wnioski z największego polskiego rejestru. *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5: 13-20.
4. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM i wsp. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-794.
5. Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M i wsp. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 717-728.

6. Ritchie JL, Cerqueira M, Maynard C i wsp. Ventricular function and infarct size: the Western Washington Intravenous Streptokinase in Myocardial Infarction Trial. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 689-697.
7. Ross J Jr. Left ventricular function after coronary artery reperfusion. *Am J Cardiol* 1993; 72: 916-976.
8. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M i wsp. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 1825-1831.
9. Galvani M, Ottani F, Ferrini D i wsp. Patency of the infarct-related artery and left ventricular function as the major determinants of survival after Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1-7.
10. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation* 1993; 88: 2426-2436.
11. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987; 75: 299-306.
12. Hale SL, Kloner RA. Left ventricular topographic alterations in the completely healed rat infarct caused by early and late coronary artery reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 1508-1513.
13. Brown EJ Jr, Swinford RD, Gadde P i wsp. Acute effects of delayed reperfusion on myocardial infarct shape and left ventricular volume: a potential mechanism of additional benefits from thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1641-1650.
14. White HD, Cross DB, Elliott JM i wsp. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 61-67.
15. Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G i wsp. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. The Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1101-1109.
16. Welty FK, Mittleman MA, Lewis SM i wsp. A patent infarct-related artery is associated with reduced long-term mortality after percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia and an ejection fraction < 50%. *Circulation* 1996; 93: 1496-1501.
17. Gohlke H, Heim E, Roskamm H. Prognostic importance of collateral flow and residual coronary stenosis of the myocardial infarct artery after anterior wall Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1165-1169.
18. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G i wsp. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 319-325.
19. Topol EJ, Califf RM, George BS i wsp, for the TAMI Study Group. Insights derived from the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) trials. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 (Suppl A): 24A-31A.
20. Cigarroa RG, Lange RA, Hillis RD. Prognosis after acute myocardial infarction in patients with and without residual antegrade coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1989; 64: 155-160.
21. White HD. Mechanism of late benefit in ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 914.
22. Hochman JS. Has the time come to seek and open all occluded infarct related arteries after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 846-848.
23. Topol EJ, Califf RM, Vandormael M i wsp. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6 Study Group. *Circulation* 1992; 85: 2090-2099.
24. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA i wsp. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 869-876.
25. Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF i wsp. Effects of late percutaneous transluminal coronary angioplasty of an occluded infarct-related coronary artery on left ventricular function in patients with a recent (< 6 weeks) Q-wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study [TOMIIS] – a pilot study). *Am J Cardiol* 1994; 73: 856-861.
26. Horie H, Takahashi M, Minai K i wsp. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998; 98: 2377-2382.
27. Steg PG, Thuaire C, Himbert D i wsp. DECOPI (DESobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 2187-2194.
28. Erne P, Schoenberger AW, Burckhardt D i wsp. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1985-1991.
29. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL i wsp. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 956-964.
30. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE i wsp. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-2407.
31. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA i wsp. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation* 2006; 114: 2449-2457.
32. Udelson JE, Pearte CA, Kimmelstiel CD i wsp. Abstract 2810: The Occluded Artery Trial (OAT) Viability Ancillary Study (OAT-NUC): Influence of Infarct Zone Viability on Left Ventricular Remodeling After PCI vs. Medical Therapy Alone. *Circulation* 2007; 116: II_624-II_625.
33. Buller CE, Rankin JM, Renkin J i wsp. Abstract 2986: Did Early Hazard of PCI Offset Late Benefit in the Occluded Artery Trial (OAT)? *Circulation* 2007; 116: II_667.
34. Buller CE, Dzavik V, Forman SA i wsp. Abstract 2393: Similar Long-Term Outcomes After PCI Success, PCI Failure, and no PCI in the Occluded Artery Trial (OAT). *Circulation* 2007; 116: II_525-II_526.
35. Mark DB, Pan W, Clapp-Channing NE i wsp. PCI in the OAT Trial: Lots of Bucks, Not Much Bang. *Circulation* 2007; 116: 2630.
36. Elmariah S, Smith Jr SC, Fuster V. Late medical versus interventional therapy for stable ST-segment elevation myocardial infarction. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 5, 42-52 (01 Jan 2008) www.nature.com/clinicalpractice; doi: 10.1038/ncpcardio1056.
37. Kruk M, Kadziela J, Sadowski Z i wsp. Abstract 2811: Predictors of Outcome and the Lack of Effect of PCI Across the Risk Strata in Patients With Persistent Total Occlusion After Myocardial Infarction: Results from the Occluded Artery Trial (OAT). *Circulation* 2007; 116: II_625.
38. Sadanandan S, Buller C, Menon V i wsp. The late open artery hypothesis – a decade later. *Am Heart J* 2001; 142: 411-421.