

Artigo Original

Resultados iniciais e tardios de pacientes tratados com stent híbrido eluidor de sirolimus ou stent eluidor de everolimus

Cristiano de Oliveira Cardoso*, Clacir Staudt, Aldo Fernando Somavilla Duarte, La Hore Correa Rodrigues, Cristiane Cauduro Lima, Vasco Morosini Miller

CINECORS Cardiologia LTDA., Centro de Cardiologia do Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre, RS, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 30 de janeiro de 2015

Aceito em 2 de abril de 2015

Palavras-chave:

Intervenção coronária percutânea

Stents farmacológicos

Trombose coronária

RESUMO

Introdução: O stent Orsiro é um stent híbrido que possui revestimentos passivo (carbeto de silício amorfo) e ativo (ácido poli-L-lático, PLLA). O primeiro encapsula as hastes do stent, promovendo menor inflamação local, e o segundo libera o sirolimus por meio de matriz biodegradável. Nosso objetivo foi comparar os resultados das intervenções coronárias percutâneas (ICP) dos stents Orsiro e Xience® V (eluidor de everolimus) na prática clínica diária.

Métodos: Estudo observacional em que os pacientes foram alocados em dois grupos: os que receberam exclusivamente um ou mais stents Orsiro e os que receberam exclusivamente stents Xience® V. Desfechos iniciais e tardios foram prospectivamente coletados.

Resultados: Entre setembro de 2012 e março de 2014, incluímos 92 e 108 pacientes tratados com stent Orsiro e Xience® V, respectivamente. Características clínicas, angiográficas e do procedimento foram, em sua maioria, semelhantes entre os grupos. As taxas de sucesso do procedimento (98,9% vs. 95,4%; $p = 0,22$), mortalidade (1,1% vs. 0%; $p = 0,40$) e trombose do stent (0% vs. 0,9%; $p = 0,30$) hospitalares não diferiram entre os grupos. O tempo de seguimento foi de 434 ± 111 e 477 ± 66 dias ($p = 0,23$), respectivamente, não sendo observadas diferenças na mortalidade (0,9% vs. 0%; $p = 0,30$), trombose do stent (0% vs. 0,9%; $p = 0,30$) e nem na necessidade de revascularização da lesão alvo (0% vs. 0,9%; $p = 0,30$).

Conclusões: Os stents Orsiro e Xience® V apresentaram desempenho semelhante, com baixas taxas de eventos clínicos e angiográficos iniciais e tardios.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Early and late outcomes of patients treated with hybrid sirolimus-eluting stent or everolimus-eluting stent

ABSTRACT

Keywords:

Percutaneous coronary intervention

Drug-eluting stents

Coronary thrombosis

Background: The Orsiro is a hybrid stent which has passive (amorphous silicon carbide) and active (poly-L-lactic acid, PLLA) coatings. The first layer encapsulates the stent struts, promoting lower local inflammation, whereas the second layer releases sirolimus through a biodegradable matrix. This study's aim was to compare the results of percutaneous coronary interventions (PCI) with Orsiro and Xience™ V stents (everolimus-eluting stent) in daily clinical practice.

Methods: Observational study in which patients were divided into two groups: those who received only one or more Orsiro stents, and those who received only Xience™ V stents. Early and late outcomes were prospectively collected.

Results: Between September 2012 and March 2014, this study included 92 and 108 patients treated with Orsiro and Xience™ V stents, respectively. Clinical, angiographic, and procedure characteristics were mostly similar between groups. Rates of procedure success (98.9% vs. 95.4%; $p = 0.22$), in-hospital mortality (1.1% vs. 0%; $p = 0.40$) and stent thrombosis (0% vs. 0.9%, $p = 0.30$) did not differ between groups. Time of follow-up was 434 ± 111 and 477 ± 66 days ($p = 0.23$), respectively, and differences in mortality (0.9% vs. 0%, $p = 0.30$), stent thrombosis (0% vs. 0.9%; $p = 0.30$), or need for repeat revascularization of the target lesion (0% vs. 0.9%; $p = 0.30$) were not observed.

Conclusions: Orsiro and Xience™ V stents showed similar performance, with low rates of early and late clinical and angiographic events.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência: CINECORS Cardiologia LTDA., Avenida Ipiranga, 1.801, 8º andar, Azenha, CEP: 90160-092, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: cristiano@cinecors.com.br (C.O. Cardoso).

