

# Importância da Presença de Lesões Adicionais Complexas no Contexto de Angioplastia Primária no Enfarte Agudo do Miocárdio no Prognóstico a Médio-Prazo [56]

ANA TERESA TIMÓTEO, ANTÓNIO FIARRESGA, JOANA FELICIANO, RUI FERREIRA,  
JOSÉ MARIA GONÇALVES, LURDES FERREIRA, JORGE QUININHA  
Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2004;23 (6):853-864

## RESUMO

*Introdução:* Existe alguma controvérsia respeitante ao tipo de revascularização a efectuar no contexto de angioplastia (PCI) primária no enfarte agudo do miocárdio (EAM). A presença de lesões coronárias adicionais, particularmente complexas, poderá ter impacto no prognóstico.

*Objectivos:* Avaliar o prognóstico a médio-prazo (1 ano) face à presença de lesões adicionais complexas após PCI primária.

*População e Métodos:* Estudaram-se retrospectivamente 138 doentes consecutivos admitidos na nossa Unidade por EAM com elevação do segmento ST e submetidos a PCI primária. Os doentes foram seguidos por um período de 1 ano e divididos em 2 grupos: sem lesões adicionais complexas (n = 69, 61 ± 14 anos, 62 % sexo masculino) e com lesões adicionais complexas (n = 69, 65 ± 13 anos, 73 % sexo masculino, p = NS). Avaliaram-se as características demográficas, factores de risco para doença coronária, história prévia cardíaca, e presença de sinais de insuficiência cardíaca na admissão. Foram também avaliadas características angiográficas, medicação efectuada e resultado da PCI. Avaliou-se o impacto das variáveis na ocorrência combinada de morte/re-enfarte/revascularização miocárdica ao primeiro ano.

*Resultados:* A taxa de sucesso angiográfico foi de 96,4 %. O grupo com idade igual ou superior a 75 anos representa 24 % da população e 4,3 % apresentaram-se em

## ABSTRACT

### Importance of Complex Additional Stenosis After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction in Medium-Term Prognosis

*Background:* There is some controversy about the ideal type of revascularization in the context of primary angioplasty (percutaneous coronary intervention - PCI) for acute myocardial infarction (AMI). The presence of additional stenosis, especially if complex, can have an impact on prognosis.

*Objectives:* To evaluate medium-term (1-year) prognosis according to the presence of complex additional stenosis after primary PCI.

*Population and Methods:* A retrospective study of 138 consecutive patients admitted to our unit for ST-segment elevation AMI who underwent primary PCI. Patients were followed up for 1 year and divided in 2 groups: without complex additional stenosis (n = 69, 61 ± 14 years, 62 % males) and with complex additional stenosis (n = 69, 65 ± 13 years, 73 % males, p = NS). We evaluated demographic characteristics, risk factors for coronary artery disease, previous cardiac history and signs of heart failure on admission. Angiographic characteristics, medication and PCI outcome were also evaluated. The impact of these variables on the combined end-point of death, reinfarction, and myocardial revascularization at 1 year was assessed.

*Results:* The angiographic success rate was 96.4 %. Twenty-four percent of patients were

classe Killip IV. A localização anterior foi ligeiramente superior no grupo sem lesões adicionais complexas (60 % vs. 44 %,  $p=0,06$ ), a inferior no grupo com lesões adicionais complexas (26 % vs. 42 %,  $p=0,07$ ). A doença de 1 vaso foi mais prevalente no grupo sem lesões adicionais complexas como esperado (86 % vs. 11 %,  $p<0,001$ ). A utilização de *stent* foi mais frequente no grupo sem lesões adicionais complexas (96 % vs. 86 %,  $p=0,08$ ). Não houve diferenças nas restantes variáveis. A taxa de morte/re-enfarte/revascularização foi superior no grupo com lesões adicionais complexas (13 % vs. 32 %,  $p=0,014$ ). Até aos 13 dias de seguimento, ocorreram 67 % dos eventos. Na análise univariada, os factores predizentes de eventos foram a classe Killip 2, fluxo TIMI  $<3$  no vaso relacionado com enfarte após PCI, a não utilização de antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, bloqueadores beta e estatinas, doença multivaso e presença de lesões adicionais complexas (Log-rank,  $p=0,003$ ).

Na análise multivariável, os factores predizentes independentes de prognóstico a 1 ano foram a classe Killip 2 (*Odds ratio* 0,28; IC 95 % 0,08-0,93,  $p=0,037$ ) e a presença de lesões adicionais complexas (OR 0,32; IC 95 % 0,12-0,84,  $p=0,020$ ).

**Conclusões:** A presença de lesões adicionais complexas após PCI primária tem um pior prognóstico ao primeiro ano, sugerindo a necessidade de intervenção para a sua estabilização, particularmente nos primeiros 30 dias após enfarte.

#### Palavras-Chave

Enfarte Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST; Angioplastia Primária; Lesões Adicionais Complexas

## INTRODUÇÃO

A utilização da angioplastia coronária percutânea (PCI) primária em comparação com a terapêutica trombolítica no enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, aumenta as taxas de patência da artéria relacionada com o enfarte, melhora a sobrevivência e reduz as taxas de re-enfarte e acidente vascular cerebral (AVC) <sup>(1-3)</sup>. Por outro lado, o conhecimento imediato da anatomia coronária e função ventricular esquerda facilita uma correcta

aged 75 years or over and 4.3 % of the total population were in Killip class IV on admission. Anterior AMI was slightly more common in the non-complex additional stenosis group (60 % vs. 44 %,  $p=0.06$ ), and inferior AMI in the complex additional stenosis group (26 % vs. 42 %,  $p=0.07$ ). One-vessel disease was more prevalent in the group without complex additional stenosis, as expected (86 % vs. 11 %,  $p<0.001$ ) and stent implantation was also more frequent in this group (96 % vs. 86 %,  $p=0.08$ ). There were no differences in other variables.

