

**OCENA BEZPOŚREDNICH I WCZESNYCH EFEKTÓW PIERWOTNEJ
ANGIOPLASTYKI WIĘNCOWEJ W OSTRYM ZAWALE SERCA
WYKONANEJ Z DOSTĘPU PRZEZ TĘTNICĘ PROMIENIOWĄ W
PORÓWNANIU Z DOSTĘPEM PRZEZ TĘTNICĘ UDOWĄ**

Lek. Waldemar Dorniak

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych



Promotor: prof. dr hab. med. Maria Dudziak

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2019

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	4
1. WPROWADZENIE	5
1.1. Ewolucja metod postępowania u pacjentów z ostrym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem ST.....	5
1.2. Historia oraz techniczne aspekty zabiegów pierwotnej angioplastyki z dostępu promieniowego.....	7
2. CEL PRACY	11
3. MATERIAŁ I METODYKA	12
3.1. Grupa badana.. ..	12
3.2. Protokół badania.. ..	13
3.3. Przebieg procedury.. ..	14
3.4. Ocena wyników - definicje.. ..	18
3.5. Analiza statystyczna.. ..	20
4. WYNIKI	22
4.1. Charakterystyka angiograficzna i kliniczna chorych włączonych do badania..	22
4.2. Bezpośredni wynik angiograficzny.....	25
4.3. Wartości wskaźników związanych z wykonywaną procedurą	25
4.4. Wczesne wyniki kliniczne.....	28
4.5. Powikłania związane z zabiegiem.....	29
5. DYSKUSJA	32
6. PRAKTYCZNE KORZYŚCI WYNIKAJĄCE Z PRACY	44

7. WNIOSKI..	44
8. STRESZCZENIE..	45
9. SPIS TABEL..	52
10. PIŚMIENNICTWO.....	53

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

ACS, *acute coronary syndrome* - ostry zespół wieńcowy

ACT, *activated clotting time* - aktywowany czas krzepnięcia

ARCT, *access-related cannulation time* - częściowy czas kaniulacji

ABG, *coronary artery bypass grafting* - pomostowanie aortalno-wieńcowe

CCT, *complete cannulation time* - całkowity czas kaniulacji

Cx, *left circumflex* – gałąź okalająca

FBI, *first balloon inflation* - czas do pierwszej inflacji cewnika balonowego

LAD, *left anterior descendent* – gałąź przednia zstępująca

LM, *left main* – pień lewej tętnicy wieńcowej

LVEF, *left ventricular ejection fraction* - frakcja wyrzutowa lewej komory

MACE, *major adverse cardiovascular events* - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

ME - masa erytrocytarna

ORPKI - Ogólnopolski Rejestr Procedur Kardiologii Inwazyjnej

PAD, *peripheral artery disease* - choroba tętnic obwodowych

PCI, *percutaneous coronary intervention* - przezskórna interwencja wieńcowa

RCA, *right coronary artery* - prawa tętnica wieńcowa

TFA, *transfemoral access* - dostęp udowy

TRA, *transradial access* - dostęp promieniowy

1.WPROWADZENIE

1.1. Ewolucja metod postępowania u pacjentów z ostrym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem ST

Zasadniczym celem leczenia ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest jak najszybsze udrożnienie tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Uzyskanie reperfuzji może ograniczyć obszar martwicy w strefie zawału, poprawić funkcję lewej komory oraz zapobiec złośliwym arytmiom zmniejszając śmiertelność spowodowaną zawałem [1].

Wprowadzone do powszechnego stosowania podanie środka trombolitycznego pod koniec lat 80-tych minionego stulecia zmniejszyło śmiertelność o ok. 30% [2]. Stanowiło to ogromny postęp w leczeniu ostrego zawału serca wobec leczenia wyłącznie zachowawczego i zapobiegania powikłaniom związanym z wystąpieniem pozawałowego obszaru martwicy mięśnia sercowego. Terapia fibrynolityczna stała się podstawową metodą leczenia ostrego zawału serca w latach 90-tych [3].

Wiele badań uwydatniło jednak istotne ograniczenie leczenia trombolitycznego - występowanie powikłań krwotocznych. W dużych randomizowanych badaniach takich jak GUSTO-III sięgały one 12,9%, przy średnim ryzyku krwawienia śródczaszkowego równym 0,4-1,1%, a znacznie wyższym u chorych starszych. Ponadto u ¼ chorych nie uzyskiwano rekanalizacji w naczyniu dozawałowym [4].

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia leczenie trombolityczne nie mogło być zastosowane u wielu chorych, ponadto stosowano bardzo rygorystyczne

kryteria elektrokardiograficzne, aby ryzyko związane z takim leczeniem było dostatecznie uzasadnione.

W roku 1983 Hartzler opublikował pierwsze doniesienie o przeprowadzeniu przezskórnej angioplastyki wieńcowej u 41 chorych z ostrym zawałem serca, z dobrym efektem. Jednak technika angioplastyki wieńcowej była wówczas jeszcze mało zaawansowana (niedoskonały sprzęt) w niewielu ośrodkach dysponowano tą techniką [5].

Przez długi czas utrzymywały się ponadto kontrowersyjne opinie dotyczące mechanicznego udrożnienia naczynia odpowiedzialnego za zawał. Stała się ona bardziej popularna po opublikowaniu w 1993 roku badania PAMI porównującego pierwotną angioplastykę z dożylnym podaniem rt-PA [6] oraz kolejnych pod koniec lat 90-tych (STENT-PAMI [7]), a szczególnie tych z zastosowaniem abciksimabu (CADILLAC, ADMIRAL [8,9]).

Przeprowadzona w roku 2003 metaanaliza 23 randomizowanych badań porównujących obydwie metody wykazała, że pierwotna angioplastyka powoduje zmniejszenie krótkoterminowej śmiertelności (14% vs 8%; $p=0,001$), wykazano także mniejszą w porównaniu z dożylną terapią trombolityczną częstość krwotoków śródmózgowych i innych dużych powikłań krwotocznych oraz mniejszy odsetek ponownych zawału serca [10].

Od tego czasu angioplastyka wieńcowa stała się podstawową metodą reperfuzji w ostrym zawałe serca. W 2005 roku pojawiła się po raz pierwszy w zaleceniach ESC [11].

1.2. Historia oraz techniczne aspekty zabiegów pierwotnej angioplastyki z dostępu promieniowego

Przez wiele lat podstawowym wykorzystywanym w pierwotnych angioplastykach wieńcowych dostępem naczyniowym był dostęp przez tętnicę udową. Wynikało to zapewne z dużego kalibru naczynia i dobrej dostępności anatomicznej tętnicy, a także łatwiejszej manipulacji cewnikami. Trudności, z jakimi przez długi czas kojarzono dostęp promieniowy, wiązały się ze znacznie mniejszym kalibrem naczynia i brakiem odpowiedniej konstrukcji cewników. Warunkiem upowszechnienia dostępu promieniowego był więc między innymi postęp technologiczny w zakresie sprzętu endowaskularnego.

Historia opracowania metody wykonywania angiografii i angioplastyki naczyń wieńcowych z dostępu przez tętnicę promieniową jest bardzo długa i paradoksalnie, mimo że w pewnym okresie dostęp udowy był dostępem podstawowym, to pierwszą angiografię w historii wykonano z dostępu przez tętnicę kończyny górnej.

Początek tej historii sięga 1947 roku kiedy to dr Stig Radner wykonał aortografię łuku aorty i aorty piersiowej na Uniwersytecie w Lund w Szwecji. Cewnik został wprowadzony pod kontrolą skopi radiologicznej po wypreparowaniu i chirurgicznym nacięciu tętnicy promieniowej. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że podobnie jak w przypadku Wernera Forssmana, laureata nagrody Nobla za wkład w rozwój cewnikowania serca u ludzi, ta pierwsza angiografia wykonana przez Radnera dotyczyła jego własnych naczyń [12].

W 1950 roku Zimmerman z Cleveland doniósł o skutecznym cewnikowaniu „lewego serca” przez lewą tętnicę łokciową. Również w tym wypadku tętnica została chirurgicznie odsłonięta [13].

W końcu lat 50 minionego wieku, kardiolog dziecięcy Mason Sones, również z Cleveland, dokonał pierwszych nieselektywnych, a następnie selektywnych angiografii tętnic wieńcowych oraz tętnic piersiowych wewnętrznych. Opracował on własną krzywiznę uniwersalnego cewnika do angiografii wieńcowej. Wyniki swoich wieloletnich badań i eksperymentów opublikował w skromnym doniesieniu dopiero w roku 1962 [14]. Stało się ono jednak podstawą nowoczesnej inwazyjnej diagnostyki zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i umożliwiło kwalifikowanie chorych do zabiegu by-passów aortalno - wieńcowych. Współpracując na co dzień z Rene Favarolo, doprowadził do wykonania pierwszego takiego zabiegu w 1967 roku [15]. Metodę polegającą na odsłonięciu tętnicy ramiennej i selektywnej koronarografii jednym cewnikiem nazwano później metodą Sonesa. Stała się ona standardem na prawie 20 lat.

Przezkórną kaniulację tętnicy udowej w celu wykonywania angiografii wieńcowej zaproponowali w roku 1961 Ricketts i Abrams [16]. Ale rozwój w tym kierunku był możliwy dzięki pracom szwedzkiego radiologa Svena Seldingera, który w Karolinska Institutet w Sztokholmie opracował w 1953r technikę przezskórnego nakłucia tętnicy igłą i wprowadzenia przez nią przewodników, które służyły następnie do wymiany cewników [17].

W 1964 i 1967 roku, w dwóch niezależnych doniesieniach M. Judkins i K. Amplatz opisali przezskórny dostęp udowy wraz z nowymi krzywiznami cewników

angiograficznych, dostosowanymi do tego typu dostępu [12,18]. Ukoronowaniem rozwoju w tej dziedzinie było wykonanie pierwszej angioplastyki wieńcowej przez A. Gruentziga w 1977 roku. Standardem w nowej dziedzinie przezskórnej rewaskularyzacji stał się przezskórny dostęp udowy [19].

Kłopotliwym, znaczącym jego ograniczeniem była jednak szerokość cewników prowadzących: 8 i 9 F. Ówczesny sprzęt endowaskularny, wykorzystywany do uzyskiwania przezskórnego dostępu, nie był również dostosowany do nakłuwania tętnicy promieniowej. Dlatego kanadyjscy kardiolog Lucien Campeau i Martial Bourassa, którzy jeszcze w latach 60 do wykonywania angiografii zaczęli używać tętnicy promieniowej zamiast tętnicy ramiennej, kończyli zabieg podwiązaniem naczynia [20]. Podobne badania prowadził we Francji Bertrand, wykorzystując do selektywnej angiografii tętnicę promieniową w drodze chirurgicznego odsłonięcia naczynia. Zabieg kończył podwiązaniem tętnicy [21]. Dopiero właśnie Campeau opracował metodę przezskórnej kaniulacji tętnicy promieniowej. Jego prace zaowocowały w 1989 roku pierwszym doniesieniem o wykonaniu selektywnych angiografii wieńcowych z użyciem cewników 5F poprzez przezskórne nakłucie dystalnego fragmentu tętnicy promieniowej [22]. Miniaturyzacja sprzętu pozwoliła na szybki dalszy rozwój dziedziny.