A revisão por pares é da responsabilidade Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

Introdução

O uso dos stents farmacológicos (SF) representou um grande avanço na cardiologia intervencionista atual, pois reduziu significativamente as taxas de reestenose¹ e a necessidade de nova revascularização.² No entanto, alguns pontos específicos, como trombose tardia³ e reação inflamatória local,^{4,5} têm promovido avanços no desenvolvimento das próteses, para permitir um melhor desempenho do stent associado à maior segurança dos pacientes.

Os SF são compostos por uma plataforma, polímero e o fármaco antiproliferativo.⁶ A bioengenharia de materiais tem aprimorado os componentes dos stents, passando por modificações nos polímeros e utilização de diversos antiproliferativos. Atualmente, está disponível para uso clínico o stent Orsiro (Biotronik AG, Bülach, Suíça), um stent híbrido eluidor de sirolimus, mas seu desempenho em nosso meio é pouco conhecido.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os resultados iniciais e tardios de pacientes da prática clínica submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) com os stents Orsiro e compará-los ao stent Xience® V (Abbott Vascular, Santa Clara, EUA).

Métodos

Delineamento

Estudo observacional com coleta de dados prospectiva.

Seleção da amostra

Foram avaliados pacientes submetidos à ICP para tratamento de cardiopatia isquêmica no serviço CINECORS do Centro de Cardiologia do Hospital Ernesto Dornelles, em Porto Alegre (RS). Variáveis relacionadas aos fatores de risco para doença cardiovascular, indicação do procedimento, detalhes técnicos da intervenção, complicações, seguimento hospitalar e tardio foram prospectivamente registradas em um formulário específico e digitadas em um banco de dados dedicado. Para efeito de comparação, os pacientes foram alocados em dois grupos: pacientes que receberam exclusivamente stents Orsiro e pacientes que receberam exclusivamente stents Xience® V. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado.

Intervenção coronária percutânea

As ICPs foram realizadas de acordo com as técnicas habituais e conforme orientações das diretrizes vigentes,⁷ pela via femoral ou radial. A avaliação da lesão foi realizada por análise angiográfica quantitativa, após administração de nitrato intracoronário. As lesões foram classificadas de acordo com a definição do American College of Cardiology/American Heart Association (A, B1, B2 e C).⁸ Pré e pós-dilatação foram utilizadas a critério do operador. Todos os pacientes receberam heparina não fracionada no início do procedimento (70 a 100 U/kg), sendo doses adicionais administradas, se necessário, para manter um tempo de coagulação ativado (TCA) entre 250 e 350 segundos. Dupla terapia antiplaquetária foi utilizada em todos os pacientes, com a administração de ácido acetilsalicílico, 75 a 200 mg ao dia, associado a um inibidor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor).

Descrição do stent ORSIRO

O stent Orsiro (Registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA 80224390190) apresenta como plataforma o stent PRO-Kinetic Energy (composição de cromo e cobalto L605 com hastes de 60 µm em espessura). É considerado híbrido, pois possui dois revestimentos:

um passivo (PROBIO – revestimento amorfo de carbeto de silício) e outro ativo (BIOLute – ácido poli-L-lático, PLLA). O revestimento passivo PROBIO encapsula as hastes do stent e reduz a interação entre o metal e o tecido ao seu redor. Consequentemente, promove menor inflamação local. O revestimento ativo BIOLute contém um polímero biocompatível, que libera o fármaco sirolimus por meio de uma matriz biodegradável entre 12 e 14 semanas. O polímero BIOLute é degradado lentamente em gás carbônico e água. Após a completa degradação do polímero, apenas o stent PRO-Kinetic Energy permanece (fig. 1).



Figura 1. Stent Orsiro®.

Seguimento clínico e desfechos

Os pacientes foram acompanhados clinicamente durante o período hospitalar e, posteriormente, por meio de consulta clínica, revisão de prontuário e/ou contato telefônico. Foram definidos como desfechos hospitalares para análise a taxa de sucesso do procedimento (implante do stent com lesão residual <10% e fluxo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* – TIMI 3 ao final do procedimento), mortalidade hospitalar, trombose de stent, sangramento avaliado pelos critérios do estudo GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*), desenvolvimento de nefropatia induzida pelo contraste (aumento de 50% da creatinina acima dos valores basais) ou necessidade de diálise. Para seguimento tardio, foram avaliados como desfechos: mortalidade, trombose de stent e revascularização da lesão alvo guiada por sintomas.