Death/reinfarction/revascularization was more frequent in the group with complex additional stenosis (13 % vs. 32 %,  $p=0.014$ ). Sixty-seven per cent of the events occurred in the first 30 days of follow-up. At 1 year, univariate predictors of outcome were Killip class 2, TIMI flow  $<3$  in the infarct-related vessel after PCI, non-use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, beta-blockers or statins, multivessel disease, and the presence of complex additional stenosis (log rank,  $p=0.003$ ). Using multivariate regression analysis, the independent predictors of outcome at 1 year were Killip class 2 (OR 0.28; 95 % CI 0.08-0.93,  $p=0.037$ ) and the presence of complex additional stenosis (OR 0.32; 95 % CI 0.12-0.84,  $p=0.020$ ).

**Conclusions:** The presence of complex additional stenosis after primary PCI had a worse prognosis at 1 year, suggesting the need for further interventions to stabilize the plaque, particularly in the first 30 days after AMI.

#### Key words

ST-segment elevation acute myocardial infarction; Primary angioplasty; Complex additional stenosis

## INTRODUCTION

The use of percutaneous coronary intervention (PCI) (primary angioplasty) as compared with thrombolytic therapy for ST-segment elevation acute myocardial infarction (AMI) increases patency rates of the infarct-related artery, improves survival and reduces the rates of reinfarction and stroke <sup>(1-3)</sup>. At the same time, immediate knowledge of the coronary anatomy and left ventricular function facilitates accurate risk stratification and individualization of

estratificação de risco e individualização do melhor tratamento. Por esse motivo, a prática clínica tem sofrido algumas alterações nos últimos anos, levando a preferir a angioplastia primária no tratamento do enfarte agudo do miocárdio, nos centros com as instalações necessárias e com pessoal devidamente habilitado e treinado, assim como imediatamente disponível. No entanto, no seguimento, o re-aparecimento de isquémia e re-enfarte pode atingir os 10 e 5% respectivamente aos 30 dias e a própria restenose/re-oclusão do vaso relacionado com o enfarte desenvolvem-se em até 50%<sup>(3-5)</sup>. A utilização dos *stents* permitiu reduzir a restenose até 20% e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa diminuíram as complicações trombóticas peri-procedimento incluindo oclusão aguda e a melhoria da reperfusão tissular<sup>(6-10)</sup>.

Relativamente ao tipo de revascularização a efectuar, ainda existe grande controvérsia, não só relativamente ao facto de se dever ou não revascularizar todas as lesões identificadas mas também relativamente ao momento mais adequado para o efectuar. Não se encontram muitos estudos referentes a este aspecto. Num estudo publicado por Roe e colaboradores<sup>(11)</sup>, a intervenção multivaso no contexto de reperfusão mecânica para o enfarte agudo do miocárdio aumentou o risco de eventos clínicos adversos no seguimento a seis meses, quando comparado com os doentes em que foi efectuada unicamente revascularização do vaso alvo. Outros autores advogam que no contexto de choque cardiogénico, a revascularização das lesões adicionais em fase aguda/subaguda fará apenas sentido quando há demonstração de isquémia remota, estenose crítica da artéria não relacionada com o enfarte ou ausência de melhoria hemodinâmica após angioplastia do vaso relacionado com o enfarte<sup>(12)</sup>. Na prática habitual, a revascularização na fase aguda visa apenas o vaso relacionado com o enfarte, deixando assim outras lesões adicionais que poderão contribuir para o problema da isquémia/re-enfarte bem como de outro tipo de eventos isquémicos que podemos registar no seguimento.

## OBJECTIVOS

Com o presente trabalho, pretendemos avaliar o prognóstico a médio-prazo (um ano) face à presença de lesões coronárias adicionais complexas após angioplastia primária no contexto de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

treatment. Clinical practice has accordingly undergone some changes in recent years, leading to a preference for primary angioplasty in the treatment of AMI in centers where the necessary facilities and appropriately trained and skilled personnel are immediately available. However, on 30-day follow-up, recurrence of ischemia or reinfarction can affect 10 and 5% of patients respectively and restenosis or re-occlusion of the infarct-related vessels can develop in up to 50%<sup>(3-5)</sup>. The use of stents reduced restenosis by up to 20% and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists led to reduction in periprocedural thrombotic complications, including acute occlusion, and improvement in tissue reperfusion<sup>(6-10)</sup>.

There is still some controversy about revascularization, not only whether or not to revascularize all the lesions detected but also as to the most appropriate time to do so. There are few studies on this particular aspect. In a study by Roe et al.<sup>(11)</sup>, multivessel interventions during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction increased the risk of adverse clinical events at 6-month follow-up, compared to patients undergoing revascularization of the target vessel only. Other authors recommend that following cardiogenic shock, revascularization of additional stenosis in the acute or subacute phase should only be performed when there is demonstrated remote ischemia, critical stenosis of a non-culprit artery, or no hemodynamic improvement after angioplasty of the infarct-related vessel<sup>(12)</sup>. Normal practice in the acute phase is to revascularize only the infarct-related vessel, thus leaving additional lesions that may result in ischemia and/or reinfarction, as well as other types of ischemic events, during follow-up.

## OBJECTIVES

The present study was designed to evaluate medium-term (1-year) prognosis in the presence of complex additional coronary stenosis after primary angioplasty after ST-segment elevation acute myocardial infarction.

## METHODS

We retrospectively studied 138 consecutive patients admitted to the Intensive Care Unit of the Cardiology Department of Santa Marta Hospital for ST-segment elevation AMI who underwent coronary angiography and PCI du-

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudámos retrospectivamente 138 doentes consecutivos internados por enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST na Unidade de Cuidados Intensivos do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta, submetidos a coronariografia e PCI, no período compreendido entre Novembro de 2000 e Novembro de 2001. Foi definido enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST a presença de alterações electrocardiográficas com supradesnívelamento do segmento ST e presença de dor torácica anginosa com duração superior a 30 minutos ou níveis elevados de actividade enzimática da fracção MB do CK (CK-MB) acima do limite superior da normalidade.