Z początkiem wykorzystania dostępu promieniowego do zabiegów terapeutycznych wiąże się pewna anegdota. Otóż dwaj badacze Kiemeneij i Laarman, zostali poproszeni przez dyrekcję szpitala o aktywne poszukiwanie sposobów na skrócenie hospitalizacji pacjentów kardiologicznych leczonych inwazyjnie. W rezultacie stali się oni pionierami angioplastyki z dostępu promieniowego,

udoskonalili bowiem ten dostęp i przystosowali go do potrzeb zabiegu angioplastyki i stentowania tętnic wieńcowych [23,24]. W przeprowadzonym następnie randomizowanym badaniu ACCESS [25], którym objęto 900 pacjentów i które dla rozwoju techniki zabiegowej z wykorzystaniem tętnicy promieniowej miało fundamentalne znaczenie, badacze ci nie stwierdzili istotnych różnic ani w zakresie skuteczności kaniulacji ani w zakresie skuteczności angioplastyki wieńcowej (PCI) wykonanej z dostępu udowego, promieniowego i ramiennego. Natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpiły powikłania miejscowe w grupie leczonej z dostępu promieniowego był znacząco mniejszy [25]. Pierwsze próby wykorzystania tej techniki naczyniowej, podczas interwencji wykonywanych w ostrych zespołach wieńcowych podjęli w ostatniej dekadzie XX wieku Mann i Bowen [26], Steg [27] oraz Kim [28].

2. CEL PRACY

Celami pracy były:

- ocena bezpośredniego wyniku angiograficznego,
- ocena wczesnych wyników klinicznych oraz
- ocena bezpieczeństwa zabiegów pierwotnej angioplastyki wieńcowej w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST wykonywanych z dostępu promieniowego w porównaniu z dostępem przez tętnicę udową, a także
- porównawcza ocena wskaźników czasowych procedury zależnie od zastosowanego dostępu.

3. MATERIAŁ I METODYKA

3.1. Grupa badana

Badaniami objęto kolejnych 254 pacjentów z ostrym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (wiek 61 lat [51-70 lat], 70% mężczyzn), przyjętych do Oddziału Kardiologicznego Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku w okresie od początku lutego 2003 do końca lutego 2004, zakwalifikowanych do pierwotnej angioplastyki wieńcowej na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów.

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- Ostry zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (pacjenci z bólem zawałowym trwającym <12 godzin, spełniający elektrokardiograficzne kryteria zawału serca z przetrwałym uniesieniem ST, tj. $\geq 0,25$ mV u mężczyzn w wieku do 40 lat, $\geq 0,20$ mV u mężczyzn powyżej 40 lat i $\geq 0,15$ mV u kobiet w odprowadzeniach V2 i V3; w pozostałych odprowadzeniach $\geq 0,1$ mV)
- wiek > 18 r.ż.
- świadoma zgoda chorego na udział w badaniu

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- wstrząs kardiogeny lub niestabilność hemodynamiczna wymagająca użycia balonu do wewnątrzaoortalnej kontrapulsacji
- kwalifikacja do angioplastyki torowanej po wstępnej trombolizie (tzw. *facilitated* PCI)
- kwalifikacja do angioplastyki po nieskutecznej trombolizie (tzw. *rescue* PCI)
- pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie

- potrzeba implantacji elektrody endokawitarnej do czasowej stymulacji serca
- dializoterapia w przebiegu przewlekłej choroby nerek
- aktywne krwawienie
- trombocytopenia $<100 \times 10^3$ lub INR $>1,4$
- stan po pomostowaniu aortalno-dwuudowym lub udokumentowane zaawansowane zmiany miażdżycowe w osi biodrowo-udowej
- brak zgody chorego na leczenie

Na podstawie powyższych kryteriów wyłączono z badania 25 pacjentów. Ostateczną grupę objętą badaniem stanowiło 229 pacjentów.

3.2. Protokół badania

Chorych z trwającym <12 godzin bólem zawałowym, spełniających elektrokardiograficzne kryteria zawału serca z przetrwałym uniesieniem ST i zakwalifikowanych do diagnostycznej koronarografii i ewentualnej pierwotnej angioplastyki (na podstawie wymienionych wyżej kryteriów) poddano randomizacji do jednej z dwu grup dostępu naczyniowego zastosowanego podczas procedury. Randomizacji dokonywano więc przed diagnostyczną koronarografią, w momencie przyjazdu chorego do pracowni angiograficznej (rzut monetą dokonywany przez osobę trzecią). Wszystkie punkty czasowe w przebiegu procedury były na bieżąco protokołowane przez technika elektroradiologii uczestniczącego w zabiegu.

U chorych włączonych losowo do grupy dostępu przez tętnicę promieniową wykonywano test wydolności łuku tętniczego dłoni (test Allena). Wynik testu Allena uznawano za dodatni (tj. prawidłowy), kiedy po jednoczesnym uciśnięciu tętnicy

łokciowej i promieniowej, kolor skóry powracał do wyjściowego w ciągu 10s po zwolnieniu ucisku z tętnicy łokciowej [24]. W przypadku nieprawidłowego wyniku testu Allena chorego poddawano zabiegowi z dostępu przez tętnicę udową.

Wszyscy włączeni pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu oraz zostali poinformowani o jego przebiegu i celu.

Protokół badania został zaakceptowany przez Niezależną Komisję Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

3.3. Przebieg procedury

A Uzyskanie dostępu naczyniowych

W projekcie badania założono porównanie dostępu promieniowego prawego z dostępem udowym, ponieważ w obu tych dostęпах ułożenie chorego na stole angiograficznym, rozmieszczenie sprzętu endowaskularnego oraz pozycja operatora wykonującego zabieg są jednakowe. Lewy dostęp promieniowy wykluczono z protokołu w związku z faktem, że wymagałby on zmiany ułożenia chorego i zmiany pozycji operatora na początku procedury, co utrudniałoby porównanie obu dostępuów.

Dostęp promieniowy

Po wykonaniu testu Allena obrócone na zewnątrz prawe przedramię pacjenta umocowywano do stołu angiograficznego na przeznaczonym do tego podłożu tak aby nadgarstek skierowany był ku górze. Przygotowywano również rutynowo obydwie pachwiny na wypadek wystąpienia konieczności zmiany rodzaju dostępu. Miejsce nakłucia znieczulano podając podskórną 1-2 ml 1% roztworu lignokainy. Prawą tętnicę promieniową nakłuwano igłą angiograficzną 22G, a po skutecznym jej nakłuciu po przewodniku 0,018” wprowadzano pochewkę naczyniową szerokości 6F i

długości 10 cm podając przez nią rozcieńczone w soli fizjologicznej 2 mg werapamilu, aby zapobiec skurczowi naczyń w trakcie zabiegu. W przypadku nieskutecznej kaniulacji prawej t. promieniowej albo ujemnego testu Allena miała miejsce zmiana dostępu (tzw. *crossover*) do dostępu udowego. Lewa t. promieniowa nie była wykorzystywana.

Dostęp udowy

Po zbadaniu pacjenta i palpacji obu tętnic udowych wykorzystywana była do uzyskania dostępu ta tętnica udowa na której fala tętna była lepsza. Po podskórnym znieczuleniu 1% roztworem lignokainy w ilości 5-10 ml, tętnice udową kaniulowano używając igły angiograficznej 17G i prowadnika angiograficznego o średnicy 0,035".

Wprowadzano standardową kaniulę o szerokości 6F i długości 10-11 cm.

W przypadku nieskutecznej kaniulacji tętnicy udowej dokonywano zmiany dostępu na dostęp promieniowy (tzw. *crossover*).

B. Angiografia

Diagnostyczną angiografię naczyń wieńcowych wykonywano używając standardowych cewników angiograficznych o szerokości 6F i krzywiznach Judkinsa. Ze względu na możliwość wykonania w grupie promieniowej angiografii prawej i lewej tętnicy wieńcowej jednym cewnikiem, w grupie tej rozpoczynano badanie cewnikiem o krzywiznie AL 1,0 i szerokości 6F, a w przypadku niepowodzenia używano dodatkowo prawego lub lewego Judkinsa. W obu grupach odnotowywano ponadto konieczność zastosowania dodatkowych cewników o specjalnych krzywiznach..

C. Zabieg angioplastyki

Bezpośrednio po diagnostycznej angiografii wykonywano zabieg angioplastyki. Niezależnie od rodzaju dostępu używano tych samych cewników prowadzących firmy Boston-Scientific o profilu 6F lub firmy Medtronic o profilu 6F dobierając odpowiednią krzywiznę w celu uzyskania wystarczającego wsparcia. Odnotowywano konieczność użycia każdego dodatkowego cewnika w przypadku niewystarczającego wsparcia uniemożliwiającego wykonanie zabiegu.

W obu grupach do rekanalizacji naczyń używano tych samych przewodników o szerokości 0,014” firmy Abbott (dawniej ACS/Guidant) oraz tych samych cewników balonowych „rapid-exchange” tej samej firmy.

Do stentowania zmian odpowiedzialnych za zawał używano w obu grupach tych samych stentów - albo zamontowanych na balonie stentów Bx Sonic firmy Cordis Johnson & Johnson albo stentów wymagających zamocowania przez operatora na cewniku balonowym Jostenflex firmy Jomed.

D. Hemostaza

W grupie promieniowej pochewkę naczyniową usuwano bezpośrednio po zabiegu na sali zabiegowej. Nad miejscem nakłucia t. promieniowej umieszczano ciasno zwiniętą gazę owijając ją mocno bandażem wokół nadgarstka pacjenta. Opatrunek ten utrzymywano w celu uzyskania pełnej hemostazy przez 3-4 godziny, stopniowo zmniejszając ucisk.

W grupie udowej pochwękę naczyniową usuwano w 6 godzinie po zabiegu w sali intensywnego nadzoru kardiologicznego, uciskając ręcznie miejsce nakłucia przez około 15-30 minut aż do momentu ustąpienia krwawienia z tętnicy. Następnie nad miejscem nakłucia wokół pachwiny zakładano opatrunek uciskowy pozostawiając go przez 6-8 godzin.

E. Leczenie przeciwzakrzepowe

Wszyscy pacjenci niezależnie od rodzaju dostępu naczyniowego otrzymywali leki przeciwzakrzepowe wg tego samego protokołu. Po zakwalifikowaniu do reperfuzji mechanicznej, każdy pacjent otrzymywał 5000 j heparyny i.v. oraz 300 mg kwasu acetylosalicylowego i 300 mg kłopidogrelu p.o. jeszcze w ośrodkach macierzystych.

