

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE İLAÇ KAPLI STENTLER

Doç.Dr. Dursun Aras, Uzm.Dr. Serkan Topaloğlu, Doç.Dr. Halil Lütfi Kısacık

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMİ) doğru zamanlama ile ve deneyimli bir ekip tarafından uygulandığında primer perkütan koroner girişim (PKG) trombolitik tedaviden daha iyi bir reperfüzyon tedavisidir. Stent implantasyonu tek başına balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında hem erken hem de geç dönem sonuçları iyileştirmekte ve bunu esas olarak hedef damar revaskülarizasyonunu azaltarak sağlamaktadır. İlaç kaplı stentler ise elektif PKG sonrasında hem restenoz hem de hedef damar revaskülarizasyonunu ilaçsız stentlere göre anlamlı olarak

azaltmıştır. İKS'nin akut STEMİ durumunda da kullanılmasının faydalı olup olmayacağı yakın zamanda artan sayıda çalışmaya konu olmuştur ve henüz tam olarak çözüme kavuşmuş değildir. Bu derlemede akut STEMİ ile başvuran hastalarda ilaç kaplı stentlerin kullanımı güncel veriler ışığında tartışılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Primer perkütan koroner girişim, ilaç kaplı stentler

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11:71-76)

GİRİŞ

Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMİ) doğru zamanlama ve deneyimli bir ekip tarafından uygulandığında primer perkütan koroner girişim (PKG) trombolitik tedaviden daha iyi bir reperfüzyon tedavisidir^{1,2}. Randomize çalışmalarda primer stent yerleştirmenin sadece balon anjiyoplastiye göre mortalite yönünden avantaj sağlamadığının gösterilmesine ve tekrar infarktüs riski yönünden farklı sonuçlar alınmasına rağmen akut miyokard infarktüsü esnasında infarktüsle ilişkili damara primer stent yerleştirilmesi standart tedavi haline gelmiştir^{3,4}.

Stent implantasyonu tek başına balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında hem erken hem de geç dönem sonuçları iyileştirmekte ve bunu esas olarak hedef damar revaskülarizasyonunu azaltarak sağlamaktadır^{4,5}. İlaç kaplı stentler (İKS) elektif PKG sonrasında hem restenoz hem de hedef damar revaskülarizasyonunu ilaçsız stentlere göre anlamlı olarak azaltmıştır^{6,7}. İKS'nin akut STEMİ durumunda da kullanılmasının faydalı olup olmayacağı yakın zamanda artan

sayıda çalışmaya konu olmuştur ve henüz tam olarak çözüme kavuşmuş değildir. Bu derlemede akut STEMİ ile başvuran hastalarda İKS kullanımı güncel veriler ışığında tartışılmaya çalışılmıştır.

Akut Myokard İnfarktüsünde İKS Çalışmaları: Akut koroner sendromlarda İKS kullanımı ile ilgili ilk raporlar Rotterdam'daki Thoraxcenter'dan bildirilmiştir. Lemos ve arkadaşları⁸ RESEARCH çalışmasının (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) bir parçası olan 198 akut koroner sendromlu hastada SKS kullanımının sonuçlarını daha önce ilaçsız stent takılan 301 ardışık hastanın sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Otuz gün sonunda major istenmeyen kardiyak olay (SKS %6.1, kontrol %6.6, p=0.8) ve stent trombozu sıklığı (SKS %0.5, kontrol %1.7, p=0.4) benzer bulunmuştur. Çok değişkenli analizde SKS kullanımı major istenmeyen kardiyak olay sıklığını arttırmamıştır. SKS'nin erken dönemde akut koroner sendromlarda güvenilir olduğu düşünülmüştür. Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada STEMİ'li 186 hastada SKS ile 183 hastada ilaçsız stentin 30 ve 300 günlük sonuçlarını karşılaştırmışlardır⁹. Otuz günde ölüm, reinfarktüs ve tekrar revaskülarizasyon benzer bulunmuştur (SKS %7.5, kontrol %10.4, p=0.4). Stent trombozu SKS kolunda izlenmezken, kontrol grubunda %1.6 hastada izlenmiştir (p=0.1). Üç yüz gün sonunda

