European Heart Journal (2012) **33**, 2569–2619
doi:10.1093/eurheartj/ehs215

CME

Препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за лечение на пациенти с остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

Работна група за лечение на острия миокарден инфаркт с ST-елевация на Европейското дружество по кардиология (ESC).

Автори/Членове на работната група: Ph. Gabriel Steg (Председател) (Франция)*, Stefan K. James (Председател) (Швеция)*, Dan Atar (Норвегия), Luigi P. Badano (Италия), Carina Blömstrom-Lundqvist (Швеция), Michael A. Borger (Германия), Carlo Di Mario (Обединено кралство), Kenneth Dickstein (Норвегия), Gregory Ducrocq (Франция), Francisco Fernandez-Aviles (Испания), Anthony H. Gershlick (Обединено кралство), Pantaleo Giannuzzi (Италия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Kurt Huber (Австрия), Peter Juni (Швейцария), Adnan Kastrati (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Mattie J. Lenzen (Холандия), Kenneth W. Mahaffey (САЩ), Marco Valgimigli (Италия), Arnoud van ’t Hof (Холандия), Petr Widimsky (Чешка република), Doron Zahger (Израел).

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Актавис ЕАД.

Комитет за клинични препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC: Jeroen J. Bax (Председател) (Холандия), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Ceconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Robert Fagard (Белгия), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израел), Arno Hoes (Холандия), Paulus Kirchhof (Германия, Обединено кралство), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Cyril Moulin (Франция), Bogdan A. Popescu (Румъния), Željko Reiner (Хърватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Полша), Adam Torbicki (Полша), Alec Vahanian (Франция), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенти: David Hasdai (Координатор на прегледа към CPG) (Израел), Felicity Astin (Обединено кралство), Karin Åström-Olsson (Швеция), Andrzej Budaj (Полша), Peter Clemmensen (Дания), Jean-Philippe Collet (Франция), Keith A. Fox (Обединено кралство), Ahmet Fuat (Обединено кралство), Olivija Gustiene (Литва), Christian W. Hamm (Германия), Petr Kala (Чешка република), Patrizio Lancellotti (Белгия), Aldo Pietro Maggioni (Италия), Béla Merkely (Унгария), Franz-Josef Neumann (Германия), Massimo F. Piepoli (Италия), Frans Van de Werf (Белгия), Freek Verheugt (Холандия), Lars Wallentin (Швеция).

Редактор: Доц. д-р Иво Петров – Началник Клиника по кардиология и ангиология; Национален консултант по Инвазивна кардиология; Председател на Дружество на кардиолозите в България и Председател на Българско дружество по ендоваскуларна терапия.

* Автори за кореспонденция: Ph. Gabriel Steg (Председател), AP-HP, Hôpital Bichat / Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris-Cité/INSERM U-698, Paris, France. Tel: +33 1 40 25 86 68, Fax: +33 1 40 25 88 65, Email: gabriel.steg@bch.aphp.fr

† Други подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:
Дружества: European Association of Echocardiography (EAE), European Association for Cardiovascular Prevention (EACPR), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA)
Работни групи: Acute Cardiac care, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis
Съвети: Cardiovascular Imaging, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Surgery

Съдържанието на тези указания на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) е публикувано само за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от препоръките на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) не може да бъде превеждана или размножавана под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи при изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и на страната, упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

Stefan K. James (Председател), Department of Medical Sciences / Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University and Department of Cardiology Uppsala University Hospital, 75185 Uppsala, Sweden. Tel: +46 705 944 404, Fax: +46 18 506 638, Email: Stefan.james@ucr.uu.se

Отказ от право на отговорност. Препоръките на ESC представят становищата на ESC, постигнати след внимателно обмисляне на доказателствата, налични към момента на написването. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка. Препоръките, обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи за обстоятелствата при конкретните пациенти, при консултиране със съответния пациент или, когато е подходящо и необходимо, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.
© Европейско дружество по кардиология 2012. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com

Формулярите, съдържащи данни за авторите и рецензентите са налични на уебсайта на ESC: www.escardio.org/guidelines

Ключови думи Препоръки • Остър миокарден инфаркт • Елевация на ST-сегмента • Остри коронарни синдроми • Исхемична болест на сърцето • Реперфузионна терапия • Първична коронарна перкутанна интервенция • Антитромбозна терапия • Вторична превенция

Публикувано онлайн преди печат на 24 август 2012 г.

Съдържание

Съкращения и акроними ... 02
1. Предисловие ... 04
2. Увод ... 05
2.1. Дефиниция на острия миокарден инфаркт ... 05
2.2. Епидемиология на миокардния инфаркт с ST-елевация ... 05
3. Спешни мерки ... 06
3.1. Начална диагноза ... 06
3.2. Овладяване на болката, задуха и безпокойството ... 08
3.3. Сърдечен арест ... 08
3.4. Логистика на доболничната помощ ... 09
3.4.1. Времена (закъснения) ... 09
3.4.2. Системи за спешна медицинска помощ ... 10
3.4.3. Мрежи ... 11
3.4.4. Общопрактикуващи лекари ... 11
3.4.5. Приемни процедури ... 11
3.4.6. Логистика ... 12
3.5. Реперфузионна терапия ... 12
3.5.1. Възстановяване на коронарния кръвоток и миокардна реперфузия ... 12
3.5.2. Избор на реперфузионна стратегия ... 13
3.5.3. Първична перкутанна коронарна интервенция ... 15
3.5.4. Фибринолиза и последващи интервенции ... 19
3.5.5 Коронарна байпас-хирургия (аорто-коронарен байпас, АКБ, CABG) и многоклонова коронарна реваскуларизация ... 24
3.5.6. Пациенти без реперфузия ... 24
3.6. Лечение на хипергликемията в острата фаза на миокарден инфаркт с ST-елевация ... 26
4. Лечение в болничната фаза и при изписването ... 27
4.1. Интензивно коронарно отделение – логистика и мониториране ... 27
4.1.1. Интензивно коронарно отделение ... 27
4.1.2. Мониториране ... 27
4.1.3. Двигателна рехабилитация ... 27
4.1.4. Продължителност на престоя ... 28
4.2. Оценка на риска и образна диагностика ... 28
4.2.1. Показания и срокове ... 28
4.3. Оценка на миокардния виталитет ... 29
4.4. Дългосрочно лечение на миокардния инфаркт с ST-елевация ... 29
4.4.1. Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори ... 29
4.4.2. Антитромбозна терапия ... 31
4.4.3. Бета-блокери ... 32
4.4.4. Липидопонижаваща терапия ... 32
4.4.5. Нитрати ... 32
4.4.6. Калциеви антагонисти ... 32
4.4.7. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин-рецепторни блокери ... 32
4.4.8. Антагонисти на алдостерона ... 34
4.4.9. Магнезий, глюкоза – инсулин – калий, лидокаин ... 34
5. Усложнения на миокардния инфаркт с елевация на ST-сегмента ... 34
5.1. Хемодинамични нарушения ... 34
5.1.1. Сърдечна недостатъчност ... 34
5.1.2. Лечение на сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт с ST-елевация (таблица 23) ... 36
5.1.3. Аритмии и проводни нарушения в острата фаза ... 38
5.2. Сърдечни усложнения ... 41
5.2.1. Митрална регургитация ... 42
5.2.2. Сърдечна руптура ... 42
5.2.3. Руптура на междукамерната преграда ... 42
5.2.4. Деснокамерен инфаркт ... 42
5.2.5. Перикардит ... 42
5.2.6. Левокамерна аневризма ... 42
5.2.7. Левокамерен тромб ... 42
6. Празнини в доказателствата и сфери на бъдещи проучвания ... 43