Stopień antykoagulacji oznaczano na początku procedury inwazyjnej, w trakcie koronarografii, mierząc aktywowany czas krzepnięcia (ACT, activated clotting time, aparat firmy Medtronic). Na podstawie uzyskanego wyniku podawano dodatkową dawkę heparyny, aż do uzyskania wyznaczonego zakresu czasu ACT (w sekundach):

- dla pacjentów, którym nie podawano antagonistów receptora GP IIb/IIIa wynosił on 250-300 sekund

- dla pacjentów, którzy otrzymali jednocześnie leki z grupy antagonistów receptora GP IIb/IIIa zależał on od rodzaju podanego leku. W przypadku abciximabu (Reo Pro) wynosił on 200-250 sekund natomiast dla eptifibatidu (Integrillin) - 250-300 sekund.

Abciximab podawano dożylnie, w postaci bolusa 0,25 mg/kg m.c., a następnie we wlewie ciągłym przez ok. 12 godzin w dawce 0,125 mcg/kg m.c.

Eptifibatyd podawano dożylnie wg tak zwanej formuły ESPRIT [29] obejmującą dwa bolusy po 180 mcg/kg m.c. w odstępie 10 minut, a następnie wlew dożylny w dawce 2 mg/kg m.c./min przez ok. 12-18 godzin.

3.4. Ocena wyników - definicje

A. **Skuteczność** zabiegów rewaskularyzacji mechanicznej oceniano na podstawie bezpośredniego wyniku angiograficznego na koniec procedury. Zabieg określano jako skuteczny gdy rezydualna stenoza w miejscu zmiany była mniejsza niż 30%, a przepływ końcowy był prawidłowy (tj. TIMI 3 wg klasyfikacji Thrombolysis In Myocardial Infarction [30], Tabela 1)

Tabela 1. Klasyfikacja TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*, wg [30]).

Stopień	Interpretacja	Kryteria - obraz angiograficzny
TIMI 0	brak perfuzji	całkowity brak przepływu środka cieniującego dystalnie od miejsca niedrożności
TIMI 1	minimalna perfuzja	częściowe przemieszczanie się środka cieniującego dystalnie od miejsca niedrożności, środek cieniujący nie wypełnia w całości naczynia za zwężeniem
TIMI 2	częściowa perfuzja	środek cieniujący dociera do obwodowego odcinka tętnicy, ale wyraźnie wolniej niż powinien (niż w innych głównych tętnicach wieńcowych

TIMI 3	pełna perfuzja	środek cieniujący dociera do obwodowego odcinka tętnicy w prawidłowym czasie (podobnie szybko jak w innych tętnicach wieńcowych)
--------	----------------	--

B. Wskaźniki dotyczące etapów zabiegu angioplastyki :

- **czas procedury** (w minutach) – jako czas całkowitego zabiegu liczonego od momentu położenia pacjenta na stole angiograficznym do zakończenia zabiegu określonego przez moment usunięcia cewnika prowadzącego.

- **czas do pierwszego wypełnienia cewnika balonowego** (w minutach), FBI (first balloon inflation) - jako czas mierzony od położenia pacjenta na stole angiograficznym do pierwszego rozprężenia cewnika balonowego lub implantacji stentu w przypadku bezpośredniego stentowania w miejscu zwężenia lub zamknięcia naczynia wieńcowego odpowiedzialnego za zawał.

- **częściowy czas kaniulacji** (w minutach), ARCT (access-related cannulation time) - jako czas mierzony od wykonania znieczulenia miejscowego do skutecznego wprowadzenia kaniuli odpowiednio do tętnicy promieniowej lub udowej

- **całkowity czas kaniulacji** (CCT) – complete cannulation time) - czas mierzony od położenia pacjenta na stole angiograficznym do skutecznego wprowadzenia kaniuli odpowiednio do tętnicy promieniowej lub udowej

- **czas skopii podczas angiografii** (w minutach) – czas skopii koniecznej do wykonania pełnej koronarografii

- **czas skopii podczas angioplastyki** (w minutach) – czas skopii koniecznej do wykonania zabiegu angioplastyki

C. Powikłania krwotoczne związane z zabiegiem:

Małe powikłania krwotoczne - krwiak w miejscu nakłucia tętnicy nie wymagający transfuzji ME ani interwencji chirurgicznej, nie będący tętniakiem rzekomym, bez cech przetoki tętniczo-żylnej.

Duże powikłania krwotoczne - a) związane z miejscem nakłucia: krwiak w miejscu nakłucia tętnicy wymagający transfuzji ME, lub interwencji chirurgicznej

b) niezwiązane z miejscem nakłucia: anemizacja wymagająca transfuzji ME nie związana z krwiakiem w miejscu nakłucia

3.5. Analiza statystyczna

Dane kliniczne przedstawiono jako medianę i rozstęp międzykwartylowy (w przypadku zmiennych ciągłych o rozkładzie różnym od normalnego), jako średnie i odchylenia standardowe (w przypadku zmiennych ciągłych o rozkładzie spełniającym założenia rozkładu normalnego) lub jako odsetek w przypadku zmiennych skategoryzowanych (%).

Ze względu na znaczną skośność rozkładu niektórych zmiennych, do porównań zmiennych ciągłych zastosowano test U Manna-Whitney'a. Porównania zmiennych skategoryzowanych przeprowadzono za pomocą testu Chi-kwadrat. Jeśli oczekiwana liczba pomiarów w poszczególnych komórkach tabel skrzyżowanych była bardzo mała (<5), stosowano następującą strategię analizy: Jeśli którakolwiek ze zmiennych skategoryzowanych była przypisana do ≥ 3 kategorii, sąsiadujące kategorie o małej liczbie pomiarów łączono celem uzyskania zmiennej o mniejszej

liczbie kategorii (zazwyczaj zmiennej o kategoryzacji dychotomicznej). Jeśli natomiast obie porównywane zmienne miały wyjściowo charakter dychotomiczny, do analizy stosowano dokładny test Fishera. Dane analizowano na zasadzie *intention to treat*, to jest w całej grupie objętej randomizacją, zgodnie z zamiarem leczenia.

Wyniki uznawano za statystycznie istotne jeżeli wartość p była mniejsza lub równa 0,05. Wszystkie testy były dwustronne.

Celem określenia, które zmienne stanowią niezależne czynniki ryzyka powikłań zależnych od procedury opracowano wieloczynnikowy model predykcyjny metodą regresji logistycznej z uwzględnieniem czynników takich jak płeć, typ dostępu naczyniowego (udowy vs promieniowy), wartość ACT, dawka heparyny, zastosowanie inhibitora GP IIb/IIIa, nadciśnienie (tak/nie), nikotynizm (tak/nie), cukrzycę, otyłość (BMI>30) oraz przewlekłą niewydolność nerek. Aby uniknąć nadmiernego dopasowania, zmienne o mniejszej wartości predykcyjnej były eliminowane metodą eliminacji wstecznej na poziomie znamienności 0,1.

Do analiz użyto oprogramowania SAS/STAT 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka angiograficzna i kliniczna chorych włączonych do badania

Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna obu podgrup pacjentów została podsumowana w Tabeli 2. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie żadnej spośród wymienionych zmiennych.

Spośród 111 pacjentów przydzielonych metodą randomizacji do grupy leczonej z dostępu udowego ostatecznie leczono interwencyjnie 107 pacjentów (4 pacjentów na podstawie obrazu angiograficznego zakwalifikowano do leczenia zachowawczego). Spośród 107 zakwalifikowanych do interwencji, skuteczny zabieg z dostępu udowego przeprowadzono u 104, natomiast u pozostałych trzech osób (2,8%) konieczne okazało się zastosowanie dostępu promieniowego (nieskuteczna kaniulacja tętnicy udowej). W grupie dostępu promieniowego (pierwotnie 118 osób) na podstawie obrazu angiograficznego do leczenia zachowawczego zakwalifikowano 2 osoby, zatem do interwencji wewnątrzwieńcowej zakwalifikowano ostatecznie 116 pacjentów. U pięciu spośród 116 pacjentów z powodu ujemnego testu Allena zabieg pierwotnej angioplastyki wykonano ostatecznie z dostępu przez tętnicę udową. U kolejnych dwóch pacjentów nakłucie prawej tętnicy promieniowej było nieskuteczne. (całkowity wskaźnik crossover w grupie promieniowej wynosił zatem 6,0%). Kaniulacja tętnicy promieniowej powiodła się u pozostałych 109 pacjentów.

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna chorych w badanych grupach.

Zmienna	Promieniowa N=116	Udowa N=107	p
Wiek [lata]	60 (51-69)	61 (54-70)	0.26
Płeć(% mężczyzn)	70	70	0.96
Zawał (%): Przedni	42	37	0.08
Boczny	5	14	
Dolny	53	49	
Zawał lub udar mózgu w wywiadzie	12	11	0.84
Nadciśnienie tętnicze	56	56	1.0
Cukrzyca	16	17	0.93
Nikotynizm	65	65	0.98
Hiperlipidemia	41	44	0.61
BMI	27 (23 – 30)	27 (24 – 29)	0.51
Wywiad rodzinny	13	12	0.86

Wyniki przedstawiono jako mediany (rozstęp międzykwartyłowy), lub jako liczbę chorych i odsetek liczebności badanej grupy; n=liczba przypadków. LAD, *left anterior descendent* – gałąź przednia zstępująca; RCA, *right coronary artery*– prawa tętnica wieńcowa; Cx, *left circumflex* – gałąź okalająca; BMI, *body mass index* – wskaźnik masy ciała;

W Tabeli 3 przedstawiono wyjściowe dane angiograficzne dotyczące obu badanych grup. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie żadnej z ocenianych zmiennych, takich jak stopień zaawansowania choroby wieńcowej, tętnica odpowiedzialna za zawał, przepływ w skali TIMI przed zabiegiem udroźnienia

tętnicy. W większości przypadków tętnicą odpowiedzialną za zawał była LAD lub RCA. Chorobę jednonaczyniową stwierdzono u około połowy badanych pacjentów.

Tabela 3. Charakterystyka angiograficzna chorych w badanych grupach.

Zmienna	Dostęp promieniowy (N=116)	Dostęp udowy (N=107)	p
Zaawansowanie CAD [%]:			
SVD	58	54	0.50
2VD	29	27	
3VD	13	19	
Tętnica dozawałowa [%]:			
LAD	43	44	0.66
RCA	41	37	
Cx	15	19	
LM	1	0	
Wyjściowo TIMI [%]:			
0	57	64	0.70
1	14	12	
2	18	17	
3	11	7	

Wyniki przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek liczebności badanej grupy; n=liczba przypadków.

LAD, *left anterior descendent* –gałąź przednia zstępująca; RCA, *right coronary artery*– prawa tętnica wieńcowa; Cx, *left circumflex* – gałąź okalająca; LM, *left main* – pień lewej tętnicy wieńcowej; TIMI, *Thrombolysis In Myocardial Infarction* - skala oceny przepływu w tętnicach nasierdziowych.