kombine son nokta sıklığında SKS lehine belirgin azalma izlenmiş (%9.4'e karşı %17, p=0.02) ve bu fark temel olarak tekrar girişim sıklığının azalmasına bağlanmıştır (%1.1'e karşı %8.3, p=0.01). Akut STEMI'de paklitaksel kaplı stent (PKS) ile ilgili ilk veriler yine aynı merkezden bildirilmiştir. Hofma ve arkadaşları¹⁰ randomize olmayan bu çalışmada T-SEARCH çalışması kapsamında PKS takılan 136 akut STEMI'li hastanın sonuçlarını daha önce SKS takılmış 186 hastanın sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Otuz günde mortalite ve reinfarktüs sıklığı benzer bulunmuştur (SKS %6.5, PKS %6.6, p=1.0). Hedef damar revaskülarizasyonunda SKS lehine anlamlı bir fark izlenmiş (%1.1'e karşı %5.1, p=0.04) ve bu fark PKS kolundaki 4 hastada gelişen stent trombozuna ve 2 hastadaki bifurkasyon stentlemesine bağlanmıştır. Bir yılın sonunda gruplar arasında fark izlenmemiş, geç tromboz izlenmezken hedef damar revaskülarizasyonu da benzer bulunmuştur (PKS %1.5, SKS %0, p=0.2). Bir yıllık olaysız yaşam yine benzer bulunmuştur (PKS %85, SKS %90, p=0.16).

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada mevcut diğer çalışmalardan farklı olarak akut STEMI hastalarında SKS'nin ilaçsız stentlere göre sağ kalım avantajı olduğu bildirilmiştir¹¹. Bu çalışmada 156 hastada SKS ile 150 hastadaki ilaçsız stent sonuçları karşılaştırılmıştır. Hem hastane içi mortalite (SKS %0.6, kontrol %5.3, p=0.015) hem de 6 aylık mortalite (SKS %1.9, kontrol %10.1, p=0.003) SKS lehine belirgin olarak düşük bulunmuştur. Altı ayda hedef damar revaskülarizasyonunda SKS lehine belirgin azalma saptanmıştır (%1.3'e karşı %8.1, p=0.005). SKS grubunda subakut tromboz ya da restenoz izlenmemiştir. İlaçsız stent grubundaki hastalar SKS grubuna göre daha yaşlı, daha fazla miyokard hasarı ve daha düşük ejeksiyon fraksiyonu, daha fazla renal disfonksiyon ve daha fazla sayıda stent kullanımına sahip bulunmuştur. Çok değişkenli analizde 6. aydaki sonlanımların en önemli belirleyicisi kullanılan stent tipi olarak tespit edilmiştir.

STRATEGY Çalışmasında (Single High Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent vs. Abciximab and Bare-metal Stent in Myocardial Infarction)¹², abciximab ile birlikte ilaçsız stentlerin akut STEMI hastalarında kullanılması kabul edilebilir bir strateji olduğu sonucuna varılmıştır. SKS ilaçsız stentlere göre hedef damar revaskülarizasyonunu belirgin olarak azaltmasına rağmen pahalı bir tedavi şeklidir. Bu nedenle SKS ile birlikte abciximab yerine fiyat yönünden daha avantajlı olan tirofiban kullanımının tedavi maliyetindeki dezavantajı azaltacağı düşünülmüş ve SKS ile birlikte tek seferde yüksek

doz tirofiban ile ilaçsız stent ve abciximab kullanımının klinik ve anjiyografik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Toplam 175 hasta iki gruba ayrılarak, prospektif, randomize kontrollü bir çalışma planlanmıştır. Primer kombine sonlanım noktası 8. ayda ölüm, nonfatal MI, inme veya restenoz olarak kabul edilmiştir. Primer son nokta tirofiban + SKS grubunda %18 hastada, abciximab + ilaçsız stent grubunda ise %32 hastada izlenmiştir (p=0.04). Bu fark esas olarak tekrar revaskülarizasyon yönünden anlamlı bulunmuş ve ölüm ya da reinfarktüs farklı bulunmamıştır. Anjiyografik restenoz oranı da tirofiban +SKS grubunda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (%9'a karşı %36, p=0.002). Sonuç olarak akut STEMI hastalarında tirofiban ile desteklenmiş SKS kullanımı abciximab ile birlikte ilaçsız stent kullanımına göre hedef damar revaskülarizasyonunu anlamlı olarak azaltmıştır.