Análise estatística

As variáveis são apresentadas em porcentual, média $\pm$ desvio padrão (DP). Para comparação entre os grupos, foram utilizados o teste qui quadrado ou o teste *t* de Student quando comparadas variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. O teste de Mann-Whitney foi utilizado em casos de variáveis com distribuição não normal. Um valor de *p* bicaudal < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todos os dados foram analisados com o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 18.0 (SPSS, Chicago, EUA).

Resultados

Entre setembro de 2012 e março de 2014, foram realizadas 367 ICPs em nosso serviço. Aplicados os critérios de inclusão, fizeram

parte do estudo 92 e 108 pacientes tratados exclusivamente com stent Orsiro e Xience® V, respectivamente. Conforme demonstrado na tabela 1, verifica-se que ambos os grupos não mostraram diferenças para fatores de risco para doença cardiovascular, medicações em uso e indicação clínica do procedimento.

Foram tratadas, respectivamente, 95 e 114 lesões nos pacientes que usaram stents Orsiro e Xience® V. O diâmetro do vaso ($3,0 \pm 0,2$ mm vs. $3,0 \pm 0,3$ mm; $p = 0,51$) e o comprimento médio das lesões ($18,0 \pm 6$ mm vs. $20,0 \pm 7$ mm; $p = 0,08$) foram equivalentes em ambos os grupos. Os números de stents Orsiro e Xience® V por paciente foram de $1,3 \pm 0,56$ e $1,4 \pm 0,55$ ($p = 0,60$), respectivamente. Foram tratados com sucesso, 91 e 103 pacientes nos grupos Orsiro e Xience® V (98,9% vs. 95,4%; $p = 0,22$). Na tabela 2, são descritas as principais características angiográficas e do procedimento.

No seguimento hospitalar, não foram observadas diferenças entre os grupos, no que se referiu a mortalidade, desenvolvimento de trombose de stent, sangramento ou nefropatia por contraste (tabela 3). Um paciente foi a óbito no grupo Orsiro por choque cardiogênico durante infarto agudo do miocárdio. O único caso de trombose aguda ocorreu com um stent Xience® V, tendo como causa a subexpansão da prótese. Houve uma leve tendência a maior necessidade de diálise no grupo Orsiro, embora esse achado não tenha causa direta relacionada ao tipo de stent utilizado.

O seguimento tardio ocorreu em todos os 92 (100%) pacientes do grupo Orsiro e em 104 (96,2%) do grupo Xience®. O tempo médio de seguimento foi de 434 ± 111 e 477 ± 66 dias, respectivamente ($p = 0,23$). No grupo Orsiro, foi observada uma morte (0,9%) por complicações relacionadas à cirrose aos 177 dias de seguimento. No grupo Xience®, no 90º dia pós-implante do stent, ocorreu um caso de trombose tardia de stent (0,9%) por suspensão indevida da terapia antiplaquetária dupla. Um caso de revascularização da lesão alvo (0,9%), correspondente a paciente submetido ao implante de dois stents com a técnica de *mini-crush*) também foi verificado com 232 dias de seguimento.

Discussão

Nosso estudo demonstrou que o novo stent híbrido eluidor de sirolimus Orsiro apresentou excelente resultado imediato e benefício sustentado no seguimento tardio quando comparado ao stent Xience® V, eluidor de everolimus.

O estudo BIOFLOW-I⁹ avaliou os primeiros casos tratados com o stent Orsiro na prática clínica, onde 30 pacientes foram tratados com o stent eluidor de sirolimus e polímero biodegradável. À semelhança de nosso estudo, não ocorreu nenhum caso de trombose tardia. No BIOFLOW-I, entretanto, o seguimento angiográfico com ultrassom intravascular era parte do protocolo. Por essa característica, uma melhor avaliação do dispositivo pôde ser feita. Não ocorreram casos de reestenose binária. No entanto, a baixa complexidade dos procedimentos favoreceu os excelentes resultados imediatos e tardios em ambos os estudos.