Съкращения и акроними

ACE	angiotensin-converting enzyme
ACS	acute coronary syndrome
ADP	adenosine diphosphate
AF	atrial fibrillation
AMI	acute myocardial infarction
AV	atrioventricular
AIDA-4	Abciximab Intracoronary vs. intravenously Drug Application
APACHE II	Acute Physiology Aand Chronic health Evaluation II
ATOL	Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and inTravenous enOxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-upAcute Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty and Intravenous Enoxaparin or Unfractionated heparin to Lower Ischemic and Bleeding Events at Short- and Long-term Follow-up
aPTT	activated partial thromboplastin time
ARB	angiotensin receptor blocker
ASSENT 3	ASssessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3

ATLAS ACS (etc.)	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis In Myocardial Infarction 51
b.i.d.	bis in die (twice daily)
BMI	body mass index
BMS	bare-metal stent
BNP	B-type natriuretic peptide
BRAVE-3	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3
CAD	coronary artery disease
CAPITAL-AMI	Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention vs. Thrombolytics ALlone in Acute Myocardial Infarction
CHA2DS2-VASc	Cardiac failure, hypertension, Age ≥75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled] – VASascular disease, Age 65–74 and Sex category [Female])
CHADS2	Cardiac failure, hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)
CK-MB	creatine kinase myocardial band
CLARITY-TIMI 28	CLlopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy–Thrombolysis Iin Myocardial Infarction 28
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CPG	Committee for Practice Guidelines
CRISP AMI	Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction
CRT	cardiac resynchronization therapy
CVLPRIT	Complete Versus Lesion-only PRIimary PCI Trial
CT	computed tomography
DAPT	dual antiplatelet therapy
DES	drug-eluting stent
DIGAMI	Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
ECG	electrocardiogram
EMS	emergency medical system
EPHESUS	Eplerenone Post-AMI heart failure Efficacy and SUrvival Study
ESC	European Society of Cardiology
ExTRACT-TIMI 25	Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for ACute myocardial infarction Treatment—Thrombolysis In Myocardial Infarction 25
FINESSE	Facilitated INtervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events
FMC	first medical contact
GP	glycoprotein
GRACIA	GRupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries
HbA1c	haemoglobin A1c
HORIZONS–AMI	Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction
i.c.	intracoronary
i.v.	intravenous
IABP	intra-aortic balloon pump
INFUSE–AMI	Intracoronary abciximab iNFUsion and aspiration thrombectomy for anterior ST-segment ElevAtion Myocardial Infarction
IRA	infarct-related artery
ISIS-2	Second International Study of Infarct Survival
Lab	catheterization laboratory
LBBB	left bundle branch block
LDL	low-density lipoprotein
LV	left ventricular
LVAD	left ventricular assist device
NORDISTEMI	NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction
NRMI	National Registry of Myocardial Infarction
NSTE-ACS	non-ST-segment elevation acute coronary syndromes
OASIS	Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS
OAT	Occluded Artery Trial
ON-TIME 2	ONgoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation
OPTIMAAL	OPtimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
p.o.	per os
PAMI-II	Primary Angioplasty in Myocardial Infarction II
PET	positron emission tomography
PCI	percutaneous coronary intervention
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes
PRAMI	PReventive Angioplasty in Myocardial Infarction trial
PRIMARY PCI	primary percutaneous coronary intervention
PROVE IT-TIMI 22	PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22
RBBB	right bundle branch block
r-PA	reteplase
RIFLE-STEACS	RadIal Vs. FemoraL randomized investigation in ST elevation Acute Coronary Syndrome
RIVAL	RadIal Vs. femorAL access for coronary intervention
SBP	systolic blood pressure
SHOCK	SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shocK
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
STREAM	STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
t-PA	tissue plasminogen activator
TACTICS	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
TAPAS	Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction
TIA	transient ischaemic attack
TNK-tPA	tenecteplase
TRANSFER	Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial infarction
TRITON-TIMI 38	TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38
UFH	unfractionated heparin
VALIANT	VALsartan In Acute myocardial iNfarction Trial
VF	ventricular fibrillation
VT	ventricular tachycardia

1. Предисловие

Препоръките обобщават и подлагат на оценка всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза, отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Препоръките не заместват, а допълват учебниците и обхващат темите, заложени в Основния учебен план на Европейското дружество по кардиология (ESC). Препоръките трябва да подпомагат лекаря при вземане на решения в ежедневната практика. Окончателните решения относно конкретния пациент, обаче, трябва да се вземат от лекуващия(те) лекар(и).

В последните години Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC), както и други дружества и организации публикуваха голям брой указания. Поради приноса им за клиничната практика, при разработката на указания бяха установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на указания на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC: (http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и се осъвременяват редовно.

Членовете на тази Работна група са избрани от ESC, така че да представляват специалистите, полагащи медицински грижи за пациенти с това заболяване. Избраните експерти в областта са направили подробен преглед на публикуваните доказателства за диагностицирането, лечението и/или предотвратяването на дадено заболяване, в съответствие с политиката на Комитета за практически указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. При налични данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Нивата на доказателственост и тежестта (класа) на препоръките за специфичните терапевтични подходи са измерени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в *таблици 1* и *2*.

Експертите в групите на авторите и рецензентите са попълнили Декларация за интерес, с цел установяване на всички възможни реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в един общ файл и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (http://www.escardio.org/guidelines). Всички промени касаещи декларациите за интерес, които възникват по време на периода на написване на документа, трябва да бъдат съобщени в ESC и те да бъдат актуализирани. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC, без каквото и да е участие на свързаната със здравеоопазването индустрия.

Комитетът за практически указания на ESC (CPG) упражнява контрол и координира подготовката на нови указания, изготвяни от работни групи, експертни групи или консенсусни групи. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези указания. Препоръкитена ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След съответни повторни преразглеждания, те се одобряват от всички експерти, участващи в Работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG за публикуване в *European heart Journal*.

При разработката на препоръките на ESC целта е, както включване на най-скорошните научни изследвания, така и създаване на образователни инструменти и програми за приложение на препоръките.