Ancak STRATEGY çalışması bazı yönleriyle eleştiriler almıştır. Çalışmaya katılan hastaların çoğuna rutin takip anjiyografisi yapılmasına ve ortalama damar çapının kısmen daha küçük olmasına rağmen bu çalışmadaki HDR oranları, bildirilen PKG çalışmaları arasında en yüksek rakamlara ulaşmıştır. Bu durumun nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Ayrıca çalışmadaki iki farklı stentin karşılaştırılması iki grupta farklı glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanılması nedeni ile karışıklığa neden olmaktadır¹³.

PASSION Çalışması (Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation)¹³, Hollanda'dan iki merkezde yürütülen bu prospektif randomize çalışmadır. Toplam 619 STEMI hastası iki gruba ayrılarak 310 hastaya PKS ve 309 hastaya ilaçsız stent takılmıştır. Primer sonlanım noktası 12. ayda kardiyak nedenli ölüm, reinfarktüs veya iskemi nedenli hedef damar revaskülarizasyonunun toplamı olarak kabul edilmiştir. Rutin takip anjiyografisi yapılmamıştır. Primer sonlanım noktası PKS kolunda daha düşük eğilimde olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (%8,8'e karşı %12.8, relatif risk oranı =0.63, %95 CI, 0.37 - 1.07, P=0.09). Sonlanım noktasının her bir bileşeni ayrı ayrı incelendiğinde yine PKS lehine anlamlı olmayan farkın devam ettiği izlenmiştir. Ölüm veya reinfarktüs %5.5'e karşı %7.2 (p=0.40), hedef damar revaskülarizasyonu %5.3'e karşı %7.8 (p=0.23)dir. Stent trombozu her iki grupta da benzer bulunmuştur (%1). Sonuçta PKS akut STEMI'de kötü kardiyak sonlanımları önemli ölçüde azaltmasına rağmen ilaçsız stentlerle benzer sonuçlara ulaşmıştır.

TYPHOON Çalışması (Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction

Treated with Balloon Angioplasty)¹⁴, on beş ülkeden 48 merkezin katıldığı bu çok merkezli, prospektif randomize çalışmada, 712 STEMI hastası iki gruba ayrılarak 355 hastaya SKS ve 357 hastaya ilaçsız stent takılmıştır. Primer son nokta 12. ayda hedef damar ile ilişkili ölüm, reinfarktüs veya tekrar revaskülarizasyonun toplamı olarak kabul edilmiştir. Sekiz ay sonra 174 hastaya takip anjiyografisi yapılmıştır. On ikinci ayın sonunda primer son nokta SKS kolunda belirgin olarak daha düşük oranda saptanmıştır (%7.3'e karşılık %14.3, p=0.004). Bu azalma esas olarak hedef damar revaskülarizasyonu ile ilişkili bulunurken (%5.6'ya %13.4, p<0.001), ölüm veya reinfarktüs yönünden farklılık saptanamamıştır. Toplam stent trombozu da benzer oranda saptanmıştır (%3.4'e karşı %3.6). Anjiyografi yapılan alt grupta stent içi geç lümenal kayıp ile değerlendirilen neointimal proliferasyon SKS kolunda belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (0.14±0.49 mm, 0.83±0.52 mm, p<0.001). Sonuçta bu çalışmada STEMI'de SKS kullanımını ilaçsız stente göre toplam primer sonlanım noktasında anlamlı derecede daha düşük oranlarla sonuçlanmıştır. Bu fark tamamen hedef damar revaskülarizasyonunda azalma ile ilişkili olarak saptanmıştır. Anjiyografi alt grubu SKS kullanımının anlamlı olarak stent içi restenozu ve stent içi geç lümen kaybını azalttığını göstermiştir.