A evolução clínica intra-hospitalar equivaleu-se nos dois grupos do nosso estudo. O único caso de trombose no grupo Xience V deveu-se a um stent subexpandido. É consenso que casos de trombose dentro dos primeiros dias geralmente devem-se à técnica de implante.¹⁰ No grupo Orsiro, o caso de morte foi explicado pela evolução de choque cardiogênico. Ocorreu uma maior taxa de nefropatia de contraste com necessidade de diálise no grupo do stent eluidor de sirolimus. Embora esse achado não esteja relacionado ao tipo de stent, a maior prevalência de diabetes em uso de insulina nesse grupo pode justificar o ocorrido.

O seguimento tardio foi favorável tanto com o uso de stent Orsiro quanto do Xience®. A mortalidade no grupo Orsiro não se deveu à causa cardiovascular. Os dois eventos relacionados à lesão alvo no grupo Xience® (uma trombose tardia e uma reestenose) foram justificados por má aderência à dupla terapia antiplaquetária e intervenção complexa com dois stents. Nosso estudo chama a atenção pela baixa taxa de eventos clínicos. Nos estudos BIOFLOW I e II,¹¹ as taxas de revascularização da lesão alvo foram ao

Tabela 1

Características clínicas

Variável	Stent Orsiro (n = 92)	Stent Xience® V (n = 108)	Valor de p
Idade, anos	66,4 ± 9,8	65,6 ± 10,3	0,59
Sexo masculino, n (%)	58 (63)	70 (64,8)	0,88
Peso, kg	75,1 ± 14	78,7 ± 18	0,11
Altura, cm	166,0 ± 8,8	168,8 ± 9,3	0,81
Raça branca, n (%)	82 (89,1)	100 (92,6)	0,46
Tabagismo ativo, n (%)	16 (17,4)	16 (14,8)	0,38
Hipertensão arterial, n (%)	84 (91,3)	97 (89,8)	0,81
Diabetes melito, n (%)	44 (47,8)	48 (52,2)	0,43
Dislipidemia, n (%)	53 (57,6)	59 (54,6)	0,39
História familiar de DAC, n (%)	9 (9,8)	9 (8,3)	0,45
ICP prévia, n (%)	32 (34,8)	48 (44,4)	0,10
CRM prévia, n (%)	14 (15,2)	15 (13,9)	0,84
IAM prévio, n (%)	15 (16,3)	20 (18,5)	0,71
AVC prévio, n (%)	5 (5,4)	4 (3,7)	0,73
Quadro clínico, n (%)			0,45
Angina estável	73 (79,3)	83 (76,9)	
SCA sem supra ST	17 (18,5)	19 (17,6)	
SCA com supra ST	2 (5,4)	6 (5,6)	
Medicações em uso, n (%)			
Ácido acetilsalicílico	90 (97,8)	108 (100)	0,21
Inibidores da P2Y12			0,55
Clopidogrel	88 (95,7)	100 (92,6)	
Prasugrel/ ticagrelor	4 (4,3)	8 (7,4)	
Betabloqueador	67 (72,8)	81 (75)	0,74
IECA	34 (37)	27 (25)	0,09
Diurético	14 (15,2)	14 (13)	0,68
BRA	16 (17,4)	27 (25)	0,22
Nitrito	22 (23,9)	19 (17,6)	0,29
Antagonista de cálcio	3 (3,3)	6 (5,6)	0,51
Estatinas	56 (60,9)	72 (66,7)	0,46
Antidiabético oral	20 (21,7)	34 (31,5)	0,15
Insulina	24 (26,1)	16 (14,8)	0,05

DAC: doença arterial coronariana; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; SCA: síndrome coronariana aguda; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina II.