За внедряване на препоръките се изготвят сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи презентации, брошури с основни послания и електронни версии за дигитални приложения (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят трябва винаги да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайта на ESC. Националните дру-

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	*Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.*	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	*Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.*	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост A	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост B	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост C	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

жества влизащи в ESC се насърчават да одобрят, преведат и внедрят препоръките на ESC. Програмите за внедряване са необходими, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да се повлияе благоприятно при задълбочено прилагане на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, за да се удостовери, че обичайната ежедневна практика следва препоръките в препоръките, за да бъде затворен цикълът клинично изпитване – изработване на писмени препоръки – приложение на тези показания в клиничната практика.

Препоръките, обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни решения, в зависимост от особеностите на конкретния пациент, при консултиране на този пациент или, когато е приложимо и необходимо, с настойника или обгрижващото лице. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

2. Увод

2.1. Дефиниция на острия миокарден инфаркт

Лечението на острия миокарден инфаркт продължава да търпи големи промени. Добрата практика трябва да се основава на солидни доказателства, получени в правилно проведени клинични изпитвания. Поради големия брой изпитвания или нови методи на лечение, проведени в последните години, и предвид новите диагностични тестове, ESC реши, че не е приемливо да се актуализират предишните препоръки и назначи работна група. Трябва да се признае, че дори при отлично проведени клинични изпитвания, резултатите им са обект на различни интерпретации и че терапевтичните възможности могат да бъдат ресурсно ограничени. Действително, рентабилността придобива все по-нарастващо значение при избора на терапевтични стратегии.

Заради големите промени, които настъпиха в използваните диагностични биомаркери, критериите за остър миокарден инфаркт бяха ревизирани. Според настоящата международна консенсусна дефиниция терминът „остър миокарден инфаркт" (ОМИ, AMI) трябва да се използва, когато има данни за миокардна некроза в клинични условия характерни за миокардна исхемия.[2] При тези условия всеки от критериите описани в таблица 3 съответства на диагноза спонтанен миокарден инфаркт. Настоящите насоки се отнасят за пациенти представящи се с исхемични симптоми и персистираща елевация на ST-сегмента в електрокардиограмата (ЕКГ, ECG). При повечето от тези пациенти настъпва типично повишаване на биомаркерите за миокардна некроза и прогресия до миокарден инфаркт с Q-зъбец. Наскоро бяха разработени отделни насоки от друга работна група на ESC за пациенти представящи се с исхемични симптоми, но без персистираща елевация на ST-сегмента в електрокардиограмата (ЕКГ, ECG) и за пациенти подложени най-общо на миокардна реваскуларизация.[3,4]

Таблица 3: Универсална дефиниция на миокардния инфаркт[a]

Повишаване или понижаване на стойностите на сърдечните маркери (предимно тропонин), при което поне една стойност е над 99-ия персентил на горната референтна граница, в съчетание с поне едно от следните: ◆ Симптоми на исхемия; ◆ Нови или вероятно нови сигнификантни ST-T промени или нов ЛББ; ◆ Поява на патологични Q-зъбци в ЕКГ; ◆ Образни данни за нова загуба на витален миокард или ново нарушение на регионалната съкратимост на сърдечната стена; ◆ Ангиографски или аутопсионни данни за интракоронарен тромб.
Сърдечна смърт със симптоми, насочващи към миокардна исхемия и най-вече нови ЕКГ промени или нов ЛББ, ако смъртта е настъпила преди получаване на стойностите на сърдечните биомаркери в кръвта или преди очакваното повишаване на стойностите на сърдечните маркери.
Стент-тромбоза свързана с МИ, установена с коронарна ангиография или аутопсия в условиятана миокардна исхемия и с повишаване или понижаване на стойностите на сърдечните маркери, при което поне една стойност е над 99-ия персентил на URL (горна референтна граница).

ЕКГ = електрокардиограма, ECG; ЛББ = ляв бедрен блок, LBBB;
МИ = миокарден инфаркт, MI.
[a]Изключва миокарден инфаркт свързан с реваскуларизационни процедури или критерии за преживян миокарден инфаркт.

2.2. Епидемиология на миокардния инфаркт с ST-елевация

В световен мащаб исхемичната болест на сърцето (ИБС, CAD) е самостоятелна най-честа причина за смърт. Над седем милиона души умират всяка година от ИБС, което съставлява 12,8% от всички смъртни случаи.[5] Всеки шести мъж и всяка седма жена в Европа ще почине от миокарден инфаркт. Честотата на хоспитализациите за ОМИ (AMI) с елевация на ST-сегмента (STEMI) варира между държавите, които влизат в ESC.[6] Най-изчерпателен регистър на STEMI има вероятно Швеция, където честотата е 66 STEMI/100 000/година. Подобни стойности се съобщават и в Чешката република,[7] Белгия[6] и САЩ:[8] честотата на STEMI (на 100 000) е намаляла от 1997 до 2005 г. от 121 на 77, докато честотата на non-STEMI се е увеличила леко от 126 на 132. Така, честотата на STEMI изглежда намалява, но същевременно честотата на non-STEMI нараства.[9] Смъртността от STEMI се влияе от много фактори, включи-

телно: възраст, клас по Killip, закъснение на лечението, метод на лечение, предшестващ миокарден инфаркт, захарен диабет, бъбречна недостатъчност, брой засегнати коронарни артерии, изтласкваща фракция и лечение. Болничната смъртност на неселекционирани пациенти със STEMI в националните регистри на държавите от ESC варира между 6% и 14%.[10] Няколко скорошни изпитвания установиха спад на острата и отдалечена смъртност след STEMI, успоредно с по-честото прилагане на реперфузионна терапия, първична перкутанна коронарна интервенция (първична ПКИ, primary PCI), съвременна антитромбозна терапия и средства за вторична превенция.[6,8,11,12] Въпреки това, смъртността остава значителна, около 12% от пациентите умират в рамките на 6 месеца,[13] като смъртността е по-висока при по-високорисковите пациенти,[14] което оправдава непрекъснатите усилия за подобряване на качеството на грижите, спазването на препоръките и изследователската работа.

3. Спешни мерки

3.1. Начална диагноза

Мерките – включващи поставяне на диагноза и лечение – при ОМИ започват в момента на първия медицински контакт (first medical contact, FMC), дефиниран като моментът на първоначална оценка на пациента от парамедик или лекар, или друг медицински персонал в доболнични условия, или в който пациентът пристига в спешния кабинет на болницата, т.е.в амбулаторни условия.[15] Трябва да бъде поставена работна диагноза миокарден инфаркт. Тя обикновено се поставя въз основа на анамнеза за гръдна болка с продължителност 20 или повече минути, която не преминава от нитроглицерин. Важни насочващи данни са анамнеза за ИБС и излъчване на болката към шията, долната челюст или лявата ръка. Болката може да не е силна. Някои пациенти се представят с по-нетипични симптоми, като гадене/повръщане, недостиг на въздух, отпадналост, палпитации или синкоп. При тези пациенти има тенденция към по-късно представяне; те са по-често от женски пол, диабетици или по-възрастни и по-рядко получават реперфузионна терапия и други доказани методи на лечение, отколкото пациенти представящи се с типична гръдна болка. Регистрите показват, че до 30% от пациентите със STEMI имат атипична симптоматика.[16] Осъзнаването на тези атипични форми на представяне и по-либералният достъп до спешна ангиография за ранна диагностика биха могли да подобрят клиничния изход при тази високорискова група.