Foi efectuada consulta dos processos clínicos hospitalares e, quando a informação obtida era inferior a um ano, foram efectuados contactos telefónicos. Os doentes foram divididos em dois grupos: com e sem a presença de lesões adicionais complexas. Estas placas foram definidas como lesões condicionando pelo menos 50% de estenose, com duas ou mais das seguintes alterações morfológicas: defeito de preenchimento intraluminal consistente com trombo, placa ulcerada, placa irregular e alterações do fluxo<sup>(13)</sup>. Avaliámos as variáveis clínicas basais dos doentes: demográficas (sexo e idade), factores de risco (hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e dislipidémia), doença coronária conhecida (enfarte prévio, revascularização prévia) e a presença de manifestações de insuficiência cardíaca na admissão (classe de Killip-Kimbal). Foram também avaliadas a localização do enfarte, características da coronariografia e os resultados da PCI, assim como a presença de lesões adicionais complexas (não abordadas).

Usando modelos de análise multivariável, determinámos o impacto das variáveis clínicas, demográficas e angiográficas no prognóstico a médio-prazo (um ano), definido pela ocorrência combinada de morte, re-enfarte e revascularização miocárdica (com ou sem demonstração de isquémia). Avaliou-se também a taxa de revascularização do vaso alvo, AVC ou internamento por insuficiência cardíaca.

Definiu-se re-enfarte pela presença de novo episódio de dor com duração superior a 30 minutos, acompanhada de re-elevação ou agravamento das alterações do segmento ST; electrocardiograma com novas ondas Q ou re-ele-

ring the period November 2000 to November 2001. ST-segment elevation acute myocardial infarction was defined as the presence of electrocardiographic abnormalities with ST-segment elevation together with angina-type chest pain of over 30 minutes' duration or CK-MB levels higher than the normal upper limit.

Information was obtained from hospital clinical records and if these covered a period of less than a year, patients were contacted by telephone. The patients were divided into two groups: with and without complex additional stenosis. This was defined as at least 50% stenosis, together with two or more of the following morphological alterations: intraluminal filling defect consistent with a thrombus, irregular or ulcerated plaques, and flow abnormalities<sup>(13)</sup>. We evaluated the following baseline clinical variables: demographic characteristics (gender and age), risk factors (hypertension, diabetes, smoking and dyslipidemia), known coronary artery disease (previous infarction and/or revascularization) and signs of heart failure on admission (Killip-Kimbal class). Infarct location, angiographic characteristics and PCI outcome were also evaluated, as well as the presence of complex additional stenosis (untreated).

Using multivariate regression analysis, we assessed the impact of the clinical, demographic and angiographic variables on medium-term (1-year) prognosis, defined as the combined end-point of death, reinfarction and myocardial revascularization (with or without demonstrated ischemia). The rates of target vessel revascularization, stroke and hospitalization for heart failure were also determined.

Reinfarction was defined as a new episode of pain lasting more than 30 minutes, accompanied by ST segment re-elevation or worsening of alterations, and electrocardiogram with new Q waves or re-elevation of CK-MB by more than 25% of the previous value (or 50% if the previous value was above normal). Target vessel revascularization refers to revascularization of the vessel initially treated. Ischemia was demonstrated by exercise testing, myocardial perfusion scintigraphy, stress echocardiography or a rise in troponin T or CK-MB levels (when the patient was admitted for acute coronary syndrome). Admission for heart failure refers to hospitalization for appearance or worsening of heart failure, and stroke to the appearance of de novo focal signs.

vação do CK-MB superior a 25 % do valor prévio (50 % se o valor prévio era superior ao normal). Revascularização do vaso alvo refere-se a procedimento de revascularização sobre o vaso inicialmente tratado. A demonstração de isquemia foi efectuada por prova de esforço, cintigrafia de perfusão miocárdica, ecocardiografia de sobrecarga ou elevação de Troponina T ou CK-MB (no contexto de admissão por síndrome coronário agudo). Admissão por insuficiência cardíaca refere-se a admissão por agravamento ou aparecimento de sinais de insuficiência cardíaca e AVC define-se pelo aparecimento de sinais focais *de novo*.

### **Análise estatística**

As variáveis categóricas foram expressas em frequência e respectiva percentagem e comparadas com o teste  $\chi^2$ . As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student. Usando um modelo de regressão logística, que incluiu as variáveis com significado estatístico potencial ( $p < 0,1$ ) em análise univariada, identificámos os factores predizentes independentes do prognóstico. Considerámos estatisticamente significativos os resultados com valor  $p < 0,05$ . O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 9.0

### **RESULTADOS**

Avaliámos retrospectivamente 138 doentes consecutivos, com idade média de  $63,6 \pm 13,2$  anos (mínima de 33 anos e máxima de 90 anos), 67 % do sexo masculino, admitidos por enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e submetidos a angioplastia primária como método de reperfusão. O grupo com idade superior ou igual a 75 anos representa 24 % da população. A percentagem de doentes que se apresentou em classe Killip IV na admissão é de 4,3 %. De salientar também que 84 % das admissões na nossa Unidade tiveram como origem outros hospitais de referência. A taxa de sucesso angiográfico da angioplastia (definido como: vaso responsável pelo enfarte aberto, com fluxo TIMI 2 ou 3) foi de 96,4 %. Em 69 doentes foram identificadas lesões adicionais complexas na revisão das angiografias, não apresentando os restantes 69 doentes este tipo de lesões.

A idade era ligeiramente superior no grupo com lesões complexas adicionais, assim como a história prévia de enfarte do miocárdio. A lo-

### **Statistical analysis**

Categorical variables were expressed in frequencies and corresponding percentages and compared using the chi-square test. Continuous variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation and compared using the Student's t test. Using a logistical regression model, which included the variables with potential statistical significance ( $p < 0.1$ ) on univariate analysis, we identified the independent predictors of outcome. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant. The statistical program used was SPSS version 9.0.