4.2. Bezpośredni wynik angiograficzny

Pełną rekanalizację tętnicy dozawałowej (przepływ TIMI 3 bezpośrednio po zabiegu) uzyskano w podobnym odsetku w grupie udowej jak w grupie promieniowej (odpowiednio 94 i 95% chorych), jak to przedstawiono w Tabeli 4,. W każdej z grup w jednym przypadku nie udało się udrożnić tętnicy (TIMI 0/1). Częściowy efekt (TIMI 2) uzyskano w pozostałych przypadkach.

Tabela 4. Bezpośredni wynik angiograficzny w zależności od zastosowanego dostępu naczyniowego.

Zmienna	Dostęp promieniowy (N=116)	Dostęp udowy (N=107)	Wartość p
Przepływ TIMI po zabiegu, (%):			
0	1	1	0.99
1	0	0	
2	4	5	
3	95	94	

TIMI, *Thrombolysis In Myocardial Infarction* - skala oceny przepływu w tętnicach nasierdziowych

Zmienne skategoryzowane przedstawiono jako liczbę przypadków lub odsetek badanej grupy.

4.3. Wartości wskaźników związanych z wykonywaną procedurą

Istotne zmienne proceduralne oceniane w niniejszej pracy zebrano w tabeli 5. Całkowity czas procedury oraz czas do pierwszego wypełnienia balonu (FBI, first

balloon inflation) były niemal równe w przypadku obu typów dostępu naczyniowego i wynosiły odpowiednio 37 (32-44) min vs 39 (32-45) min oraz 22 (19-25) min vs 22 (20-24) min. Całkowity czas kaniulacji (obejmujący wszystkie czynności od chwili położenia pacjenta na stole do umieszczenia kaniuli w naczyniu) był tylko nieznacznie dłuższy w grupie promieniowej, ale różnica ta była nieznamienne statystycznie.

Jedyną zmienną proceduralną odniesieniu do której stwierdzono statystycznie znamienne różnicę był czas fluoroskopii podczas angiografii, wynoszący 0,9 (0,7-1,0) min w grupie udowej i 1,2 (0,8-1,7) min w grupie promieniowej ($p < 0,0001$). Czas skopii podczas angiografii reprezentuje jednak tylko małą część całkowitego czasu skopii, a różnica w zakresie całkowitego czasu skopii w obu grupach nie była istotna statystycznie.

Ilość kontrastu użytego podczas procedury w obu grupach nie różniła się istotnie. Warto też podkreślić, że liczba cewników angiograficznych użytych w grupie promieniowej była znacznie mniejsza niż w grupie udowej ($p < 0,0001$). Różnica ta wynika z możliwości wykonania kompletnej angiografii przez tętnicę promieniową przy użyciu jednego cewnika w większości przypadków. Obserwowano także trend w kierunku częstszego wykonywania angioplastyki bez implantacji stentu w grupie udowej, ale różnica nie osiągnęła statystycznej znamienności.

Nie stwierdzono istotnych różnic między obu grupami w zakresie innych zmiennych dotyczących przebiegu procedury, takich jak ilość użytego środka kontrastującego, dawka heparyny, odsetek chorych którzy otrzymali dożylnie leki z grupy antagonistów receptora GP IIb/IIIa.

Tabela 5. Wartości wskaźników związanych z wykonywaną procedurą zależnie od zastosowanego dostępu naczyniowego

Zmienna	Dostęp promieniowy (N=116)	Dostęp udowy (N=107)	Wartość p
Czas procedury (min)	39 (32 - 45)	37 (32 - 44)	0.93
Czas do FBI (min)	22 (20 - 24)	22 (19 - 25)	0.92
Czas ARCT (min)	1.4 (1.0 - 1.5)	1.4 (1.1 - 1.6)	0.33
Całkowity czas kaniulacji (min)	8.2 (7.0 - 9.4)	7.8 (7.0 - 8.7)	0.40
Czas skopii podczas angiografii (min)	1.2 (0.8 - 1.7)	0.9 (0.7 - 1.0)	< 0.0001
Czas skopii podczas angioplastyki (min)	4.9 (3.4 - 6.8)	5.0 (3.6 - 7.5)	0.47
Całkowity czas fluoroskopii (min)	6.1 (4.6 - 9.0)	5.9 (4.6 - 8.8)	0.75
Kontrast (ml)	140 (115 - 180)	150 (120 - 190)	0.62
Heparyna	10 (7 - 10)	10 (7 - 12)	0.53
Integrilin (%)	36	46	0.15
Reo-Pro (%)	38	29	0.16
ACT (sec)	285 (238 - 318)	290 (250 - 313)	0.67
Liczba cewników angiograficznych			<0.0001
1	49	1	
>=2	51	99	

Liczba cewników prowadzących			0.54
1	87	90	
>=2	13	10	
Liczba implantowanych stentów			0.13
0	24	36	
1	72	61	
>=2	4	3	
Średnia liczba implantowanych stentów	0,69	0,66	0.13
Liczba poszerzonych zmian			0.81
1	87	86	
>=2	13	14	
Liczba poszerzonych naczyń			0.85
1	91	91	
>=2	9	9	
<i>Crossover</i> (%)	6	2,8	<0.01

Wartości zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci : mediana (tzw. rozstęp międzykwartyłowy). Zmienne skategoryzowane przedstawiono jako liczbę przypadków lub odsetek badanej grupy. FBI, first balloon inflation – pierwsze rozprężenie balonu; ARCT, access-related cannulation time – czas kaniulacji zależny od procedury; ACT, activated clotting time – aktywowany czas krzepnięcia; *Crossover* - zmiana pierwotnie planowanego dostępu naczyniowego

4.4. Wczesne wyniki kliniczne

Wczesna ocena kliniczna obejmowała poważne incydenty incydenty sercowo-naczyniowe (MACE, major adverse cardiac events), w tym zgon, ponowny zawał, udar lub pilne CABG w okresie wewnątrzszpitalnym (Tabela 6). Zanotowano 4 zgony, po 2 przypadki w każdej z grup. Dwa zgony w grupie promieniowej były

spowodowane wstrzasek kardiogenym. Podobną przyczynę miał jeden zgon w grupie udowej, a drugi zgon w tej grupie był następstwem krwawienia pozaotrzewnowego. Jednego chorego z grupy promieniowej poddano pilnemu zabiegowi kardiochirurgicznemu. z powodu mechanicznych powikłań zawału.

Tabela 6. Wczesne wyniki kliniczne w zależności od zastosowanego dostępu naczyniowego.

Zmienna	Dostęp promieniowy (N=116)	Dostęp udowy (N=107)	Wartość P
MACE [liczba zdarzeń (%):			
Zgon	2 (1,7%)	2 (1,8%)	0.36
Pilne CABG/powtórne PCI	1 (0,8%)	0 (0%)	
Hospitalizacja (dni) [mediana(zakres)]	5 (2 - 15)	4 (2 - 21)	0.43
LVEF (%) [średnia+/-SD]	44,8+10.2	44,7+/-9,7	NS

Wartości zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci : mediana (zakres) lub średnia+/-SD. Zmienne skategoryzowane przedstawiono jako liczbę przypadków lub odsetek badanej grupy.

4.5. Powikłania związane z zabiegiem

Całkowita liczba powikłań była istotnie wyższa w grupie, w której zabieg wykonano z dostępu udowego (Tabela 7). Duże powikłania krwotoczne, wymagające przetoczenia krwi wystąpiło u 2 pacjentów (1,7%) w grupie z dostępem promieniowym i u 6 chorych (5,6%) po nakłuciu tętnicy udowej, przy czym powikłania zależne od miejsca nakłucia wystąpiły u 1 chorego (0,8%) z grupy

dostępu promieniowego i u 5 chorych (4,7%) z grupy dostępu udowego. W obu grupach zanotowano po 1 przypadku dużego krwotoku z przewodu pokarmowego wymagającego przetoczenia krwi.

Spośród zmiennych, które wzięto pod uwagę jako potencjalne czynniki ryzyka powikłań związanych z procedurą w analizie wieloczynnikowej (wiek, płeć, typ dostępu naczyniowego, ACT, dawka heparyny, zastosowanie inhibitora GP IIb/IIIa, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, cukrzyca, otyłość i przewlekła choroba nerek) jedynie płeć i rodzaj dostępu naczyniowego okazały się niezależnie i znamienne związane z wystąpieniem powikłań. Ryzyko powikłań związane z dostępem przez tętnicę udową było 4,7 razy większe niż ryzyko w grupie promieniowej (95% CI: 2-11; $p < 0,01$). Iloraz szans dla wystąpienia powikłań u kobiet w stosunku do mężczyzn poddanych zabiegowi pierwotnej angioplastyki niezależnie od zastosowanego dostępu wynosił 2,4 (95%CI: 1,1-5,3; $p = 0,025$), z płcią żeńską związane jest zatem większe ryzyko powikłań.

Tabela 7. Powikłania krwotoczne związane z zabiegiem w zależności od zastosowanego dostępu naczyniowego.

	Dostęp promieniowy (N=116)	Dostęp udowy (N=107)	Wartość p
Powikłania ogółem [n (%)]	7 (6,0%)	26 (24,3%)	0.004
Małe [n (%)]	5 (4,3%)	20 (18,6%)	
Duże [n (%)]:	2 (1,7%)	6 (5,6%)	
-związane z miejscem nakłucia	1 (0,8%)	5 (4,7%)	
-niezwiązane z miejscem nakłucia	1 (0,8%)	1 (0,9%)	

Zmienne skategoryzowane przedstawiono jako liczbę przypadków lub odsetek badanej grupy.

5. DYSKUSJA

Pierwotna angioplastyka jest obecnie zalecaną przez ESC [31,32] podstawową metodą leczenia chorych z ACS, w tym chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, a zalecanym dostępem (klasa zaleceń I, poziom dowodów A) jest dostęp przez tętnicę promieniową.

Mimo w/w wytycznych ESC, dostęp promieniowy nie zawsze jest stosowany w przezskórnym leczeniu zawału serca STEMI, najczęściej z powodu obaw związanych z trudnościami technicznymi, ryzykiem wydłużenia procedury i związanej z tym mniejszej skuteczności.

W opublikowanym w 2019 roku międzynarodowym badaniu Schroffa i wsp. odsetek pierwotnych angioplastyk wykonywanych z tego dostępu w różnych krajach europejskich wynosił około 50 - 80%. W Stanach Zjednoczonych nie przekraczał on jednak 10% [33, 34]. Z danych opartych na polskim Rejestrze Ostrego Zespołu Wieńcowych ORPKI, w latach 2014-2015 dostęp promieniowy wykorzystywany był w 59,1% przypadków zawału STEMI [35]

Niniejsze badanie porównujące wpływ rodzaju dostępu naczyniowego na skuteczność, przebieg i bezpieczeństwo pierwotnej angioplastyki w ostrym zawałe STEMI zostało przeprowadzone w latach 2003-2004, na wiele lat przed ogłoszeniem wytycznych, w których dostęp promieniowy stał się dostępem rekomendowanym. W okresie randomizacji dane z piśmiennictwa na temat wykorzystania dostępu promieniowego w zawałe STEMI były bardzo skąpe. Jednak od tamtego okresu problematyka wyboru i warunków najkorzystniejszego dostępu naczyniowego w

pierwotnej angioplastyce pacjentów z zawałem STEMI pozostaje przedmiotem intensywnych badań zarówno w Europie jak i na świecie (USA, Japonia, Chiny). Analiza wyników niniejszego badania wpisuje się zatem w toczącą się nadal debatę na temat wpływu dostępu naczyniowego na poprawę skuteczności leczenia ostrego zawału serca. Co istotne, populacja ponad 250 kolejnych chorych włączonych do badania w poza-universyteckim ośrodku kardiologicznym może być traktowana jako reprezentatywna dla ogólnej populacji chorych z ostrym zawałem serca STEMI. W pracy przedstawiono, poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa, również dokładną analizę poszczególnych etapów procedury, ze szczególnym uwzględnieniem czasu ich trwania w odniesieniu do zastosowanego dostępu.