Своевременната диагностика на STEMI е ключова за успешното лечение. При всички пациенти със съмнение за STEMI възможно най-бързо трябва да започне ЕКГ-мониториране за долавяне на животозастрашаващи аритмии, което позволява при показания незабавна дефибрилация. Към момента на FMC трябва да се снеме ЕКГ в 12 отвеждания, която да се анализира възможно най-бързо (*таблица 4*).[17] ЕКГ рядко е нормална, даже и в ранна фаза. Типично, ST-елевация при остър миокарден инфаркт, измерена в точка J, трябва да присъства в две съседни отвеждания и да бъде ≥0.25 mV при мъже на възраст под 40 години, ≥0.2 mV при мъже над 40 години или ≥0.15 mV при жени в отвеждания $V_2 – V_3$ и/или ≥0.1 mV в други отвеждания (при отсъствие на левокамерна (LV) хипертрофия или ЛББ (LBBB).[2] При пациенти с долен миокарден инфаркт се препоръчва запис на десни прекордални отвеждания (V_3R and V_4R) в търсене на ST-елевация, за да се идентифицира съпътстващ деснокамерен инфаркт.[2,18] По подобен начин, депресията на ST-сегмента в отвеждания $V_1 – V_3$ подсказва миокардна исхемия, особено когато терминалната част на Т-вълната е положителна (еквивалент на ST-елевация) и намира потвърждение в съпътстваща ST-елевация ≥0.1 mV при запис на отвеждания $V_7 – V_9$.[2] ЕКГ-диагнозата може да бъде по-трудна в някои случаи (*таблица 5*), които въпреки това заслужават незабавно лечение.
Например:

- *Бедрен блок (ББ, BBB)*: при наличие на ЛББ, ЕКГ-диагностиката на острия миокарден инфаркт е трудна, но често възможна при наличие на изразени ST-промени. Предлагат се доста сложни алгоритми в помощ на диагностиката,[22] но те не дават сигурна диагноза.[23] Наличието на конкордантна ST-елевация (т.е. в отвеждания с положително отклонение на QRS) изглежда един от най-добрите индикатори на развиващ се миокарден инфаркт с оклудирана

Таблица 4: Препоръки за начална диагноза

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
ЕКГ в 12 отвеждания трябва да се направи незабавно при ПМК за прицелно време ≤10 min.	I	B	17, 19
ЕКГ-мониториране трябва да започне незабавно при всички пациенти със суспектен STEMI.	I	B	20, 21
Вземане на кръв за серумни маркери се препоръчва рутинно в острата фаза, но резултатите не трябва да се чакат преди започване на реперфузионно лечение.	I	C	-
Употребата на допълнителни отвеждания ($V_7 – V_9$ ≥0.05 mV) от задната стена при пациенти с много суспектен долнобазален миокарден инфаркт (оклузия на артерия циркумфлекса) трябва да се обсъди.	IIa	C	-
Ехокардиографията може да подпомогне поставянето на диагноза при несигурни случаи, но не трябва да забави трансфера за ангиография.	IIb	C	-

ЕКГ = електрокардиограма; ПМК = първи медицински контракт (FMC, first medical contact); STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (ST-segment elevation myocardial infarction).
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

инфарктна артерия.[24] Предишни данни от изпитвания на тромболизата показаха, че реперфузионната терапия е като цяло полезна при пациенти с ЛББ и предполагаем миокарден инфаркт. Повечето преминаващи през спешните кабинети пациенти с ЛББ, обаче, нямат остра коронарна оклузия, нито се нуждаят от първична ПКИ. Предшестващата ЕКГ може да помогне за определяне дали ЛББ е нововъзникнал (при което има голяма вероятност за остър миокарден инфаркт в развитие). Важно е, че при пациенти с клинично съмнение за остър миокарден инфаркт в развитие с нововъзникнал или вероятно нов ЛББ, реперфузионната терапия трябва да се има предвид незабавно; но за предпочитане е спешна коронарна ангиография с готовност за първична ПКИ, или – при невъзможност за такава – интравенозна (i.v.) тромболиза. Положителният тропонин от проба, взета 1-2 часа след началото на симптоматиката от пациенти с ББ с неизвестен произход, може да подпомогне решението дали да се извърши спешна ангиография с готовност за ПКИ. Пациенти с миокарден инфаркт и десен бедрен блок (ДББ, RBBB) също имат лоша прогноза,[25] въпреки че ДББ обикновено не затруднява интерпретацията на елевацията на ST-сегмента. Незабавно лечение трябва да се предприеме при персистираща исхемична симптоматика в съчетание с ДББ, независимо от това дали той е предварително известен.

- *Камерното пейсиране* може също да попречи на интерпретацията на промените в ST-сегмента и да наложи спешна ангиография за потвърждаване на диагнозата и започване на лечение. При пациенти, за които се знае, че не са зависими от камерното пейсиране, може да се обсъди препрограмиране на пейсмейкъра, което да позволи преценка на промените в ЕКГ по време на собствен сърдечен ритъм, без забавяне на инвазивното изследване.
- Пациенти с недиагностична ЕКГ: някои пациенти с остра коронарна оклузия може да нямат елевация на ST-сегмента в първоначалната ЕКГ, понякога защото изследването е направено много скоро след началото на симптоматиката (в този случай трябва да се търси наличие на свръхостри Т-вълни, предшестващи елевацията на ST-сегмента). Важно е да се направи повторно ЕКГ или да се проследи ST-сегментът. В допълнение, тревога буди фактът, че при някои пациенти с истинска остра коронарна оклузия и миокарден инфаркт в развитие (например, с оклудирана циркумфлексна коронарна артерия,[26,27] остра оклузия на венозен графт или стволова болест) може да липсва елевация на ST-сегмента и да бъде отказана (отложена) реперфузионна терапия, което да доведе до голям инфаркт и неблагоприятен клиничен изход. Разширяването на стандартната ЕКГ (12 отвеждания) с отвеждания V_7 – V_9, макар и полезно, не винаги идентифицира тези пациенти. Във всеки случай, продължаващото съмнение за миокардна исхемия, въпреки медицинското лечение, е индикация за спешна коронарна ангиография с готовност за реваскуларизация, дори и при пациенти без диагностична елевация на ST-сегмента.[3]
- *Изолиран заден миокарден инфаркт*: Острият миокарден инфаркт на долнобазалната част на сърцето, съответстващ често на територията на лявата циркумфлексна артерия, доминираща находка при който е изолирана ST-депресия ≥0.05 mV в отвеждания V_1 до V_3, трябва да бъде лекуван като STEMI. Употребата на допълнителни гръдни отвеждания от задната стена [V_7–V_9 ≥0.05 mV (≥0.1 mV за мъже < 40 години)] се препоръчва за долавяне на ST-елевация, която показва долнобазален миокарден инфаркт.
- *Обструкция на ствола на лявата коронарна артерия – ST-елевация в aVR и долнолатерална ST-депресия*: Наличието на ST-депресия ≥0.1 mV в осем или повече отвеждания, в съчетание с ST-елевация в aVR и/или V1 при иначе с нищо незабележителна ЕКГ, предполага исхемия поради многоклонова или стволова коронарна обструкция, особено ако пациентът е хемодинамично нестабилен.[28]

Таблица 5: Атипични ЕКГ промени, които изискват незабавно лечение при пациенти с обективни и субективни прояви на исхемия

• ЛББ
• Ритъм от камерен пейсмейкър
• Пациенти без диагностична елевация на ST-сегмента, но с персистираща исхемична симптоматика
• Изолиран заден миокарден инфаркт
• Елевация на ST-сегмента в отвеждане aVR

ЕКГ = електрокардиографски; ЛББ = ляв бедрен блок.