TYPHOON ve PASSION çalışmalarına bakarak primer PKG'de sirolimus ya da paklitaksel kaplı stentlerden birinin diğerine üstün olduğu sonucunu çıkarmak doğru olmayacaktır. Çünkü bu çalışmaların tasarımı, dahil edilme kriterleri ve sonlanım noktalarındaki tanımlamalar az da olsa farklılıklar göstermektedir. Ayrıca akut STEMI'de bu iki stentin bire bir direkt karşılaştırmalı bir çalışması henüz mevcut değildir. Şimdilik bu çalışmalardaki sonuçlar daha önceki elektif PKG çalışmaları ile benzer çizgide seyretmiştir; yani SKS ile restenoz ve hedef damar girişimi belirgin olarak azalırken ölüm ya da reinfarktüs oranları değişmemiştir. PASSION çalışmasındaki ilaçsız stent kolunda iki spesifik stent (Express2 veya Liberte stent) seçilmiş ve Taxus Express2 ile karşılaştırılmıştır. Oysa TYPHOON çalışmasındaki ilaçsız stent kolunda herhangi bir ilaçsız stent ile Cypher stent karşılaştırılmıştır. PASSION çalışmasındaki ilaçsız stentlerin tasarımının daha iyi ve strut kalınlığının daha ince olduğu ve bu nedenle daha az restenozla sonuçlanmış olabileceği ileri sürülmüştür^{13,15}. Bu farklılık, neden TYPHOON çalışmasındaki ilaçsız stent kolunda tekrar revaskülarizasyonun PASSION çalışmasındaki ilaçsız stent grubuna oranla daha fazla olduğunu (%13.4'e karşılık %7.8) açıklayabilir. Eğer İKS kollarına bakıla-

cak olunursa her iki çalışmada da benzer oranda tekrar revaskülarizasyon olduğu görülmektedir (sirolimus kolunda, %5.6 paklitaksel kolunda %5.3). Diğer bir yönden PASSION çalışmasında iskemi gösterilen hastalara tekrar girişim uygulanırken, TYPHOON çalışmasında anjiyografi yapılan alt grupta izlenen asemptomatik restenozlara da girişim yapılmıştır. Bu nedenle TYPHOON çalışmasında daha fazla hastaya tekrar girişim yapılmış olabileceği ileri sürülmüştür^{13,15,16}. İlaçsız stentlerde restenoz oranının İKS'ye göre daha fazla olduğu hatırlandığında bu durum TYPHOON çalışmasında SKS'in lehine sonuçlanabileceğini düşündürmüştür. İki çalışma arasındaki farklı sonuçların başka bir nedeninin de PASSION çalışmasının hasta popülasyonunun daha düşük riskli (daha az diyabet sıklığı ve daha geniş damar çapı) olmasına bağlanabileceği düşünülmüştür^{13,15,16}. PASSION araştırmacıları çalışmanın gücünün yetersiz olduğunu, ilaçsız stent kolundaki olay sıklığının beklenenden daha düşük çıktığını ve bu nedenle daha geniş bir çalışmada istatistiksel anlamlılığa ulaşılabileceğini savunmuşlardır. TYPHOON araştırmacıları ise diğer çalışmanın gücünün yetersiz olduğunu ve daha düşük riskli hastalardan oluştuğunu tekrarlamakla birlikte daha az güçlü bir İKS kullanıldığını da eklemişlerdir.

Akut Myokard İnfarktüsünde İlaç Kaplı Stent Sonrasında Antitrombotik Ajanların Kullanımı: İlaç kaplı stentler günümüz pratiğinde PKG prosedürlerine hızla girmiş olmalarına rağmen, önemli kısıtlılıkları da söz konusudur. Stent trombozu İKS'lerde halen %1-2 oranında izlenmektedir ve çok ciddi kardiyak istenmeyen olaylarla sonuçlanmaktadır^{17,18}. Daha önceki çalışmalarda, elektif İKS sonrası thienopiridin erken kesilmesinin stent trombozu için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir^{19,20}. Stent trombozu riski ilaçsız stent implantasyonundan 2-4 hafta sonra hızla azalmakta iken, İKS implantasyonundan sonra gecikmiş endotelial iyileşmeye bağlı olarak riskli dönem oldukça uzamaktadır^{17,21,22}. Bu nedenle güncel tedavi kılavuzları sürekli aspirin kullanımına ilave olarak SKS sonrası en az 3 ay, PKS sonrası en az 6 ay thienopiridin kullanılmasını önermektedir^{23,24}.