### **RESULTS**

We retrospectively studied 138 consecutive patients, mean age  $63.6 \pm 13.2$  years (minimum 33 and maximum 90), 67 % males, admitted for ST-segment elevation acute myocardial infarction, who underwent primary angioplasty as the reperfusion method. Twenty-four percent of the patients were aged 75 or over, and 4.3 % of the total population were in Killip class 4 on admission. It should also be noted that 84 % of the admissions to our unit had been referred from other hospitals in the area. The angiographic success rate following angioplasty (defined as infarct-related vessel open with TIMI flow 2 or 3) was 96.4 %. Complex additional stenosis was found in 69 patients on review of their angiograms, and not in the other 69 patients.

Patients with complex additional stenosis were slightly older, and more frequently had a history of previous myocardial infarction. Anterior AMI was slightly more frequent in the patients without complex additional stenosis, with inferior location being more common in the group with stenosis. The interval between the appearance of symptoms and hospital admission was longer in the group with additional lesions. Multivessel disease was more prevalent in the group with complex additional stenosis, as expected. Stent implantation was more frequent in the group without additional stenosis (*Tables I and II*).

Mortality was higher in the group with complex stenosis (17 % vs. 4 %,  $p = 0.028$ ). No statistically significant differences were found for the other events considered. The combined end-point of death/reinfarction was more common in the group with additional stenosis (19 % vs. 9 %,  $p = 0.14$ ), as was the combination of death/reinfarction/revascularization (32 % vs. 13 %,  $p = 0.014$ ) (*Table III*).



calização anterior foi ligeiramente superior no grupo sem lesões adicionais e a localização inferior mais frequente no grupo com lesões. O tempo entre o início da sintomatologia e a admissão hospitalar foi superior no grupo com lesões adicionais. A presença de doença multi-vaso foi, como esperado, mais frequente no grupo com lesões. A utilização de *stents* foi tendencialmente mais frequente no grupo sem lesões (*Quadro I e II*).

#### Quadro I

##### Características da população

	Sem lesões adicionais complexas n = 69	Com lesões adicionais complexas n = 69	p
Idade (anos)	60,9±13,8	64,6±12,7	0,10
Sexo masculino n (%)	43 (62)	50 (73)	NS
Factores risco n (%)			NS
HTA	34 (49)	37 (54)	NS
Tabagismo	29 (42)	37 (54)	NS
Diabetes mellitus	8 (12)	14 (20)	NS
Dislipidemia	30 (43)	35 (51)	NS
História prévia n (%)			NS
Enfarte	2 (3)	8 (12)	0,10
PCI	2 (3)	3 (4)	NS
AVC	0	3 (4)	NS
DVP	3 (4)	3 (4)	NS
Apresentação			NS
Elevação ST	69 (100)	67 (97)	NS
Anterior	42 (60)	30 (44)	0,06
Lateral	6 (8)	3 (4)	NS
Inferior	18 (26)	29 (42)	0,07
Combinado	4 (6)	7 (10)	NS
BCRE	0	2 (3)	NS
Classe Killip 2	8 (12)	13 (19)	NS
CK total máximo (UI/L)	2510±2042	2860±2566	NS
CK-MB máximo (UI/L)	224±188	245±209	NS

HTA - Hipertensão arterial; PCI - Intervenção coronária percutânea; AVC - Acidente vascular cerebral; DVP - Doença vascular periférica; BCRE - Bloqueio completo de ramo esquerdo.

#### Quadro II

##### Características da angiografia/angioplastia e medicação

	Sem lesões adicionais complexas n = 69	Com lesões adicionais complexas N = 69	P
Início dor - Admissão (horas)	2,0±2,2	3,0±2,2	0,009
Início dor - PCI (horas)	4,5±3,0	4,8±3,7	NS
Coronariografia n (%)			<0,001
1 vaso	60 (86)	8 (2)	
2 vasos	9 (13)	39 (56)	
3 vasos	1 (1)	22 (32)	
Lesão responsável n (%)			NS
DA	45 (65)	35 (51)	
Cx	10 (14)	14 (20)	
CD	15 (21)	20 (29)	
TIMI final < 3 n (%)	9 (13)	11 (16)	NS
Stent	66 (96)	59 (86)	0,08
Medicação efectuada n (%)			
IECA	48 (70)	44 (64)	NS
Beta-bloqueantes	53 (77)	46 (67)	NS
Estatinas	33 (48)	35 (51)	NS
Antag. Recep. Gp IIb/IIIa	66 (96)	60 (87)	NS

PCI - Intervenção coronária percutânea; DA - Artéria descendente anterior; Cx - Artéria circunflexa; CD - Artéria coronária direita; IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

On univariate analysis, predictors of death/reinfarction/myocardial revascularization were Killip class 2 (log rank, p<0.0001), multivessel disease (log rank, p=0.007), final TIMI flow <3 in the infarct-related vessel (log rank, p=0.001), non-use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists (log rank, p=0.083), beta blockers (log rank, p=0.004) or statins (log rank, p=0.007), and the presence of complex additional stenosis (log rank, p=0.003)

#### Table I

##### Population characteristics

	Without complex additional stenosis n = 69	With complex additional stenosis n = 69	p
Age (years)	60.9 ± 13.8	64.6 ± 12.7	0.10
Males n (%)	43 (62)	50 (73)	NS
Risk factors n (%)			NS
HT	34 (49)	37 (54)	NS
Smoking	29 (42)	37 (54)	NS
Diabetes	8 (12)	14 (20)	NS
Dyslipidemia	30 (43)	35 (51)	NS
Previous history n (%)			NS
Infarction	2 (3)	8 (12)	0.10
PCI	2 (3)	3 (4)	NS
Stroke	0	3 (4)	NS
PVD	3 (4)	3 (4)	NS
Presentation			NS
ST elevation	69 (100)	67 (97)	NS
Anterior	42 (60)	30 (44)	0.06
Lateral	6 (8)	3 (4)	NS
Inferior	18 (26)	29 (42)	0.07
Combined	4 (6)	7 (10)	NS
Complete LBBB	0	2 (3)	NS
Killip class 2	8 (12)	13 (19)	NS
Maximum total (UI/L)	2510 ± 2042	2860 ± 2566	NS
Maximum CK-MB (UI/L)	224 ± 188	245 ± 209	NS

HT - Hypertension; PCI - Percutaneous coronary intervention; PVD - Peripheral vascular disease; LBBB - Left bundle branch block.