Jak wspomniano, pionierami wykorzystania dostępu promieniowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi byli Mann i Bowen [26]. W randomizowanym badaniu oceniali oni skuteczność zastosowania dostępu promieniowego w porównaniu z udowym w heterogennej grupie pacjentów obejmującej oprócz pacjentów z zawałem STEMI zarówno pacjentów z niestabilną dławicą piersiową jak i ostrymi zespołami bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Była ona identyczna i w obu grupach wynosiła 96%. Dostęp promieniowy wiązał się z mniejszą liczbą powikłań, krótszym czasem hospitalizacji i umożliwiał wcześniejszą rehabilitację.

W 2000 roku Kim i wsp. zbadali po raz pierwszy dostęp promieniowy w małej grupie pacjentów z zawałem STEMI. Badacze ci stwierdzili, że pierwotna angioplastyka z dostępu promieniowego jest skuteczna i bezpieczna. Nie stwierdzili

tez istotnej różnicy w czasie kaniulacji i całkowitym czasie procedury między obydwoma grupami [28].

Jednym z głównych parametrów ocenianych w pracy była skuteczność zabiegu (tj. uzyskanie rekanalizacji) mierzona bezpośrednim wynikiem angiograficznym na koniec procedury wg skali TIMI [30]. W obu grupach wskaźnik skuteczności zabiegu (przywrócenie prawidłowego przepływu - TIMI 3 - przez tętnicę dozawałową) był podobny i wynosił odpowiednio 95% w grupie promieniowej i 94% w grupie udowej. Nieskuteczność zabiegu w obu grupach była związana z utrzymującym się zwolnionym przepływem (TIMI 2) przez tętnicę odpowiedzialną za zawał (u 5 chorych w grupie udowej i u 4 chorych w grupie promieniowej), a w mniejszym stopniu wynikała z technicznych trudności dotyczących udrożnienia miejsca zamknięcia. Jedynie u jednego chorego w każdej z grup nie uzyskano przepływu przez naczynie z powodu niemożliwości przeprowadzenia przewodnika przez miejsce zamknięcia.

Dobrym odniesieniem ze względu na skuteczność angiograficzną zabiegów mierzoną w skali TIMI jest badanie TEMPURA z roku 2003, jedyne prospektywne randomizowane badanie porównujące dostęp promieniowy i udowy w pierwotnej angioplastyce w zawałe STEMI opublikowane w okresie randomizacji do niniejszego badania [36]. Uzyskana przez zespół Saito skuteczność (dla dostępu promieniowego [TRA]: TIMI 0/1/2/3 równa odpowiednio 1,3%/0%/2,6%/96,1% i w odniesieniu do dostępu udowego [TFA]: TIMI 0/1/2/3 wynosząca 0%/0%/2,8%/97,2% [p=0,624]), była wyższa od uzyskanej w niniejszym badaniu. Jednak o ile obydwa badania przeprowadzono prawdopodobnie przy użyciu podobnego sprzętu endowaskularnego

(autorzy nie podają szczegółów technicznych dotyczących sprzętu), to jednak w pracy japońskiej liczba implantowanych stentów była znacznie wyższa i w obydwu grupach wynosiła odpowiednio 1,4 \pm 0,6 (TRA) i 1,3 \pm 0,6 (TFA) [p=0,760], co mogło przełożyć się na wyższą skuteczność zabiegów. W niniejszym badaniu część zabiegów polegała na wykonaniu angioplastyki balonowej bez implantacji stentu (odpowiednio 24 % w ramieniu TRA i 36 % w ramieniu TFA), a liczba implantowanych stentów wynosiła odpowiednio 0,69 (TRA) i 0,66 (TFA; p=0,13), co wynikało z gorszego ówczesnego finansowania zabiegów i zaopatrzenia w sprzęt.

W kolejnych randomizowanych badaniach dotyczących porównania obu typów dostępu naczyniowego u pacjentów z zawałem STEMI wskaźniki skuteczności angiograficznej były zbliżone. Należy tu wspomnieć o polskim badaniu RADIAMI [37], w którym skuteczność w ramieniu TRA była na poziomie 88%, natomiast w ramieniu TFA wynosiła 92%. Innym ważnym badaniem było przeprowadzone w 2014 roku badanie STEMI-RADIAL [38], gdzie odsetek sukcesu angiograficznego był podobny i wynosił 92% w obu grupach.

Dostęp promieniowy tradycyjnie kojarzony jest z większymi niż w przypadku dostępu udowego trudnościami w nakłuciu i kaniulacji tętnicy oraz trudniejszym manewrowaniem cewnikami. Stąd wynikały obawy, że wybór dostępu promieniowego może wydłużać czas do reperfuzji. Jedyną zmienną proceduralną, w odniesieniu do której stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę był czas fluoroskopii podczas angiografii, wynoszący 0,9 (0,7-1,0) min w grupie udowej i 1,2 (0,8-1,7) min w grupie promieniowej (p<0,0001). Czas skopii podczas angiografii

reprezentuje jednak tylko małą część całkowitego czasu skopii, a różnica w zakresie całkowitego czasu skopii w obu grupach nie była istotna statystycznie.

Wydłużony czas fluoroskopii na początku zabiegu w grupie promieniowej (tj. wydłużony czas fluoroskopii podczas angiografii) można uzasadnić większą zmiennością anatomii układu tętniczego kończyny górnej prawej (pętle naczyniowe na przedramieniu, trudne odejście pnia ramiennie-głowego). Natomiast trudności techniczne napotymane w dalszej części procedury (intubacja tętnicy wieńcowej i sam zabieg udrożnienia tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za zawał) w dostępie udowym i promieniowym są już podobne. Podobny dalszy przebieg zabiegu rekanalizacji tętnicy wieńcowej odzwierciedla również zbliżona ilość kontrastu użytego podczas procedury w obu grupach.

Analizowana w niniejszym badaniu proceduralna zmienna - czas do pierwszej inflacji cewnika balonowego (FBI) jest odpowiednikiem spotykanego w literaturze określenia czasu *door to balloon* (tj. czasu do uzyskania reperfuzji). W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dotyczącej czasu do pierwszej inflacji cewnika balonowego oraz całkowitego czasu procedury. Również w metaanalizie Vorobcsuka [39] z roku 2009 nie wykazano zależnych od wyboru dostępu naczyniowego różnic w zakresie całkowitego czasu procedury ani w zakresie czasu do uzyskania reperfuzji. W wymienionej metaanalizie, a także w opublikowanym później badaniu FARMi [40], zwrócono jednak uwagę na dłuższy czas trwania angiografii w procedurach wykonywanych z dostępu promieniowego. Jest to zgodne z wynikami niniejszego badania, w którym stwierdzono również istotne statystycznie wydłużenie czasu wstępnej angiografii w grupie dostępu

promieniowego. Natomiast przy braku różnic czasu trwania dalszych etapów procedury, co wykazano w niniejszym badaniu i co również potwierdza wspomniana metaanaliza, różnica dotycząca czasu początkowej angiografii nie ma istotnego wpływu na całkowity czas procedury.

W subanalizie badania RIVAL dotyczącej pierwotnych angioplastyk z 2015 roku stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie o 3 min czasu do reperfuzji w dostępie promieniowym, bez konsekwencji klinicznych. Wykazano jednak znaczne różnice dotyczące tego parametru pomiędzy poszczególnymi ośrodkami - w 1/4 szpitali różnica w czasie do reperfuzji pomiędzy oboma typami dostępu naczyniowego sięgała 15 min. Natomiast w innej grupie obejmującej 1/3 badanych ośrodków, w których dostęp promieniowy był częściej stosowany, nie stwierdzono żadnej różnicy w czasie do reperfuzji. [41].

Singh w swojej meta-analizie wskazuje na dużą statystyczną heterogenność czasu do reperfuzji (*door to balloon*), zależną od doświadczenia operatora i doświadczenia ośrodka. Ponadto czas *door to balloon* w dostępie promieniowym był w tej meta-analizie istotnie statystycznie dłuższy, ale różnica była niewielka (0,3 min; CI :0,23-0,37; $p < 0,001$) i klinicznie nieistotna [43].

Obawy, że dostęp promieniowy może wydłużać czas do reperfuzji podczas pierwotnej angioplastyki wynika również z ryzyka konieczności zmiany dostępu naczyniowego (tzw *crossover*) z powodu nieskutecznego nakłucia tętnicy promieniowej, intensywnego skurczu tętnicy lub trudnego do przejścia, krętego przebiegu naczynia. Ryzyko to może dotyczyć jednak także dostępu udowego, szczególnie w przypadku zaawansowanych zmian miażdżycowych w osi biodrowo-

udowej, albo na wysokości aorty brzusznej. W niniejszym badaniu *crossover* w grupie promieniowej wynosił 6% a w udowej 2,8%. W jednym z większych randomizowanych badań - w badaniu RIVAL, *crossover* do dostępu udowego dotyczył 7% przypadków [42]. W meta-analizie Singha z 2015 roku dotyczącej zawału STEMI, odsetek ten wynosił 3-6% (średnio 4%) [43]. Natomiast we wszystkich badaniach objętych tą meta-analizą odsetek *crossoveru* dla dostępu udowego był niski i wynosił 0-1%

Podkreśla się jednak, że zjawisko to w dużej mierze zależy od doświadczenia operatorów. Na przykład w badaniu TEMPURA, *crossover* nie występował w grupie dostępu promieniowego, a jedynie w grupie dostępu udowego (1,5%, $p=0,30$) [36]. W badaniu RIFLE-STEACS, w którym zjawisko *crossover* wynosiło w grupie TRA 9,6% i 2,8% w grupie TFA wyznaczono interesujące determinanty konieczności zmiany dostępu [44]. Były to wstrząs kardiogeny, miażdżycowa choroba tętnic kończyn (PAD) i wcześniejsze zastosowanie środka trombolitycznego.

W prezentowanym badaniu, w celu uzyskania jednorodnych grup chorych do analizy czasu kolejnych etapów procedury, chorych wyższego ryzyka (takich jak chorzy we wstrząsie, przewlekle dializowani, po CABG) wyłączano z badania. Dodatkowym elementem minimalizującym potencjalne czynniki zakłócające wyniki był fakt, że wszystkie procedury były wykonane przez jednego doświadczonego operatora.