При пациенти със съмнение за миокардна исхемия и елевация на ST-сегмента или нововъзникнал или предполагаемо нов ЛББ реперфузионната терапия трябва да започне възможно най-бързо. ЕКГ, обаче, може да бъде противоречива в ранните часове и, дори и при доказан инфаркт, може никога да не покаже класическите белези на елевация на ST-сегмента и нови Q-зъбци. Ако ЕКГ е несигурна или не показва промени, подкрепящи клиничното съмнение за миокарден инфаркт, тя трябва да бъде повторена и, ако е възможно, новата ЕКГтрябва да бъде сравнена с предишните записи. Допълнителната регистрация, например на отвеждания V_7, V_8 и V_9, може в някои случаи да помогне за поставяне на диагнозата.

Изследването на кръв за серумни маркери се провежда рутинно в острата фаза, но не трябва да се чакат резултатите, за да бъде започнато реперфузионно лечение. Тропонин (T или I) е биомаркерът на избор, заради високата му чувствителност и специфичност за миокардна исхемия. При пациенти с клинично ниска или умерена вероятност за налична миокардна некроза и голяма продължителност на симптоматиката, негативният тропонинов тест може да помогне за избягване на ненужна спешна ангиография при част от тях.

При колебания относно възможността за остър миокарден инфаркт в развитие, спешната ангиография (в противовес на изчакването на биомаркерите да се повишат) позволява да се осигури своевременна реперфузионна терапия на тези пациенти. Ако е налична на място, спешната коронарна ангиография е метод на избор, тъй като може да бъде последвана незабавно от първична ПКИ при потвърждаване на диагнозата. В болници или ситуации, където не е възможно да се извърши незабавна коронарна ангиография – при условие че това не води до забавяне на трансфера – бързото потвърждаване на сегментни нарушения

на сегментната кинетика на сърдечната стена с двуизмерна ехокардиография може да помогне за вземане на решение за спешен трансфер до център с възможности за ПКИ (ПКИ-център), тъй като регионалните нарушения на съкратимостта на сърдечната стена настъпват за минути след коронарна оклузия, доста преди некрозата. Все пак, нарушенията в съкратимостта на сърдечната стена не са специфични за остър миокарден инфаркт и могат да се дължат на други причини, като исхемия, стар инфаркт или нарушения на камерната проводимост. Двуизмерната ехокардиография има особено голяма стойност за диагностициране на други причини за гръдна болка, например перикаден излив,масивен белодробен емболизъм или дисекация на възходящата аорта (*таблица 4*). Липсата на нарушения на съкратимостта на сърдечната стена изключва голям миокарден инфаркт. В условия на спешност, ролята на компютърната томография (computed tomography, CT) трябва да се ограничи до диференциална диагноза на острата аортна дисекация или белодробния тромбемболизъм.

Стрес-индуцираната (Takotsubo) кардиомиопатия е установен напоследък синдром, който може да бъде труден за разграничаване от STEMI, тъй като симптомите и признаците, вариращи от лека гръдна болка до кардиогенен шок, могат да наподобят остър миокарден инфаркт, но ЕКГ промените при представянето са обикновено скромни и не съответстват на тежестта на камерната дисфункция.Тя се отключва често от физически или емоционален стрес и се характеризира, в типичната си форма, с преходна дилатация на върховата (балониране на върха) или средната част и дисфункция на лявата камера. Тъй като няма специфичен тест за изключване на миокарден инфаркт в тези случаи, спешната ангиография не трябва да се бави, а при липса на миокарден инфаркт тя ще покаже, че няма нито сигнификантна стеноза на виновна артерия, нито интракоронарни тромби. Диагнозата се потвърждава от образната находка на преходно балониране на върховата до средната част на камерата при компенсаторна базална хиперкинезия и от непропорционално ниските спрямо тежестта на камерната дисфункция плазмени нива на сърдечните биомаркери, и от евентуалното възстановяване на левокамерната функция в динамика.[29]

3.2. Овладяване на болката, задуха и безпокойството

Овладяването на болката е от огромно значение, не само по хуманни причини, но и защото болката води до симпатикова активация, която причинява вазоконстрикция и увеличава натоварването на сърцето. Най-често използваните аналгетици в този контекст са опиоиди (напр. morphine) във фракционирани i.v. дози (*таблица 6*). Интрамускулните инжекции трябва да се избягват. Може да са необходими повторни дози. Нежеланите реакции включват гадене и повръщане, хипотония с брадикардия и потискане на дишането. За намаляване на гаденето, едновременно с опиоидите могат да се приложат антиеметични средства. Хипотонията и брадикардията обикновено се повлияват от atropine, а респираторната депресия – от naloxone (0.1 – 0.2 mg i.v. на 15 min при показания), които трябва винаги да са на разположение.

При пациенти съсзадух, хипоксия или сърдечна недостатъчност трябва да се приложи кислород (с маска или назален апликатор). Дали при пациенти без сърдечна недостатъчност или задух трябва системно да се прилага кислород, остава неясно.[30] Неинвазивното мониториране на кислородната сатурация на кръвта е от голяма полза, за да се реши, дали има нужда от приложение на кислород или вентилаторна подкрепа.

Безпокойството е естествен отговор на болката и обстоятелствата съпровождащи сърдечния пристъп. Успокояването на пациента и близките му е от голяма важност. Ако пациентът е много разстроен, може да се окаже подходящо приложението на транквилизатор, но най-често опиоидите са достатъчни.

Таблица 6: Препоръки за овладяване на болката, задуха и безпокойството

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
За овладяване на болката са показани опиоиди в във фракционирани i.v. дози.	I	C
При пациенти с хипоксия (SaO_2 <95%), задух или остра сърдечна недостатъчност е показан кислород.	I	C
При много неспокойни пациенти може да се обсъди приложение на транквилизатори	IIa	C

[a]Клас напрепоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

3.3. Сърдечен арест

Много смъртни случаи настъпват в първите часове на STEMI, поради камерно мъждене (ventricular fibrillation,VF). Тъй като тази аритмия настъпва по-често в ранната фаза, смъртните случаи настъпват обикновено извън болница. Извънредно важно е, по тази причина, целият медицински и парамедицински персонал, обслужващ пациенти със суспектен миокарден инфаркт, да има на разположение дефибрилатор и да е обучен в сърдечна реанимация, а при първия медицински контакт (ПМК, FMC), на всички пациенти със суспектен миокарден инфаркт да започне ЕКГ-мониториране (*таблица 7*).