#### Table II

##### Angiographic characteristics, PCI outcome and medication

	Without complex additional stenosis n = 69	With complex additional stenosis N = 69	P
Onset of pain - admission (hours)	2.0 ± 2.2	3.0 ± 2.2	0.009
Onset of pain - PCI (hours)	4.5 ± 3.0	4.8 ± 3.7	NS
Coronary angiography n (%)			<0.001
1 vessel	60 (86)	8 (2)	
2 vessels	9 (13)	39 (56)	
3 vessels	1 (1)	22 (32)	
Culprit artery n (%)			NS
AD	45 (65)	35 (51)	
Cx	10 (14)	14 (20)	
RC	15 (21)	20 (29)	
Final TIMI <3 n (%)	9 (13)	11 (16)	NS
Stenting	66 (96)	59 (86)	0.08
Medication n (%)			
ACEI	48 (70)	44 (64)	NS
Beta-blockers	53 (77)	46 (67)	NS
Statins	33 (48)	35 (51)	NS
Gp IIb/IIIa	66 (96)	60 (87)	NS

PCI - Percutaneous coronary intervention; AD - Anterior descending; Cx - Circumflex; RC - Right coronary; ACEI - Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Gp IIb/IIIa - Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists.

Quadro III

Eventos no seguimento a 1 ano

n (%)	Sem lesões adicionais complexas n = 69	Com lesões adicionais complexas n = 69	p
Morte	3 (4)	12 (17)	0,028
Enfarte	3 (4)	1 (1)	NS
AVC	1 (1)	4 (6)	NS
PCI por isquemia	4 (6)	6 (9)	NS
PCI electiva	1 (1)	3 (4)	NS
Revascularização vaso alvo	4 (6)	1 (1)	NS
Cirurgia coronária	0	1 (1)	NS
Internamento por IC	4 (6)	4 (6)	NS
Morte / Enfarte	6 (9)	13 (19)	0,14
Morte/Enfarte/Revascularização	9 (13)	22 (32)	0,014

AVC - Acidente vascular cerebral; PCI - Intervenção coronária percutânea; IC - Insuficiência cardíaca.

Quadro IV

Factores predizentes de morte/enfarte/revascularização (análise univariável e multivariável)

Variável	Preditores de Morte/Enfarte/Revascularização Odds ratio (IC 95%)	p
Predizentes Univariados		
Classe Killip 2	0,28 (0,16 - 0,49)	< 0,0001
TIMI <3	0,41 (0,20 - 0,82)	0,001
Antag. Recep. Gp. IIb/IIIa	2,02 (0,95 - 4,30)	0,083
Beta-bloqueador	2,38 (1,30 - 4,34)	0,004
Estatinas	2,38 (1,19 - 4,79)	0,007
Lesões complexas adicionais	0,41 (0,22 - 0,76)	0,003
Predizentes Multivariados		
Classe Killip 2	0,28 (0,08 - 0,93)	0,037
Lesões complexas adicionais	0,32 (0,12 - 0,84)	0,020

A mortalidade foi superior no grupo com lesões complexas (17% vs. 4%, p=0,028). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente aos restantes eventos considerados. Os eventos combinados morte/

Fig. 1 Curva de sobrevivência livre de enfarte/revascularização miocárdica nos grupos com e sem lesões adicionais complexas.

Fig. 1 Survival curve free of infarction/myocardial revascularization in the groups with and without complex additional stenosis.

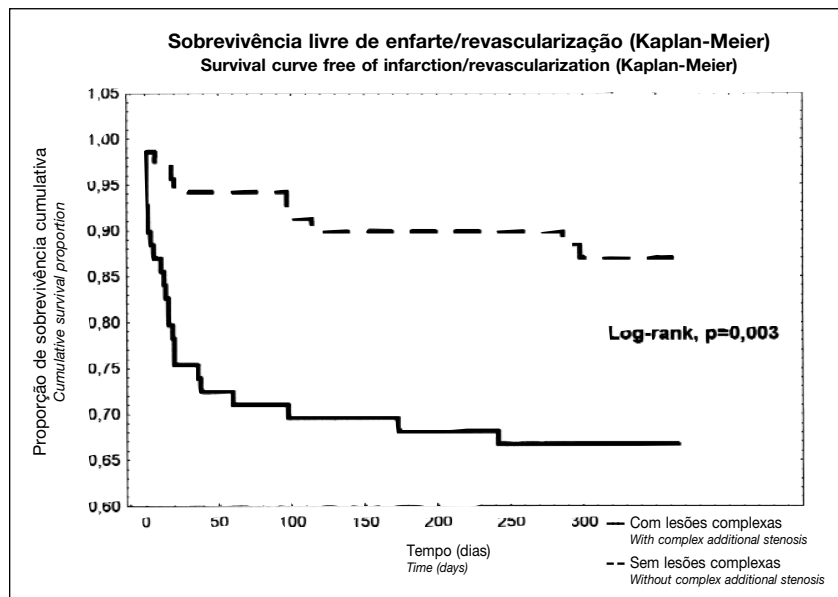


Table III

Events at 1-year follow-up

n (%)	Without complex additional stenosis n = 69	With complex additional stenosis n = 69	p
Death	3 (4)	12 (17)	0,028
Infarction	3 (4)	1 (1)	NS
Stroke	1 (1)	4 (6)	NS
PCI for ischemia	4 (6)	6 (9)	NS
Elective PCI	1 (1)	3 (4)	NS
Target vessel revascularization	4 (6)	1 (1)	NS
Coronary artery surgery	0	1 (1)	NS
Hospitalization for HF	4 (6)	4 (6)	NS
Death/infarction	6 (9)	13 (19)	0,14
Death/Infarction/Revascularization	9 (13)	22 (32)	0,014

PCI - Percutaneous coronary intervention; HF - Heart failure.