Ciekawym aspektem technicznym jaki przetestowano w niniejszym badaniu, jest możliwość wykonania diagnostycznej koronarografii jednym cewnikiem w grupie z dostępem promieniowym. U 50% chorych tej grupy wykonano skuteczną wstępną

koronarografię jednym cewnikiem angiograficznym. Jest to zgodne z koncepcją badania jednym cewnikiem („one-catheter concept”), która powstała wiele lat później i obecnie jest popularna w kardiologii inwazyjnej [45,46]. Wykonanie angiografii zgodnie z tą koncepcją skraca czas badania, pozwala na zmniejszenie ilości użytego kontrastu. Angiografia obydwu tętnic wieńcowych jednym cewnikiem, nie zawsze jest jednak skuteczna. Przede wszystkim z powodów technicznych jest znacznie łatwiejsza w dostępie promieniowym. Obecnie dostępne są specjalne krzywizny cewników angiograficznych służące do angiografii tą techniką (Kimny, Boston Scientific; TIGER Terumo). W niniejszym badaniu używano cewników o uniwersalnej krzywiznie typu Amplatz. Opisana technika polegająca na użyciu jednego cewnika mogła być jednym z czynników, który wpłynął na otrzymanie podobnych wartości wskaźników proceduralnych w obu typach dostępu naczyniowego mimo istotnego wydłużenia początkowej części zabiegu w grupie promieniowej.

W niniejszym badaniu stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie małych i dużych powikłań krwotocznych w grupie pacjentów leczonych z dostępu promieniowego. Znajduje to potwierdzenie w wielu badaniach, zarówno obserwacyjnych jak i randomizowanych [37,42,44,33-36]. Podkreśla się w nich, że powierzchowne położenie tętnicy promieniowej, brak istotnych sąsiadujących struktur i niewielki kaliber naczynia stwarzają lepsze niż w przypadku tętnicy udowej warunki do uzyskania skutecznej hemostazy [25]. Jest to szczególnie ważne u chorych z ostrym zawałem serca poddawanych pierwotnej angioplastyce, u których

ryzyko krwawienia jest zwiększone z uwagi na intensywne leczenie przeciwplatek i przeciwzakrzepowe.

W cytowanej już meta-analizie Vorobcsuka, w której również badano powikłania krwotoczne u pacjentów ze STEMI zależnie od miejsca dostępu naczyniowego stwierdzono 70% zmniejszenie dużych powikłań krwotocznych u chorych leczonych z dostępu promieniowego w porównaniu z dostępem udowym [39]. Autor zwraca jednak uwagę na to, że porównanie tego rodzaju powikłań jest trudne ze względu na różne kryteria stosowane w poszczególnych badaniach. Niemniej szacuje się, że częstość dużych powikłań krwotocznych u chorych ze STEMI leczonych pierwotną angioplastyką z dostępu udowego sięga 5%. W niniejszym badaniu odsetek ten wynosił 5,6%.

W dwóch dużych wieloośrodkowych badaniach klinicznych, FINESSE i HORIZON AMI, w których chorzy z ostrym zawałem serca STEMI leczeni byli głównie z dostępu udowego, częstość dużych powikłań krwotocznych związanych z miejscem nakłucia wynosiła odpowiednio 2,6-4,8% oraz 3,6-5,5% [47,48]. Duże powikłania związane z dostępem udowym to najczęściej krwawienie pozaozyczne lub duży krwiak w okolicy pachwiny [49].

Interesujące spostrzeżenie dotyczące wyników niniejszej pracy wiąże się z faktem, że wśród wielu analizowanych zmiennych, również płeć żeńska okazała się niezależnym i znamionym czynnikiem ryzyka powikłań krwotocznych (HR 2,4; 95% CI: 1,1-5,3; $p=0,025$). Do podobnego wniosku doszli autorzy badania RIVAL. W subanalizie tego badania stwierdzono, że płeć żeńska jest niezależnym predyktorem

wystąpienia dużych powikłań krwotocznych (HR 2,39; 95% CI:1,76-3,25; $p < 0,00001$) [50].

W opublikowanej przez Jolly'ego metaanalizie badań porównujących zabiegi wykonane z dostępu udowego i promieniowego [51], obie grupy nie różniły się pod względem częstości poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*) w okresie wewnątrzszpitalnym. Nie było również istotnej statystycznie różnicy w długości hospitalizacji. Pomimo opublikowanych ostatnio badań wskazujących na mniejszą wczesną śmiertelność w grupie chorych leczonych z dostępu promieniowego, w prezentowanej pracy nie stwierdzono takiej zależności - śmiertelność w obu grupach była podobna. Wyjaśnieniem dla tej obserwacji może być fakt, że w takich badaniach jak RIVAL [42], RIFLE-STEACS [44] czy STEMI-RADIAL [38] włączano również chorych we wstrząsie kardiogennym, chorych po wykonanym wcześniej CABG czy chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek.

Opublikowano wiele badań sugerujących, że zastosowanie dostępu promieniowego, dzięki zmniejszeniu częstości powikłań krwotocznych, skutkuje zmniejszeniem śmiertelności w ostrym zawale serca. Jednak wiele z tych doniesień to badania obserwacyjne (np. badania MATRIX, MORTAL, a także polskie badanie oparte na danych z krajowego rejestru ORPKI) dotyczące zróżnicowanej populacji chorych ze wszystkimi postaciami ostrego zespołu wieńcowego [52, 53, 35].

Duże badania randomizowane, takie jak RIVAL i RIFLE-STEACS, w których oceniano potencjalny wpływ dostępu promieniowego na śmiertelność w ostrym zawale serca są również w większości heterogenne pod względem badanej populacji,

gdyż oprócz pacjentów kwalifikowanych do pierwotnej angioplastyki, włączani byli do nich pacjenci zakwalifikowani do angioplastyki torowanej lub angioplastyki typu *rescue*, tj po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym, a także pacjenci we wstrząsie kardiogennym. Niemniej wyżej wymienione badania doprowadziły do bardzo istotnego postępu w ustaleniu nowych strategii inwazyjnego leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, a niektóre z nich (m.in. RIVAL, MATRIX) stały się podstawą do stworzenia zaleceń ESC. Dostęp promieniowy uzyskał rekomendację klasy I z poziomem dowodów A w najnowszych zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego z roku 2019 [32].

W niniejszym badaniu nie stwierdzono aby rodzaj dostępu naczyniowego w pierwotnej angioplastyce miał wpływ na śmiertelność, co w części prawdopodobnie wynika ze względnie małej liczebności badanej grupy (łącznie 254 chorych). Jednak różnic w zakresie śmiertelności nie stwierdzono także w innych randomizowanych badaniach przeprowadzonych w homogennych grupach pacjentów ze STEMI kwalifikowanych wyłącznie do pierwotnej angioplastyki. W badaniu STEMI-RADIAL z 2014 roku, wczesna śmiertelność w grupie promieniowej i udowej wynosiła odpowiednio 2,3% i 3,1% ($p=0,64$) [38].

Podobnie w prospektywnym randomizowanym badaniu FARMI nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy we wczesnej, wewnątrzszpitalnej śmiertelności (w obu grupach 3%, $p=NS$) [40].

Wobec powyższych rozbieżności w wynikach badań dotyczących wpływu dostępu naczyniowego na śmiertelność w ostrym zawale serca, w celu

jednoznacznego rozstrzygnięcia tej kwestii zaplanowano randomizowane badanie SAFARI-STEMI (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398254>) [54]. W styczniu 2019 roku po włączeniu ok 2200 pacjentów zostało ono jednak przedterminowo zakończone z powodu jednoznacznego braku różnic śmiertelności między obiema grupami, co ogłoszono podczas Kongresu American College of Cardiology w Nowym Orleanie w marcu 2019 roku. Wydaje się, że w ten sposób jeden z najistotniejszych elementów toczącej się od ponad dekady dyskusji na temat optymalnego dostępu naczyniowego z zawału STEMI został rozstrzygnięty.

6. PRAKTYCZNE KORZYŚCI WYNIKAJĄCE Z PRACY

W niniejszej pracy potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo angioplastyki z dostępu promieniowego w warunkach polskiej pracowni hemodynamicznej funkcjonującej poza ośrodkiem akademickim. Ponadto dokładnie opisano w niej przebieg procedury oraz wpływ poszczególnych jej etapów na wyniki. Może to być źródłem przydatnych informacji m.in. dla kształcących się operatorów.

7. WNIOSKI

1. Wybór dostępu naczyniowego jest ważnym elementem procesu decyzyjnego związanego z inwazyjnym leczeniem ostrego zawału serca STEMI
2. Dostęp promieniowy i udowy są równie skuteczne w odniesieniu do bezpośrednich wyników angiograficznych i wczesnych wyników klinicznych, a dostęp promieniowy nie powoduje wydłużenia czasu do uzyskania reperfuzji
3. Zaletą dostępu promieniowego jest znacznie mniejsza częstość powikłań krwotocznych, co sugeruje, że powinien on pozostać dostępem pierwszego wyboru w pierwotnej angioplastyce w zawale STEMI mimo nowych dowodów naukowych przemawiających za brakiem korzyści w zakresie wczesnej śmiertelności odniesieniu do dostępu udowego

10. STRESZCZENIE

U chorych z ostrym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) głównym celem leczenia jest natychmiastowe przywrócenie przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Pierwotna angioplastyka wieńcowa u pacjentów z ostrym zawałem serca jako podstawowa metoda terapii ostrego zawału STEMI jest obecnie dobrze ugruntowana. Jej szczególne zalety to wysoki odsetek udrożeń tętnicy dozawałowej oraz możliwość zastosowania u niemal wszystkich pacjentów, w tym u pacjentów, u których tromboliza byłaby przeciwwskazana.

Przez wiele lat podstawowym wykorzystywanym w pierwotnych angioplastykach wieńcowych dostępem naczyniowym był dostęp przez tętnicę udową. Wynikało to zapewne z dużego kalibru naczynia i dobrej dostępności anatomicznej tętnicy a także łatwiejszej manipulacji cewnikami. Ten typ dostępu naczyniowego wiąże się jednak z istotnym ryzykiem powikłań krwotocznych, ponieważ pacjenci są jednocześnie leczeni silnymi lekami przeciw płytkowymi i przeciwzkrzepowymi, w tym także blokerami receptora glikoproteinowego IIb/IIIa.

W kilku doniesieniach wykazano, że ryzyko poważnego krwawienia można istotnie ograniczyć stosując dostęp przez tętnicę promieniową. Skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania zostały dobrze udokumentowane dla procedur wykonywanych w trybie elektywnym. Przez wiele lat dostępne były jedynie pojedyncze jednośrodkowe doniesienia dotyczące pacjentów poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej w przebiegu STEMI z wykorzystaniem dostępu promieniowego. Wynikało to zapewne po części z obaw dotyczących potencjalnego

opóźnienia reperfuzji, które w powszechnej opinii wiązano z trudnościami technicznymi z jakimi kojarzono dostęp promieniowy.