İlaç kaplı stentler ve stent trombozu ile ilgili veriler elektif PKG sonrası raporlarda bildirilmiş ve bu çalışmalarda akut miyokard infarktüsü hastalar dışarıda tutulmuştur. Akut miyokard infarktüsünde İKS kullanımı sonrası thienopiridin tedavisi ile ilgili ilk veriler PREMIER (Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery) kayıtlarından gelmiştir²⁵. On dokuz merkezde İKS takılan 500 STEMI hastası prospektif olarak takip edilip, 30

gün sonra thienopiridin kesilmesinin sıklığı ve prediktörleri araştırılmıştır. Daha sonra takip eden 11 ayda thienopiridin tedavisini kesen ve devam edenler arasında mortalite ve kardiyak hospitalizasyon karşılaştırılmıştır. Hastaların %13.6'sının 30 gün içinde thienopiridin kestigi izlenmiştir. Bu grubun daha yaşlı, eğitim düzeyleri daha düşük, daha az oranda evli, daha fazla eski kardiyovasküler hastalığa sahip ve maliyeti nedeni ile sağlık bakımlarından daha fazla kaçınan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Ayrıca bu hastalar taburculuklarında tedavileri ile ilgili daha az bilgilendirilmişlerdir. Tedaviyi kesen hastalarda takip eden 11 ayda önemli miktarda daha fazla ölüm (%7.5'e karşı %0.7, $p<0.0001$, risk oranı =9.0, %95 CI 1.3-60.6) ve daha fazla tekrar hospitalizasyon (%23'e karşı %14, $p=0.08$) saptanmıştır. Sonuçta İKS takılan akut miyokard infarktüsü her 7 hastadan 1'i 30 günden daha fazla süreli thienopiridin tedavisi kullanmamaktadır ve bu durum takip eden dönemde önemli derecede mortalite artışı ile birlikte.

Stent tromboz oranları TYPHOON çalışmasında SKS ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur (%3.4'e karşı %3.6, $p=1.0$), ancak bu oranlar daha önce bildirilen çalışmalardan daha yüksektir. Araştırmacılar bu farkın stent trombozunun tanımlanmasındaki farklılıklardan kaynaklanacağını düşünmüşlerdir¹⁴. Aynı tanımlamaları kullanan, ancak yalnız elektif vakaları içeren SKS çalışmalarında bu rakamlar daha düşük bulunmuştur (%0-1.1)^{6,26,28}. PASSION çalışmasında stent trombozu %1 olarak saptanmıştır, ancak bu çalışmada stent trombozu tanımlamasında sadece anjiyografik olarak tromboz dökümantasyonu kabul edilmişken TYPHOON çalışmasında ölüm ve reinfarktüs de stent trombozu kapsamına alınmıştır^{13,14}. STRATEGY çalışmasında stent trombozu SKS kolunda %0 iken ilaçsız stent kolunda %3 olarak saptanmıştır¹². Akut miyokard infarktüsünde ilaçsız stentlerin kullanıldığı çalışmalarda 1 aylık stent trombozu oranları %0.9-4.3 olarak bildirilmiştir²⁹⁻³³.

SONUÇ

Mevcut çalışmalar primer PKG'lerde İKS kullanımının güvenilir olduğunu ve muhtemelen tekrar revaskülarizasyon gereksinimini azalttığını düşündürmektedir. Ancak primer PKG uygulanan bütün hastalara rutin İKS kullanımı mevcut bilgilerle henüz önerilemez. Elektif girişimlerde İKS seçimi ile ilgili kriterler (diabetik hasta, uzun lezyon, küçük damar gibi) daha iyi belirlenmiş olmakla birlikte primer girişim için aynı kriterler henüz söylenemez.