Table IV

Predictors of death/infarction/revascularization (univariate and multivariate analysis)

Variable	Predictors of death/infarction/revascularization Odds ratio (95% CI)	p
Univariate predictors		
Killip class II	0,28 (0,16 - 0,49)	< 0,0001
TIMI <3	0,41 (0,20 - 0,82)	0,001
Gp IIb/IIIa	2,02 (0,95 - 4,30)	0,083
Beta-blockers	2,38 (1,30 - 4,34)	0,004
Statins	2,38 (1,19 - 4,79)	0,007
Complex additional stenosis	0,41 (0,22 - 0,76)	0,003
Multivariate predictors		
Killip class II	0,28 (0,08 - 0,93)	0,037
Complex additional stenosis	0,32 (0,12 - 0,84)	0,020

Gp IIb/IIIa - Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist.

(Fig. 1). Using multivariate regression analysis, only Killip class 2 (odds ratio [OR] 0,28; 95% CI 0,08-0,93; p=0,037) and the presence of complex additional stenosis (OR 0,32; 95% CI 0,12-0,84; p=0,020) were inde-

re-enfarte foram superiores no grupo com lesões (19 % vs. 9 %,  $p=0,14$ ), assim como a combinação morte/re-enfarte/revascularização (32 % vs. 13 %,  $p=0,014$ ) (*Quadro III*).

Na análise univariada, os factores predizentes de morte/re-enfarte/revascularização miocárdica foram a classe de Killip 2 (Log-rank,  $p<0,0001$ ), a presença de doença multivaso (Log-rank,  $p=0,007$ ), a presença de fluxo TIMI  $<3$  final no vaso relacionado com o enfarte (Log-rank,  $p=0,001$ ), a não utilização de antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (Log-rank,  $p=0,083$ ), bloqueadores beta (Log-rank,  $p=0,004$ ) e estatinas (Log-rank,  $p=0,007$ ) e a presença de lesões complexas adicionais (Log-rank,  $p=0,003$ ) (*Fig. 1*). Na análise multivariável apenas a classe Killip 2 (*Odds ratio* 0,28; IC 95 % 0,08-0,93;  $p=0,037$ ) e a presença de lesões adicionais complexas (*Odds ratio* 0,32; IC 95 % 0,12-0,84;  $p=0,020$ ) permaneceram como factores predizentes independentes do prognóstico ao 1 ano (*Quadro IV*).

## DISCUSSÃO

Desde os primeiros estudos aleatorizados em que se comparou a terapêutica trombolítica com angioplastia primária no enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, que se tornou claro que a angioplastia primária constitui uma excelente alternativa para a reperfusão miocárdica, com vantagens clínicas, pelo menos a médio-prazo, permitindo maiores taxas de patência do vaso relacionado com o enfarte, menor taxa de hemorragia intracraniana, de re-enfarte não fatal e morte<sup>(1-3)</sup>. Vários pequenos estudos foram pela primeira vez incluídos numa meta-análise publicada em 1995 que demonstrou uma redução de 44 % na mortalidade às seis semanas para a angioplastia primária relativamente à terapêutica trombolítica (OR = 0,56; IC 95 % 0,35-0,94)<sup>(14)</sup>. Mais tarde, estudos mais alargados como o *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* (GUSTO) IIb e o *Plasminogen activator Angioplasty Compatibility Trial* (PCAT) vieram confirmar estes resultados<sup>(15,16)</sup>. O ensaio *Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic shock* (SHOCK) demonstrou que a revascularização emergente nos doentes com enfarte do miocárdio complicado por choque cardiogénico, apesar de não reduzir significativamente a mortalidade aos 30 dias, aos 6 meses verificou-se um benefício significativo, pelo que neste subgrupo de doen-

pendent predictors of outcome at 1 year (*Table IV*).

## DISCUSSION

From the first randomized studies comparing thrombolytic therapy with primary angioplasty for ST-segment elevation acute myocardial infarction, it was clear that primary angioplasty was an excellent alternative for myocardial reperfusion, with clinical advantages at least in the medium term, giving higher patency rates in the infarct-related vessel and lower rates of intracranial hemorrhage, non-fatal reinfarction and death<sup>(1-3)</sup>. Several small studies were included for the first time in a meta-analysis published in 1995, which demonstrated a 44 % reduction in mortality at 6 weeks for primary angioplasty compared to thrombolytic therapy (OR = 0.56; 95 % IC 0.35-0.94)<sup>(14)</sup>. Later, larger studies such as the *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* (GUSTO) IIb and the *Plasminogen Activator Angioplasty Compatibility Trial* (PCAT) confirmed these results<sup>(15,16)</sup>. The SHOCK trial (SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock) showed that emergent revascularization of patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, while not significantly reducing 30-day mortality, showed significant benefit at 6 months, and early revascularization is therefore recommended in this patient subgroup<sup>(17)</sup>.

More recently, the *Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction* (Stent-PAM)<sup>(6)</sup>, *Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up* (ADMIRAL)<sup>(18)</sup> and *Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications* (CADILLAC)<sup>(10)</sup> studies have shown that the use of stents, in some cases associated with glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, resulted in a larger minimum luminal diameter and a lower event rate in follow-up, particularly target vessel revascularization. Moreover, in the elderly, primary PCI affords clinical benefits in terms of mortality, reinfarction and stroke (RR 5.5; 95 % CI 1.7-18.1,  $p=0,001$ )<sup>(19,20)</sup>.

However, AMI patients can have multiple complex coronary plaques that may be responsible for the adverse events found during follow-up. In a recent study, two-fifths of the patients showed evidence of multiple complex



tes se recomenda uma revascularização precoce<sup>(17)</sup>.