При пациенти с ресусцитиран сърдечен арест, чиято ЕКГ показва елевация на ST-сегмента, стратегията на избор, при условие че могат да бъдат спазени препоръчваните времена,[31-33] е незабавна коронарография с готовност за първична ПКИ. Поради високата честота на коронарни оклузии и потенциалните трудности в интерпретацията на ЕКГ след сърдечен арест, трябва да се обсъди незабавна ангиография, ако при пациенти, преживяли сърдечен арест, е налице голяма вероятност за развитие на инфаркт (гръдна болка преди ареста, анамнеза за доказана ИБС и абнормни или съмнителни ЕКГ данни).[31,33] Допълнително, има данни, че преживялите извънболничен сърдечен арест, които са в кома, имат по-добър неврологичен изход, ако веднага след ресусцитацията се приложи хипотермия. Следователно, тези пациенти трябва незабавно да получат терапевтична хипотермия.[34-36] Каква да бъде последователността на ох-

Таблица 7: Сърдечен арест

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Целият медицински и парамедицински персонал, обслужващ пациенти суспектен миокарден инфаркт, да има на разположение дефибрилатор и да е обучен на сърдечна реанимация.	I	C	-
Препоръчва се на всички пациенти със суспектен миокарден инфаркт при ПМК да се започне ЕКГ-мониториране.	I	C	-
Терапевтична хипотермия е показана веднага след ресусцитация на пациенти със сърдечен арест, които са коматозни или в дълбока седация.	I	B	34–36
Незабавна коронарография с готовност за първична ПКИ се препоръчва при пациенти с ресусцитиран сърдечен арест, чиято ЕКГ показва наличие на STEMI.	I	B	31–33
Незабавна коронарография с готовност за първична ПКИ трябва да се обсъди при пациенти преживяли сърдечен арест без диагностична елевация на ST-сегмента в ЕКГ, но с голяма вероятност за развитие на инфаркт.	IIa	B	31, 33

ЕКГ = електрокардиограма; ПМК = първи медицински контакт (FMC, first medical contact); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

лаждането и първичната ПКИ при такива пациенти остава неясно.

Създаването на локални/регионални протоколи за оптимално поведение при доболничен сърдечен арест играе решаваща роля за осигуряване на незабавна сърдечносъдова ресусцитация, ранна дефибрилация (при нужда) и ефективна специализирана сърдечна реанимация. Наличието на автоматизирани външни дефибрилатори е важен фактор за по-добра преживяемост. Превенцията и подобреното лечение на извънболничния сърдечен арест са ключ към намаляване на смъртността от ИБС. За по-подробно разглеждане на тези въпроси се отнесете към новите препоръки за ресусцитация на европейския съвет по ресусцитация (European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation).[37]

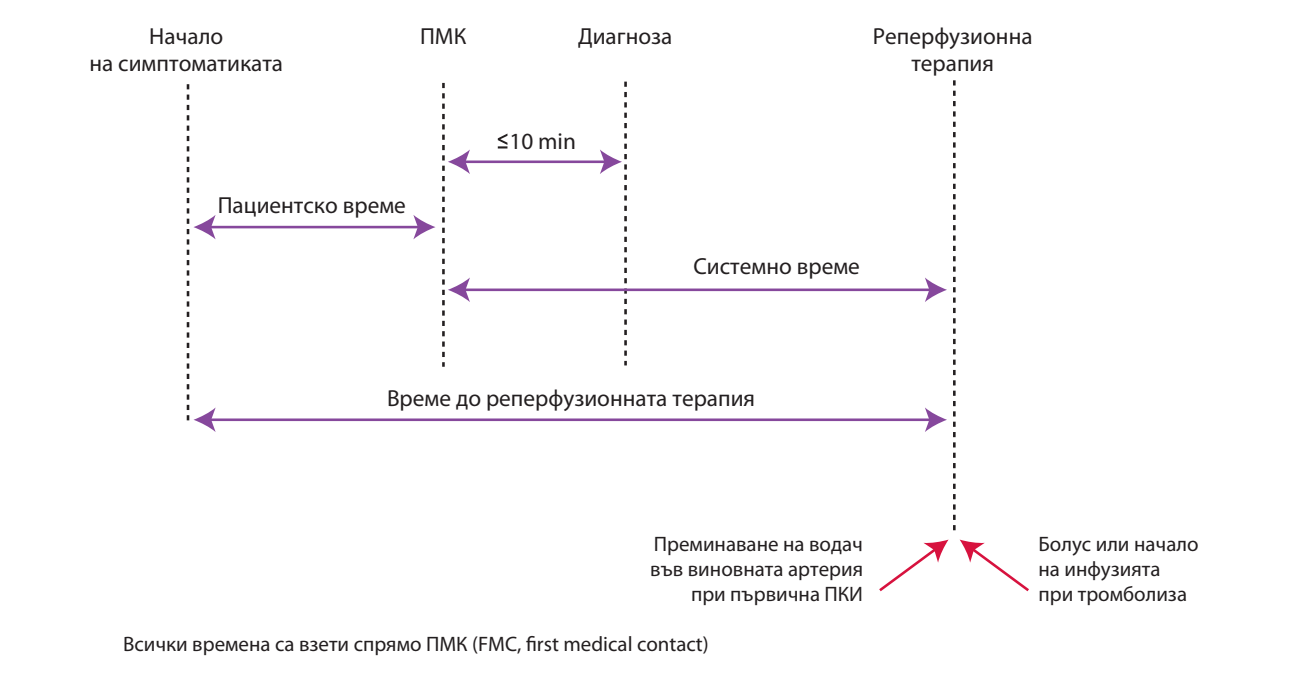
3.4. Логистика на доболничната помощ

3.4.1 Времена (закъснения)

Избягването на закъснения има решаваща роля при STEMI по две причини: първо, най-критичен период на острия миокарден инфаркт е най-ранната фаза, когато пациентът е с много силна болка и податлив на сърдечен арест. При пациент със суспектен миокарден инфаркт трябва веднага да се осигури дефибрилатор, за да може при нужда да се направи незабавна дефибрилация. Освен това, ранното приложение на лечение, особено реперфузионно лечение, е решаващо за ползата от него. Така, свеждането до минимум на времената (закъсненията) води до подобрение на клиничния изход. В допълнение, закъсненията на лечението са най-достъпният измерим показател за качеството на грижите при STEMI; те трябва да се отчитат във всяка болница, която приема пациенти със STEMI, и да се наблюдават редовно, за да е сигурно, че простите индикатори за качество на грижите се спазват и поддържат във времето.