Celem uzyskania obiektywnych i precyzyjnych wskaźników weryfikujących te zastrzeżenia, podjęto badanie pacjentów z ostrym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST kwalifikowanych wyłącznie do pierwotnej angioplastyki z losowym wykorzystaniem obu typów dostępu naczyniowego, które porównano bezpośrednio pod względem szczegółowych danych dotyczących techniki zabiegu, jego bezpośredniej i wczesnej skuteczności, a także bezpieczeństwa. Mając na uwadze jednorodność badanej populacji wyłączono z badania m.in. chorych we wstrząsie, z aktywnym krwawieniem, hemodializowanych, po przebytych zabiegu CABG lub pomostowaniu aortalno-dwuudowym. Wyjściowa charakterystyka demograficzna, kliniczna i angiograficzna pacjentów włączonych do obydwu grup była podobna, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie żadnego z ocenianych parametrów. W pracy przedstawiono, poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa, również dokładną analizę poszczególnych etapów procedury, ze szczególnym uwzględnieniem czasu ich trwania w odniesieniu do zastosowanego dostępu.

Bezpośredni wynik angiograficzny procedury był podobny w obu badanych grupach. Pełną rekanalizację tętnicy dozawałowej (przepływ TIMI 3 bezpośrednio po zabiegu) uzyskano w podobnym odsetku w grupie udowej jak w grupie promieniowej (odpowiednio 94 i 95% chorych). W każdej z grup w jednym przypadku nie udało się udroźnić tętnicy (TIMI 0/1). Częściowy efekt (TIMI 2) uzyskano w pozostałych przypadkach.

Najważniejsze wskaźniki proceduralne, to jest całkowity czas procedury, a zwłaszcza czas do pierwszego wypełnienia balonu (FBI, first balloon inflation) były niemal równe w przypadku obu typów dostępu naczyniowego i wynosiły odpowiednio 37 (32-44) min vs 39 (32-45) min oraz 22 (19-25) min vs 22 (20-24) min. Całkowity czas kaniulacji (obejmujący wszystkie czynności od chwili położenia pacjenta na stole do umieszczenia kaniuli w naczyniu) był tylko nieznacznie dłuższy w grupie promieniowej, ale różnica ta była nieznamienne statystycznie.

Jedyną zmienną proceduralną odniesieniu do której stwierdzono statystycznie znamienne różnicę był czas fluoroskopii podczas angiografii, wynoszący 0,9 (0,7-1,0) min w grupie udowej i 1,2 (0,8-1,7) min w grupie promieniowej ($p < 0,0001$). Czas skopii podczas angiografii reprezentuje jednak tylko małą część całkowitego czasu skopii, a różnica w zakresie całkowitego czasu skopii w obu grupach nie była istotna statystycznie. Nie stwierdzono istotnych różnic między obu grupami w zakresie innych zmiennych dotyczących przebiegu procedury.

Wczesna ocena kliniczna obejmowała poważne incydenty sercowo-naczyniowe (MACE, major adverse cardiac events), w tym zgon, ponowny zawał, udar lub pilne CABG w okresie wewnątrzszpitalnym. Zanotowano 4 zgony, po 2 przypadki w każdej z grup. Jednego chorego z grupy promieniowej poddano pilnemu zabiegowi CABG. z powodu mechanicznych powikłań zawału.

Całkowita liczba powikłań (włączając w to klinicznie istotny krwiak w miejscu nakłucia tętnicy) była istotnie wyższa w grupie, w której zabieg wykonano z dostępu udowego. Poważne krwawienie wymagające przetoczenia krwi wystąpiło u 5

chorych po nakłuciu tętnicy udowej i tylko u jednej osoby po nakłuciu tętnicy promieniowej.

Spośród zmiennych, które wzięto pod uwagę jako potencjalne czynniki ryzyka powikłań związanych z procedurą w analizie wieloczynnikowej jedynie płeć i rodzaj dostępu naczyniowego okazały się niezależnie i znamienne związane z wystąpieniem powikłań. Ryzyko powikłań związane z dostępem przez tętnicę udową było 4,7 razy większe niż ryzyko w grupie promieniowej (95% CI: 2-11; $p < 0,01$). Iloraz szans dla wystąpienia powikłań u kobiet w stosunku do mężczyzn poddanych zabiegowi pierwotnej angioplastyki niezależnie od zastosowanego dostępu wynosił 2,4 (95%CI: 1,1-5,3; $p = 0,025$), z płcią żeńską związane było zatem większe ryzyko powikłań.

Analiza wyników niniejszego badania wpisuje się w toczącą się nadal, zarówno w Europie jak i na świecie (USA, Japonia, Chiny), debatę na temat wpływu dostępu naczyniowego na poprawę skuteczności leczenia ostrego zawału serca. W kilku randomizowanych (m.in. TEMPURA, STEMI RADIAL, polskie badanie RADIAMI) badaniach dotyczących porównania obu typów dostępu naczyniowego u pacjentów z zawałem STEMI wskaźniki skuteczności angiograficznej były zbliżone do stwierdzanych w niniejszym badaniu.

Dostęp promieniowy tradycyjnie kojarzony jest z większymi niż w przypadku dostępu udowego trudnościami w nakłuciu i kaniulacji tętnicy oraz trudniejszym manewrowaniem cewnikami. Stąd wynikały obawy, że wybór dostępu promieniowego może wydłużać czas do reperfuzji. Jediną zmienną proceduralną w odniesieniu do której stwierdzono statystycznie znamienne różnicę w niniejszej pracy był czas fluoroskopii podczas angiografii. Na dłuższy czas trwania angiografii w

procedurach wykonywanych z dostępu promieniowego zwrócono uwagę w kilku badaniach, włączonych do opublikowanej w 2015 roku metaanalizy Singha oraz w badaniu FARMI. Czas skopii podczas angiografii reprezentuje jednak tylko małą część całkowitego czasu skopii, a różnica w zakresie całkowitego czasu skopii w obu grupach nie była istotna statystycznie. Wydłużony czas fluoroskopii podczas angiografii można uzasadnić większą zmiennością anatomii układu tętniczego kończyny górnej prawej (pętle naczyniowe na przedramieniu, trudne odejście pnia ramienno-głowego). Natomiast trudności techniczne napotymane w dalszej części procedury (intubacja tętnicy wieńcowej i sam zabieg udrożnienia tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej a zawał) w dostępie udowym i promieniowym są już podobne.

Obawy, że dostęp promieniowy może wydłużać czas do reperfuzji podczas pierwotnej angioplastyki wynika również z ryzyka konieczności zmiany dostępu naczyniowego (tzw. *crossover*) z powodu nieskutecznego nakłucia tętnicy promieniowej, intensywnego skurczu tętnicy lub trudnego do przejścia, krętego przebiegu naczynia. Ryzyko to może dotyczyć jednak także dostępu udowego, szczególnie w przypadku zaawansowanych zmian miażdżycowych w osi biodrowo-udowej, albo na wysokości aorty brzusznej. W niniejszym badaniu *crossover* w grupie promieniowej wynosił 6% a w udowej 2,8%. Jest to wynik zbliżony do wartości spotykanych w dużych badaniach dotyczących STEMI, w których odsetek ten wynosił 3-7%. Natomiast odsetek *crossoveru* w przypadku dostępu udowego w tych badaniach był niski i wynosił 0-2,8%.

W niniejszym badaniu stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie małych i dużych powikłań krwotocznych w grupie pacjentów leczonych z dostępu

promieniowego. Znajduje to potwierdzenie w wielu badaniach, zarówno obserwacyjnych jak i randomizowanych. Interesujące spostrzeżenie dotyczące wyników niniejszej pracy wiąże się z faktem, że pośród wielu analizowanych zmiennych, oprócz typu dostępu naczyniowego tylko płeć żeńska okazała się niezależnym i znamionym czynnikiem ryzyka powikłań krwotocznych (HR 2,4; 95% CI: 1,1-5,3; p=0,025). Do podobnego wniosku doszli autorzy badania RIVAL.

Opublikowano wiele prac sugerujących, że zastosowanie dostępu promieniowego, dzięki zmniejszeniu częstości powikłań krwotocznych, skutkuje zmniejszeniem śmiertelności w ostrym zawale serca. Nie potwierdzały tego wyniki większych badań obejmujących homogenne grupy pacjentów ze STEMI kwalifikowanych wyłącznie do pierwotnej angioplastyki. W niniejszym badaniu odsetek zgonów w obydwu grupach był bardzo zbliżony (TRA vs. TFA odpowiednio 1,7% vs. 1,8%). Mimo stosunkowo niedużej grupy badanej (łącznie 254 pacjentów) wartości te są podobne do uzyskanych w badaniu STEMI-RADIAL z 2014 roku oraz w prospektywnym randomizowanym badaniu FARMi, w których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy we wczesnej, wewnątrzszpitalnej śmiertelności.

Celem ostatecznego wyjaśnienia tej kwestii, zaplanowano duże randomizowane badanie SAFARI-STEMI (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398254>). W styczniu 2019 roku po włączeniu ok 2200 pacjentów zostało ono jednak przedterminowo zakończone z powodu jednoznacznego braku różnic śmiertelności między obiema grupami, co ogłoszono podczas Kongresu American College of Cardiology w Nowym Orleanie w marcu 2019 roku. Wydaje się, że w ten

sposób jeden z najistotniejszych elementów toczącej się od ponad dekady dyskusji na temat optymalnego dostępu naczyniowego z zawałem STEMI został rozstrzygnięty.

Podsumowując, wybór dostępu naczyniowego jest ważnym elementem procesu decyzyjnego związanego z inwazyjnym leczeniem ostrego zawału serca STEMI.

Dostęp promieniowy i udowy są równie skuteczne w odniesieniu do bezpośrednich wyników angiograficznych i wczesnych wyników klinicznych, a zastosowanie dostępu promieniowego nie powoduje wydłużenia czasu do uzyskania reperfuzji

Zaletą dostępu promieniowego jest znacznie mniejsza częstość powikłań krwotocznych, co sugeruje, że powinien on pozostać dostępem pierwszego wyboru w pierwotnej angioplastyce w zawałem STEMI mimo nowych dowodów naukowych przemawiających za brakiem korzyści w zakresie wczesnej śmiertelności w odniesieniu do dostępu udowego

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, wg [19]).

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna chorych w badanych grupach.

Tabela 3. Charakterystyka angiograficzna chorych w badanych grupach.

Tabela 4. Bezpośredni wynik angiograficzny w zależności od zastosowanego dostępu naczyniowego.

Tabela 5. Wartości wskaźników związanych z wykonywaną procedurą zależnie od zastosowanego dostępu naczyniowego

Tabela 6. Wczesne wyniki kliniczne w zależności od zastosowanego dostępu naczyniowego.

Tabela 7. Powikłania związane z zabiegiem w zależności od zastosowanego dostępu naczyniowego.