Mais recentemente, o *Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study* (Stent-PAM)<sup>(6)</sup>, o *Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up* (ADMIRAL)<sup>(18)</sup> e o *Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications* (CADILLAC)<sup>(10)</sup> mostraram que a utilização de stents, eventualmente associados a inibidores da glicoproteína IIb/IIIa permitia obter um maior diâmetro luminal mínimo e uma menor taxa de eventos no seguimento, em particular no que concerne à revascularização do vaso alvo. Também no idoso, a utilização da PCI primária confere benefícios clínicos no respeitante à mortalidade, enfarte recorrente e AVC (RR 5,5; IC 95 % 1,7-18,1, p=0,001)<sup>(19, 20)</sup>.

No entanto, os doentes com enfarte agudo do miocárdio podem ter múltiplas placas coronárias complexas que podem ser responsáveis pelos eventos adversos encontrados no seguimento. Num estudo recente, dois quintos dos doentes tiveram evidência de placas coronárias complexas múltiplas que se traduziram numa evolução intra-hospitalar e posterior mais desfavorável, necessitando também de recurso mais frequente a cirurgia de revascularização miocárdica<sup>(13)</sup>. Também no contexto dos síndromes coronárias agudas se demonstrou que na angina instável, existe uma activação disseminada dos neutrófilos através da árvore coronária, independentemente da localização da lesão considerada culpada, que permite alterar o conceito de placa única vulnerável<sup>(21)</sup>.

No nosso trabalho, verificou-se, de facto, que a presença de lesões complexas adicionais (eventualmente associadas ao processo inflamatório generalizado das coronárias no contexto dos síndromes coronário agudos, como referido por outros autores), se traduziu por um pior prognóstico a médio-prazo (um ano). Também a classe Killip na admissão foi um factor predizente independente de prognóstico. A doença multivaso, na nossa população de doentes, apesar de predizente de prognóstico na análise univariada, após correcção para as restantes variáveis, deixou de ser predizente. A utilização de antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa não foi factor predizente independente de prognóstico, pelo que se torna necessário procurar alternativas terapêuticas que permitam controlar o processo inflamatório generalizado, com o objectivo de melhorar o prognós-

coronary plaques, which was reflected in a less favorable in-hospital and subsequent evolution, and also required more frequent myocardial revascularization surgery<sup>(13)</sup>. Also, in a setting of unstable angina in acute coronary syndromes, it has been shown that there is widespread activation of neutrophils through the coronary trunk, irrespective of the location of the culprit lesion, leading to a rethink of the notion of a single vulnerable plaque<sup>(21)</sup>.

In our study, we did indeed find that the presence of complex additional stenosis (in some cases associated with generalized inflammation of the coronary arteries in a setting of acute coronary syndrome, as reported by other authors), was reflected in a worse medium-term (1-year) prognosis. Killip class on admission was also an independent predictor of outcome. In our population of patients, multi-vessel disease, while a predictor of outcome on univariate analysis, was no longer so after correction for the other variables. The use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists was not an independent predictor of outcome, and it is therefore necessary to seek alternative therapies that will control generalized inflammation and improve prognosis. Certain other drugs may play an important role in plaque stabilization in these cases. It has been known since the 1990s that statins play an important part in secondary prevention, particularly after the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)<sup>(22)</sup>, and the Cholesterol And Recurrent Events (CARE)<sup>(23)</sup> and Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)<sup>(24)</sup> studies, in which the use of simvastatin and pravastatin in secondary prevention led to a reduction in ischemic events. Angiotensin-converting enzyme inhibitors also reduced the rate of reinfarction in the first studies in populations of AMI patients, and more recently the Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) study<sup>(25)</sup> clearly demonstrated that these drugs play an important role in preventing ischemic events. Similarly, beta-blockers led to a 41 % reduction in the occurrence of non-fatal infarction in the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN) study<sup>(26)</sup>. There would therefore appear to be various alternatives contributing to stabilization of coronary atherosclerotic plaque, although the mechanisms involved are not yet fully understood. Our study did not specifically assess the influence of medication on evolution, but on univariate analysis, non-use of sta-

tico. Alguns fármacos poderão ter papel importante na estabilização destas placas. As estatinas, já desde a década de 90 demonstraram ter um papel importante na prevenção secundária, particularmente após o *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)* (22), *Cholesterol and Recurrent Events study (CARE)* (23) e o *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic disease study (LIPID)* (24), nos quais a utilização da simvastatina e pravastatina em prevenção secundária permitiu uma redução do eventos isquémicos. Também os inibidores da enzima de conversão da angiotensina mostraram uma redução da taxa de re-enfarte nos seus primeiros estudos em populações de doentes após enfarte do miocárdio, mas mais recentemente, com o estudo *Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE)* (25), foi claramente demonstrado que estes fármacos têm um papel importante na prevenção de eventos isquémicos. Do mesmo modo, os bloqueadores beta-adrenérgicos, contribuíram para uma redução de 41 % na ocorrência de enfarte não fatal no estudo *Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN)* (26). Assim parecem haver várias alternativas para uma provável estabilização da placa aterosclerótica coronária, embora os seus mecanismos não estejam ainda esclarecidos. No nosso estudo não foi especificamente avaliada a influência da medicação na evolução, no entanto, na análise univariada, a não utilização de estatinas e bloqueadores beta-adrenérgicos traduziu-se por uma evolução desfavorável. No entanto, após correcção para as restantes variáveis com potencial influência no prognóstico, estes fármacos não foram factores predizentes independentes de prognóstico (talvez condicionado pelo facto de a dimensão da amostra analisada ter sido pequena para uma análise adequada do efeito da medicação no prognóstico). Uma outra abordagem que se pode sugerir para estabilização destas placas, será a da revascularização das lesões, quando identificadas, no momento em que se efectua a angioplastia primária. No entanto, Hanratty e colaboradores (27) demonstraram que parece haver uma classificação da severidade da estenose exagerada durante a angiografia da fase aguda, que poderá afectar as decisões referentes à revascularização num número apreciável de doentes, sugerindo uma natureza dinâmica destas lesões, que será resultante provavelmente da terapêutica farmacológica da fase aguda, e será assim mais adequado reava-

tins and beta-blockers led to a less favorable evolution. However, after correction for the other variables with potential influence on prognosis, these drugs were not found to be independent predictors of outcome (perhaps because the size of the sample analyzed was too small for a proper analysis of the effect of medication on prognosis). Another possible approach to plaque stabilization is revascularization of any lesions detected at the same time as the primary angioplasty. However, Hanratty et al. (27) demonstrated that the severity of stenosis tends to be exaggerated during acute-phase angiography, suggesting that the lesions are of a dynamic nature, which is probably the result of pharmacological therapy in the acute phase. This could influence decisions on revascularization in a significant number of patients, and it would therefore be more appropriate to reassess any additional lesions at a later stage.