Tabela 2

Características angiográficas e dos procedimentos

Variável	Stent Orsiro (n = 92)	Stent Xience® V (n = 108)	Valor de p
Via de acesso, n (%)			0,50
Radial	37 (40,2)	35 (32,4)	
Femoral	54 (58,7)	72 (66,7)	
Braquial	1 (1,1)	1 (0,9)	
Tipo intervenção, n (%)			0,25
Uniarterial	80 (87)	87 (80,6)	
Multiarterial	12 (13)	21 (19,4)	
Vaso culpado, n (%)			0,95
Descendente anterior	41 (43,2)	49 (43,0)	
Coronária direita	27 (28,4)	31 (27,2)	
Circunflexa	16 (16,8)	21 (18,4)	
Tronco de coronária esquerda	3 (3,2)	3 (2,6)	
Ramos secundários	6 (6,3)	6 (5,3)	
Enxerto de safena	2 (2,1)	3 (2,6)	
Enxerto de mamária	0	1 (0,9)	
Lesão em bifurcação, n (%)	16 (17,4)	16 (14,8)	0,70
Oclusão crônica, n (%)	3 (3,3)	6 (5,6)	0,51
Lesão calcificada, n (%)	42 (45,7)	45 (41,7)	0,66
Tipo lesão, n (%)			0,30
A	0	3 (2,7)	
B1	15 (15,9)	13 (11,4)	
B2	28 (29,4)	30 (26,3)	
C	52 (54,7)	68 (59,6)	
Escore SYNTAX	10,6 ± 7,5	11,0 ± 7,7	0,74
Diâmetro da estenose pré, %	90,5 ± 8,1	90,3 ± 8,1	0,85
Diâmetro da estenose pós, %	1,0 ± 2,5	3,7 ± 13,8	0,30
Pré-dilatação, n (%)	87 (94,6)	98 (90,7)	0,42
Pós-dilatação, n (%)	61 (66,3)	85 (78,7)	0,05
Diâmetro do stent, mm	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,4	0,03
Comprimento do stent, mm	18,5 ± 6,4	25,0 ± 8,5	< 0,001
Pressão de liberação do stent (atm)	16,1 ± 3,1	16,3 ± 3,6	0,63

Tabela 3

Complicações hospitalares

Variável	Stent Orsiro (n = 92)	Stent Xience® V (n = 108)	Valor de p
Mortalidade, n (%)	1 (1,1)	0	0,40
Trombose de stent, n (%)	0	1 (0,9)	0,30
Sangramento GUSTO, n (%)			0,48
Leve	91 (98,9)	105 (97,2)	
Moderado	1 (1,1)	2 (1,9)	
Grave	0	1 (0,9)	
Nefropatia induzida por contraste, n (%)	9 (9,8)	13 (12)	0,60
Díálise hospitalar, n (%)	2 (2,2)	0	0,09

GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries study.

redor de 6,7% e 2,7%, respectivamente. Entretanto, os pacientes incluídos apresentavam uma baixa taxa de intervenções complexas (87% de ICP de vaso único), vasos de calibre de 3 mm e comprimento da lesão ao redor de 20 mm. Adicionalmente, o escore SYNTAX médio de 10 é consistente com intervenções de baixa complexidade. Com essas características, explica-se a ausência de reestenose clínica em nossos pacientes.

Nosso estudo apresenta as seguintes limitações: trata-se de uma pesquisa realizada em centro único com número limitado de pacientes; os pacientes foram acompanhados apenas clinicamente. Logo, qualquer comentário referente ao desempenho angiográfico dos stents não pode ser efetuado. No entanto, nossos dados refletem os dados de mundo real, em que pacientes são encaminhados à angiografia quando da presença de sintomas.

Conclusões

Nesse estudo da prática clínica, ambos os stents Orsiro (eluidor de sirolimus) e Xience® V (eluidor de everolimus) apresentaram desem-

penho semelhante, com baixas taxas de eventos clínicos nos seguimentos inicial e tardio.

Fonte de financiamento

Não há.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368(3):254-65.
2. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.

3. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.
4. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
5. Koppa T, Joner M, Bayer G, Steigerwald K, Diener T, Wittchow E. Histopathological comparison of biodegradable polymer and permanent polymer based sirolimus eluting stents in a porcine model of coronary stent implantation. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1161-71.
6. Ako J, Bonneau HN, Honda Y, Fitzgerald PJ. Design criteria for the ideal drug-eluting stent. *Am J Cardiol*. 2007;100(8B):3M-9M.
7. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
8. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):529-45.
9. Hamon M, Niculescu R, Deleanu D, Dorobantu M, Weissman NJ, Waksman R. Clinical and angiographic experience with a third-generation drug-eluting Orsiro stent in the treatment of single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I): a prospective, first-in-man study. *EuroIntervention*. 2013;8(9):1006-11.
10. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
11. Windecker S, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Witzembichler B, Slagboom T, et al. Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):e001441.
12. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-82.