TYPHOON çalışmasında hastalar dikkatle seçilmiştir ve çalışma popülasyonu taranan popülasyonun sadece %35'ini oluşturmaktadır. Çalışma protokolüne dayalı olan bu seçicilik 1 yıllık ölüm ve reinfarktüs oranlarının düşük olmasını açıklayabilir. PASSION çalışmasında seçme kriterleri daha az kısıtlılık içermesine rağmen tarama popülasyonunun %60'ı çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki çalışmada da hastalar koroner anjiyografileri yapıldıktan sonra ve stent için iyi adaylar seçilerek çalışmaya dahil edilmişlerdir. Koroner anjiyogramları görülmeden randomizasyonu yapılan primer PKG çalışmalarında olay sıklıkları daha yüksektir. Bu nedenlerle akut miyokard infarktüsü durumunda İKS kullanımı için daha az seçilmiş popülasyonları içeren ve koroner anjiyografi öncesi randomizasyonu yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca önemli ekonomik maliyeti, uzun süreli thienopiridin tedavisi gereksinimi ve özellikle thienopiridinlerin erken kesilmesine bağlı görülen geç stent tromboz riski nedeni ile İKS'lerin rutin kullanımını önermek için daha sıkı klinik sonuçlanım noktaları olan, daha uzun süreli takipleri içeren ve daha geniş çaplı çalışmaların sonuçlarını beklememiz gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL, ve ark. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
2. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
3. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, ve ark. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:253-62.
4. Zhu MM, Feit A, Chadow H, ve ark. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001;88:297-301.
5. Grines CL, Cox DA, Stone GW, ve ark. Coronary angioplasty with or without stent implantation or acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
6. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, ve ark. A randomized comparison of a sirolimus-eluting

- stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
7. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, ve ark. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
 8. Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, ve ark. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2093-99.
 9. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, ve ark. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:704-708.
 10. Hofma S H, Ong A T L, Aoki J, ve ark. One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. *Heart* 2005;91:1176-80.
 11. Newell MC, Henry CR, Sigakis CJ, ve ark. Comparison of safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;97:1299-302.
 12. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, ve ark. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293: 2109-17.
 13. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, ve ark. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105-13.
 14. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093-104.
 15. Van de Werf F. Drug-eluting stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1169-70.
 16. Jneid H, Maree AO, Palacios IF. Drug-Eluting Stents in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2006; 355:2483-86.
 17. Eisenberg MJ. Drug-eluting stents: some bare facts. *Lancet*. 2004;364:1466-67.
 18. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, ve ark. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967-71.
 19. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, ve ark. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
 20. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, ve ark. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004;109: 1930-32.
 21. Berger PB, Mahaffey KW, Meier SJ, ve ark. Safety and efficacy of only 2 weeks of ticlopidine therapy in patients at increased risk of coronary stent thrombosis: results from the Antiplatelet Therapy alone versus Lovenox plus Antiplatelet Therapy in patients at increased risk of Stent Thrombosis (ATLAST) trial. *Am Heart J*. 2002;143:841-46.
 22. McFadden EP, Stabile E, Regar E, ve ark. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
 23. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, ve ark. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82-e92.
 24. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, ve ark. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 3;47:e1-121.
 25. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, ve ark. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement Results From the PREMIER Registry. *Circulation*. 2006; 113:2803-809.
 26. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, ve ark. Sirolimus-eluting stents versus Standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349: 1315-23.
 27. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, ve ark. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362: 1093-99.

28. Morice MC, Colombo A, Meier B, ve ark. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:895-904.
29. Stone GW, Grines CL, Cox DA, ve ark. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346: 957-66.
30. Maillard L, Hamon M, Khalife K, ve ark. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1729-36.
31. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, ve ark. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1234-39.
32. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, ve ark. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998;81:1286-91.
33. Saito S, Hosokawa G, Tanaka S, ve ark. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;48:262-68.