One important aspect to emphasize is the follow-up period in which the events occurred. Analysis of the Kaplan-Meier curves (*Fig. 1*) shows that 67 % of events occurred in the first 30 days, 87 % within 90 days and 93 % within 180 days. This leads us to suggest more aggressive intervention in patients with complex additional stenosis at an earlier stage, preferably in the first 30 days.

There was a relatively long interval between admission and angioplasty, due to the fact that most patients (84 % of our population) came from other hospitals in the area that had no cardiology department, and so this delay was due not only to assessment at the hospital of admission but also to the time taken for inter-hospital transport. It should be noted, however, that the delays found were within the intervals reported for inter-hospital transfer in the PRA-GUE and DANAMI-2 trials (28, 29).

Our study's 1-year mortality rate (11%) and reinfarction rate (3%) would seem to be within the expected range, especially bearing in mind that in our population 24 % of the patients were aged 75 or more and 15 % were in Killip class 2 or higher on admission.

## CONCLUSION

In patients undergoing primary angioplasty as the reperfusion method following ST-segment elevation acute myocardial infarction, the presence of complex additional stenosis leads to a worse prognosis at one year. This result suggests that in these cases, pharmacological

liar as lesões adicionais numa fase mais tardia.

Um aspecto importante a salientar é o referente ao tempo de seguimento em que ocorrem os eventos. Da análise das curvas de Kaplan-Meier (*Fig. 1*), é evidente que até aos 30 dias ocorreram 67 % dos eventos, aos 90 dias, 87 % dos eventos e aos 180 dias, 93 % dos eventos. Este facto leva-nos a propor uma actuação mais agressiva nestes doentes com lesões adicionais complexas num intervalo de tempo curto, preferencialmente nos primeiros 30 dias.

Verificou-se um tempo entre a admissão e a angioplastia ligeiramente elevado, uma vez que a maior parte dos doentes (84 % da nossa população) provêm de outros hospitais da área que não dispõem de Cardiologia, pelo que este atraso se deve não só à avaliação no hospital da admissão, como também ao tempo de transporte inter-hospitalar. De salientar, no entanto, que o intervalo de tempo por nós registado se situa dentro dos intervalos referidos para a transferência inter-hospitalar no PRAGUE e no DANAMI-2<sup>(28, 29)</sup>.

A taxa de mortalidade ao primeiro ano por nós verificada (11 %) e a taxa de re-enfarte (3 %), parece-nos estar dentro dos valores esperados, principalmente tendo em conta que a nossa população é uma população com 24 % de doentes com idade igual ou superior a 75 anos e em 15 % dos doentes a classe Killip na admissão era superior ou igual a 2.

## CONCLUSÃO

Nos doentes submetidos a angioplastia coronária como método de reperfusão no contexto de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, a presença de lesões adicionais complexas tem um pior prognóstico ao primeiro ano. Estes resultados sugerem que nestes casos, a terapêutica farmacológica e/ou de revascularização com vista a estabilização destas placas, particularmente nos primeiros 30 dias após o enfarte (dada a elevada incidência de eventos neste período), deverá ser avaliada como prováveis alternativas para redução do número de eventos neste tipo de po-

therapy and/or revascularization to stabilize the plaques, particularly within 30 days of the infarction (given the high incidence of events during this period), should be considered as possible alternatives to reduce the number of events in such patients.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANA TERESA TIMÓTEO

Rua D. Francisco Manuel de Melo, 38, 1.º

1070-097 LISBOA, PORTUGAL

E.mail: ana\_timoteo yahoo.com

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093-8.
2. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-9.
3. Nunn C, O'Neill WW, Rothbaum D, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:640-6.
4. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Implications of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: a comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:66-72.
5. Hannan E, Racz MJ, Arani DT, et al. Short- and long-term mortality for patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1194-201).
6. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction (Stent-PAMI). *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
7. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer M, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2502-5.
8. 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. *Circulation* 1998; 98:734-41.
9. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-21.
10. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction, for the CADILLAC Investigators. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
11. Roe MT, Cura FA, Joski PS, et al. Initial experience with multivessel percutaneous coronary interventions during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:170-3.
12. Menon V, Hochman J. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart* 2002; 88:531-7.
13. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22.
14. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomised clinical trials. *Circulation* 1995;91:476-85.
15. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-28.
16. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al., for the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2H), intermediate (2-4H) and late (>4H) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23: 550-7.
17. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? (SHOCK). *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
18. Montalescot G, Barragan T, Wittenberg O, et al., for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
19. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. A randomised comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1723-8.
20. Minai K, Horie H, Takahashi M, et al. Long-term outcome of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for low-risk acute myocardial infarction in patients older than 80 years. A single-center, open, randomised trial. *Am Heart J* 2002;143:497-505.
21. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2000;347:5-12.
22. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-9.
23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Study Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
24. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease study group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-43.
- 26 - The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction Study Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
27. Hanratty CG, Koyama Y, Rasmussen HH, et al. Exaggeration of nonculprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:911-6.
28. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al. Multicenter 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. *Eur Heart J* 2000;21:823-31.
29. DANish multicenter randomized trial on thrombolytic therapy versus acute coronary angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI-2). Presented at the 51st Annual Scientific Session of the American College of Cardiology on March 20, 2002.