Макар и все още дискусионно, публичното оповестяване на времената (закъсненията) може да се окаже полезен начин за стимулиране на усъвършенстването на грижите при STEMI. Ако не са достигнати прицелните им стойности, трябва да се приложат мерки за подобряване на дейностите. Има няколко компоненти на закъснението при STEMI и няколко способа на регистрирация и съобщаване. Препоръчително е, за улеснение, описанието и докладването им да става по начин, показан във *фигура 1*.

- *Време на пациента*: това е времето между началото на оплакванията и първия медицински контакт (ПМК, FMC). За свеждане до минимум на пациентското закъснение, хората трябва да бъдат научени как да разпознават най-честите симптоми на острия миокарден инфаркт и как да извикат спешната служба, но ефективността на публичните кампании все още не е ясно установена.[38] Пациентите с анамнеза за ИБС и техните семейства трябва да бъдат инструктирани как да разпознават симптомите на острия миокарден инфаркт и на практически стъпки, които трябва да предприемат при съмнение за остър коронарен синдром (ОКС, acute coronary syndrome ACS). Разумно е на пациенти със стабилна ИБС да бъде предоставено копие от тяхната рутинна изходна ЕКГ, което позволява на медицинския персонал да направи необходимото сравнение.
- *Време между ПМК и диагнозата*: добър показател за качество на обслужването е времето, което отнема записването на първата ЕКГ. За болниците и спешните медицински системи (emergency medical systems, EMSs), участващи в обслужването на пациенти със STEMI, целта е това закъснение да се сведе до не повече от 10 минути.
- *Време между ПМК и реперфузионната терапия*: Това е „системно" време. То е по-податливо на модификация с организационни мерки от пациентското време. То е показател за качество на обслужването и предиктор на клиничния изход.[39] Ако приложената реперфузионна терапия е първична ПКИ, целта трябва да бъде време (от ПМК до преминаване на водач във виновната артерия) ≤90 min (а при високорискови случаи с голям преден инфаркт и при ранно представяне в рамките на 2 часа, то трябва да бъде ≤60 min).[40,41] Ако реперфузионната тера-



Фигура 1: Компоненти на закъснението при STEMI и идеални времена за интервенция.

пия е фибринолиза, целта е това време (ПМК до игла) да се скъси до ≤30 min.

- В болници с капацитет за извършване на ПКИ (ПКИ-болници), целта трябва да бъде постигане на време „врата до балон" от хоспитализацията до първичната ПКИ (дефинирана като поставяне на водач във виновната артерия) ≤60 min (Това закъснение отразява организацията и качеството на работа в дадена ПКИ-болница).
- От гледна точка на перспективата на пациента, възможно най-важно е изминалото време от началото на симптоматиката до прилагането на реперфузионна терапия (започване на фибринолиза или преминаване на водач във виновната артерия), тъй като то отразява общото исхемично време. То трябва да бъде съкратено във възможно най-голяма степен.

3.4.2 Системи за спешна медицинска помощ

Необходима е система за спешна медицинска помощ (ССМП, emergency medical system, EMS) с лесен за помнене и публично известен уникален телефонен номер за спешни медицински случаи, с цел избягване на транспортните закъснения. Идеално е, ако може да се направи телеконсултация между ССМП и референтен кардиологичен център, но това е възможно в ограничен брой страни. По тази причина, решаващо значение имат добре обучена ССМП и актуален и достъпен писмен протокол за поведение при STEMI. Въпреки че използването на ССМП намалява закъснението и е предпочитан модел на първа помощ при пациенти със суспектен STEMI, в редица страни тя не се използва в достатъчна степен и нерядко пациентите се явяват сами в спешното звено. Системата на обслужване с линейки има решаваща роля за поведението при остър миокарден инфаркт и трябва да се счита не само за начин на транспортиране, но и място за начална диагностика, стратификация на риска и лечение. Доказано е, че доболничната диагностика, стратификацията на риска и началното спешно лечение, проведени в кола на спешна помощ, водят до по-често приложение на реперфузионна терапия, намалени времена и по-добър клиничен изход.[39,42] Допълнително, транспортирането със СМП позволява диагностика и лечение на сърдечния арест. Качеството на дадената помощ зависи от степента на обучение на персонала й. Целият персонал на линейката трябва да бъде обучен да разпознава симптомите на ОМИ, да прилага кислород, да овладява болката и да провежда основна сърдечна реанимация (*таблица 8*). Всички линейки трябва да бъдат оборудвани с ЕКГ-записващи апарати, дефибрилатори и поне един човек в колата да е обучен на специализирана реанимация. Има данни, че добре обученият парамедицински персонал може правилно да разпознава ОМИ и да прилага ранна реперфузия, и че за ефективно доболнично лечение на ОМИ не са необходими линейки, обслужвани от лекари, каквито има в малко страни,[43] Парамедиците, обучени да прилагат тромболитици, го правят безопасно и ефективно. Тъй като доболничната тромболиза е привлекателна терапевтична възможност при пациенти, явяващи се скоро след началото на симптоматиката, особено когато трансферното време е удължено,[40,44,45] препоръчваме да продължи обучението на парамедици, поемащи тези функции, даже и в ерата на първичната ПКИ. В специфични райони, системата на въздушните линейки допълнително намалява транспортното време и подобрява клиничния изход.[46] Персоналът на линейките трябва да може да прави запис на ЕКГ за диагностични цели и да я интерпретират или изпратят за преценка от опитен специалист в интензивно кардиологично звено или на друго място. Записването, интерпретацията и, понякога, телетрансмисията на ЕКГ преди хоспитализацията може силно да ускори болничното лечение и да увеличи вероятността за навременна реперфузионна терапия.

3.4.3 Мрежи за лечение на пациенти със STEMI

Оптималното лечение на STEMI трябва да се основава на създаването на мрежи (от връзки) между болници с различно технологично равнище, свързани чрез ефективно обслужване с линейки. Целта на тези мрежи е да осигурят оптимална помощ при минимално закъснение, за подобряване на клиничния изход. Кардиолозите трябва да взаимодействат активно с всички отговарящи за финансирането лица, особено спешните лекари, за да се изградят такива мрежи. Основните характеристики на мрежата са:

- Ясно определяне на географския район на покритие.
- Общи протоколи, базиращи се на рискова стратификация и транспортиране от обучен парамедицински персонал с подходящо оборудвани линейки или хеликоптери.
- Доболнична сортировка на пациентите със STEMI с цел насочване към подходящите институции, пропускайки болниците без ПКИ, винаги когато първичната ПКИ може да бъде приложена в рамките на препоръчваното време.
- При пристигане в подходящата болница, пациентът трабва незабавно да бъде взет в катетеризационната лаборатория, прескачайки спешния кабинет.
- Пациенти, явяващи се в болница без ПКИ и изчакващи транспортиране за първична или спасяваща ПКИ, трябва да бъдат обслужени в зона с подходящо мониториране и персонал.
- Ако диагнозата STEMI не е била поставена от екипа на линейката и тя пристигне в болница без ПКИ, линейката трябва да изчака поставянето на диагноза и, при потвърждаване на STEMI, да продължи към болница с ПКИ.