10. Piśmiennictwo

1. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):847-58. Review. PubMed PMID: 12642064.
2. Ribichini F, Ferrero V, Wijns W. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004 Sep-Oct;47(2):131-57. Review. PubMed PMID: 15586353.
3. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE Jr, Weaver WD. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1996 Nov 1;28(5):1328-428. PubMed PMID: 88908344.
4. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997 Oct 16;337(16):1118-23. PubMed PMID: 9340503.
5. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, McCallister BD, Gura GM Jr, Conn RC, Crockett JE. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1983 Nov;106(5 Pt 1):965-73. PubMed PMID: 6227225.
6. Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, Browne KF, O'Keefe J, Overlie PA, Donohue BC, Chelliah N, Vlietstra R, Catlin T, O'Neill WW. Analysis of the relative costs and

effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. The PAMI Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Apr;29(5):901-7. PubMed PMID: 9120173.

7. Mattos LA, Grines CL, Cox D, Sousa JE, Costantini C, Stone G, Morice MC, O'Neill W, Garcia E, Boura J. A comparative analysis of primary stenting and optimal balloon coronary angioplasty in acute myocardial infarction. Six month results from the STENT PAMI trial. *Arq Bras Cardiol*. 2000 Dec;75(6):499-514. PubMed PMID: 11175474.

8. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):957-66. PubMed PMID: 11919304.

9. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansiéri M, Choussat R, Pinton P; ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001 Jun 21;344(25):1895-903. PubMed PMID: 11419426.

10. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23

randomised trials. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13-20. Review. PubMed PMID: 12517460.

11. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Apr; 26(8):804-47. Epub 2005 Mar 15. PubMed PMID: 15769784

12. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*. 1995 Jan;129(1): 146-72. PubMed PMID: 7817908

13. Zimmerman HA, Scott RW, Becker NO. Catheterization of the left side of the heart in man. *Circulation*. 1950 Mar;1(3):357-9. PubMed PMID: 15405704.

14. SONES FM Jr, SHIREY EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962 Jul;31:735-8. PubMed PMID: 13915182

15. Bakaeen FG, Blackstone EH, Pettersson GB, Gillinov AM, Svensson LG. The father of coronary artery bypass grafting: René Favaloro and the 50th anniversary of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;155(6): 2324-2328. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.167. Epub 2018 Mar 12. PubMed PMID: 29602424

16. RICKETTS HJ, ABRAMS HL. Percutaneous selective coronary cine arteriography. *JAMA*. 1962 Aug 18;181:620-4. PubMed PMID: 14492075

17. SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol.* 1953 May;39(5):368-76. PubMed PMID: 13057644
18. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology.* 1967 Nov;89 (5):815-24. PubMed PMID: 6048074
19. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet.* 1978 Feb 4;1(8058):263. PubMed PMID: 74678
20. Campeau L, Bourassa MG, Bois MA, Saltiel J, Lesperance J, Rico O, Delcan JL, Telleria M. Clinical significance of selective coronary cinearteriography. *Can Med Assoc J.* 1968 Dec 7;99(22):1063-8. PubMed PMID: 5698560; PubMed Central PMCID: PMC1945482
21. Bertrand ME, Ketelers JY, Carré A, Ginestet A, Lemaire P, Warembourg H. [A new approach in the hemodynamic exploration of the left cardiac cavities via the radial artery below the elbow]. *Coeur Med Interne.* 1974 Apr-Jun;13(2):345-6. French. PubMed PMID: 4434702
22. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989 Jan;16(1):3-7. PubMed PMID: 2912567.
23. Kiemeneij F, Laarman GJ, de Melker E. Transradial artery coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1995 Jan;129(1):1-7. PubMed PMID: 7817902.
24. Kiemeneij F, Laarman GJ. Transradial artery Palmaz-Schatz coronary stent implantation: results of a single-center feasibility study. *Am Heart J.* 1995 Jul;130(1):14-21. PubMed PMID: 7611104.

25. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *J Am Coll Cardiol.* 1997 May;29(6):1269-75. PubMed PMID: 9137223
26. Mann T, Cubeddu G, Bowen J, Schneider JE, Arrowood M, Newman WN, Zellinger MJ, Rose GC. Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Sep;32(3):572-6. PubMed PMID: 9741495.
27. Steg G, Aubry P. Radial access for primary PTCA in patients with acute myocardial infarction and contraindication or impossible femoral access. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996 Dec;39(4):424-6. Review. PubMed PMID: 8958438
28. Kim MH, Cha KS, Kim HJ, Kim SG, Kim JS. Primary stenting for acute myocardial infarction via the transradial approach: a safe and useful alternative to the transfemoral approach. *J Invasive Cardiol.* 2000 Jun;12(6):292-6. PubMed PMID: 10859712.
29. O'shea JC, Madan M, Cantor WJ, Pacchiana CM, Greenberg S, Joseph DM, Kitt MM, Lorenz TJ, Tchong JE. Design and methodology of the ESPRIT trial: evaluating a novel dosing regimen of eptifibatide in percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2000 Dec;140(6):834-9
30. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985 Apr 4;312(14):932-6
31. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen

- MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PubMed PMID: 28886621
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. PubMed PMID: 30165437
33. Eleid MF, Rihal CS, Gulati R, Bell MR. Systematic use of transradial PCI in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a call to "arms". *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Nov;6(11):1145-8. doi: 10.1016/j.jcin.2013.08.002. Review. PubMed PMID: 24262613
34. Shroff AR, Fernandez C, Vidovich MI, Rao SV, Cowley M, Bertrand OF, Patel TM, Pancholy SB. Contemporary transradial access practices: Results of the second international survey. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Jun 1;93(7):1276-1287. doi: 10.1002/ccd.27989. Epub 2018 Nov 19. PubMed PMID: 30456913
35. Siudak Z, Tokarek T, Dziewierz A, Wysocki T, Wiktorowicz A, Legutko J, Żmudka K, Dudek D. Reduced periprocedural mortality and bleeding rates of radial approach in ST-segment elevation myocardial infarction. Propensity score analysis of

data from the ORPKI Polish National Registry. *EuroIntervention*. 2017 Sep 20;13(7): 843-850. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00078. PubMed PMID: 28606891

36. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y, Miyashita Y, Takahashi S, Tanaka K, Satake S. Comparative study on transradial approach vs. transfemoral approach in primary stent implantation for patients with acute myocardial infarction: results of the test for myocardial infarction by prospective unicenter randomization for access sites (TEMPURA) trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 May;59(1):26-33. PubMed PMID: 12720237.

37. Chodór P, Krupa H, Kurek T, Sokal A, Swierad M, Was T, Streb W, Duszańska A, Swiatkowski A, Honisz G, Kalarus Z. RADial versus femoral approach for percutaneous coronary interventions in patients with Acute Myocardial Infarction (RADIAMI): A prospective, randomized, single-center clinical trial. *Cardiol J*. 2009;16(4):332-40. PubMed PMID: 19653176

38. Bernat I, Horak D, Stasek J, Mates M, Pesek J, Ostadal P, Hrabos V, Dusek J, Koza J, Sembera Z, Brtko M, Aschermann O, Smid M, Polansky P, Al Mawiri A, Vojacek J, Bis J, Costerousse O, Bertrand OF, Rokyta R. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 18;63(10):964-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1651. Epub 2013 Nov 21. PubMed PMID: 24211309

39. Vorobcsuk A, Kónyi A, Aradi D, Horváth IG, Ungi I, Louvard Y, Komócsi A. Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute

myocardial infarction Systematic overview and meta-analysis. *Am Heart J.* 2009 Nov; 158(5):814-21. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.022. PubMed PMID: 19853703

40. Brasselet C, Tassan S, Nazeyrollas P, Hamon M, Metz D. Randomised comparison of femoral versus radial approach for percutaneous coronary intervention using abciximab in acute myocardial infarction: results of the FARMi trial. *Heart.* 2007 Dec;93(12):1556-61. Epub 2007 Jul 16. PubMed PMID: 17639099; PubMed Central PMCID: PMC2095748

41. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Džavík V, Worthley M, Niemelä K, Valentin V, Fung A, Cheema AN, Widimsky P, Natarajan M, Jędrzejowski B, Jolly SS. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *Am Heart J.* 2015 Nov;170(5):880-6. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.011. Epub 2015 Aug 16. PubMed

42. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemelä M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Apr 23;377(9775):1409-20. doi: 10.1016/S0140-6736

43. Singh S, Singh M, Grewal N, Khosla S. The fluoroscopy time, door to balloon time, contrast volume use and prevalence of vascular access site failure with transradial versus transfemoral approach in ST segment elevation myocardial infarction: A systematic review & meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015 Dec; 16(8):491-7. doi: 10.1016/j.carrev.2015.08.013. Epub 2015 Oct 3. Review.

44. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summaria F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Liroy E, Sheiban I, Sangiorgi G. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):2481-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.017. Epub 2012 Aug 1. PubMed PMID: 22858390
45. Langer C, Riehle J, Wuttig H, Dürrwald S, Lange H, Samol A, Frey N, Wiemer M. Efficacy of a one-catheter concept for transradial coronary angiography. *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1):e0189899. doi: 10.1371/journal.pone.0189899. eCollection 2018. PubMed PMID: 29293533; PubMed Central PMCID: PMC5749733
46. Xanthopoulou I, Stavrou K, Davlourous P, Tsigkas G, Koufou E, Almpanis G, Koutouzis M, Tsiafoutis I, Perperis A, Moulias A, Koutsogiannis N, Hahalis G. Randomised comparison of JUDkins vs. tiGER catheter in coronary angiography via the right radial artery: the JUDGE study. *EuroIntervention*. 2018 Mar 20;13(16):1950-1958. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00699. PubMed PMID: 29061547
47. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial

infarction. *N Engl J Med.* 2008 May 22;358(21):2205-17. doi: 10.1056/NEJMoa0706816. PubMed PMID: 18499565

48. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008 May 22;358(21):2218-30. doi: 10.1056/NEJMoa0708191. PubMed PMID: 18499566

49. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA; GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation.* 2007 Dec 11;116(24):2793-801. Epub 2007 Nov 19. PubMed PMID: 18025530

50. Pandie S, Mehta SR, Cantor WJ, Cheema AN, Gao P, Madan M, Niemela K, Rao SV, Schwalm JD, Valentin V, Velianou JL, Jolly SS. Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography/Intervention in Women With Acute Coronary Syndromes: Insights From the RIVAL Trial (Radial Vs femoral access for coronary intervention). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Apr 20;8(4):505-12. doi: 10.1016/j.jcin.2014.11.017. PubMed PMID: 25907080.

51. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2009 Jan;157(1):132-40. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.023. Epub 2008 Nov 1. Review. PubMed PMID: 19081409

52. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P, Jüni P; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2465-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6. Epub 2015 Mar 16. PubMed PMID: 25791214
53. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*. 2008 Aug;94(8):1019-25. doi: 10.1136/hrt.2007.136390. Epub 2008 Mar 10.
54. Badanie SAFARI-STEMI (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398254>)