За придобиване на максимални умения, персоналът на центровете за първична ПКИ трябва да извършват системно процедурата на база 24 часа на ден, седем дена в седмица (24/7) при всички пациенти със STEMI. Други модели, макар и не идеални, могат да включват седмична или дневна ротация на центровете за първична ПКИ или няколко центрове за първична ПКИ в един и същ район. Болници, които не могат да предложат обслужване 24/7 за първична ПКИ, трябва да имат право да извършват първична ПКИ при пациенти, приети вече по други причини, развиващи STEMI по време на хоспитализацията.Тези болници, обаче, не трябва да се насърчават да започват обслужване, сведено до първична ПКИ в рамките на деня или в определени часове, тъй като това създава обърквене сред операторите на EMS и е малко вероятно да спазват времето „врата до балон" и качеството на интервенцията, присъщи на специализираните 24/7 центрове за първична ПКИ. Настоящото население, обхванато от мрежови системи в европейските страни, осигуряващи първична ПКИ на мнозинството от населението си, е 0,3 – 1,0 милиона.[6] В малки райони на обслужване опитността може да бъде неоптимална, поради недостатъчен брой пациенти със STEMI. Оптималният размер на района за обслужване, обаче, не е ясен. Географски райони, където очакваното време на трансфер до центъра за първична ПКИ не се вмества в максималните допустими закъснения, посочени в препоръките по-долу (виж точка 3.4.6), трябва да развият системи за бърза тромболиза, предимно в линейката/доболнична тромболиза с последващ незабавен трансфер до център за първична ПКИ.

Специализираните мрежи намаляват времето до започване на лечението и увеличават делът пациенти, получаващи реперфузия.[47-49] Във всяка мрежа, качеството на грижите, времената и клиничният изход трябва да се измерват и сравняват регулярно и да се вземат адекватни мерки за постигане на напредък. В голямо проучване, проведено в САЩ, няколко стратегии са довели до намаляване на времената преди първична ПКИ, включително: възможност за активиране на катетеризационната лаборатория с едно обаждане, за предпочитане докато пациентът е на път кам болницата, изискване към катетеризационния екип да пристигне до 20 min след известието, наличие на кардиолог на място и използване на обмен на данни в реално време между доболничната помощ и катетеризационната лаборатория.[50] Най-ефективните стратегии за увеличаване на дела пациенти, получаващи ефективна реперфузия и за намаляване на времето до първична ПКИ могат да са различни в други здравни системи. За разрешаване на проблема за достъпа до първична ПКИ и ефективно въвеждане на мрежи в цяла Европа,[6] работната група на ESC по спешна кардиология, европейската асоциация по перкутанни сърдечно-съдови интервенции (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) и EuroPCR, обединиха усилията си в инициативата Stent for Life, целяща да подобри достъпа до навременна ефективна първична ПКИ, посредством фокусни въвеждащи програми, пригодени към всяко специфично състояние на националното здравеопазване и в опит да се учим от успехите и неуспехте.[51] Опитът, придобит чрез тази инициатива в различни европейски системи на медицинска помощ, се публикува периодично и осигурява начини и източници за разширяване и подобряване на използването на първична ПКИ (www.stentforlife.com).[52]

3.4.4 Общопрактикуващи лекари

В някои държави общопрактикуващите лекари играят главна роля в ранните грижи при остър миокарден инфаркт и често са първите, към които пациентите се обръщат. Ако общопрактикуващите лекари реагират бързо, те могат да бъдат много ефективни, тъй като обикновено познават пациента и могат да направят и да интерпретират неговата ЕКГ. Първата им задача, след поставяне на ЕКГ диагноза, трябва да е свързване със ССМП (EMS). Те могат също да приложат опиоиди и антитромбозни средства (включително фибринолитици, ако това е лечебната стратегия) и да направят, ако е необходимо, дефибрилация. В повечето случаи, обаче, консултацията с общопрактикуващ лекар – вместо директно обаждане на ССМП – увеличава доболничното време. Следователно, по принцип, хората трябва да бъдат инструктирани да се обажда по-скоро на ССМП, отколкото на личния лекар при симптоми на вероятен миокарден инфаркт.

3.4.5 Приемни процедури

Обработката на пациентите след пристигането им в болницата трябва да бъде бърза, по-специално, по отношение на диагностиката и приложението на фибринолитици или извършването на първична ПКИ, ако е показано. Кандидатите за първична ПКИ трябва, колкото е възможно по-често, да бъдат приети директно в катетеризационната лаборатория, прескачайки спешното звено и/или интензивното кардиологично отделение, докато пациентите кандидати за фибринолиза трябва да бъдат лекувани направо в доболнични условия, в спешното звено или в интензивното отделение.[53,54]

Таблица 8: Логистика на доболничната помощ

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Екипът на линейката трябва да бъде обучен и оборудван да разпознава STEMI (с помощта на ЕКГ-записващо устройство и, при необходимост, телеметрия) и да прилага начално лечение, включително тромболиза, когато е приложимо.	I	B	43
Доболничното лечение на пациенти със STEMI трябва да се базира на регионални мрежи, предназначени да осигурят реперфузионно лечение експедитивно и ефективно, целящи колкото се може повече пациенти да получат достъп до първична ПКИ.	I	B	47
Центрове с първична ПКИ трябва да осигуряват обслужване 24/7 и да са в състояние да започнат първична ПКИ колкото е възможно по-скоро, но винаги в рамките на 60 min от началното повикване.	I	B	6, 52, 55
Всички болници и ССМП участващи в обслужването на пациенти със STEMI трябва да записват и контролират времената и да работят за постигане и поддържане на следните качествени цели: • първи медицински контакт до първа ЕКГ ≤10 min; • първи медицински контакт до реперфузионна терапия; • за фибринолиза ≤30 min; • за първична ПКИ ≤90 min (≤60 min, ако пациентът се представя до 120 min от началото на симптоматиката или направо в болница с ПКИ).	I	B	56, 57
Всички ССМП, спешни звена и интензивни кардиологични отделения трябва да разполагат с писмени осъвременени протоколи за поведение при STEMI, за предпочитане еднакви в рамките на всяка географски обособена мрежа.	I	C	
Пациенти явяващи се в болница без ПКИ и очакващи транспортиране за първична или спасителна ПКИ трябва да бъдат обслужвани в адекватно мониторирана зона.	I	C	
Пациенти транспортирани до ПКИ-център за първична ПКИ, трябва да прескочат спешното звено и да бъдат насочени директно към катетеризационната лаборатория	IIa	B	41, 50, 58

ЕКГ = електрокардиограма; ССМП = система за спешна медицинска помощ (EMS); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; 24/7 = 24 часа дневно, седем дена в седмицата; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

3.4.6 Логистика

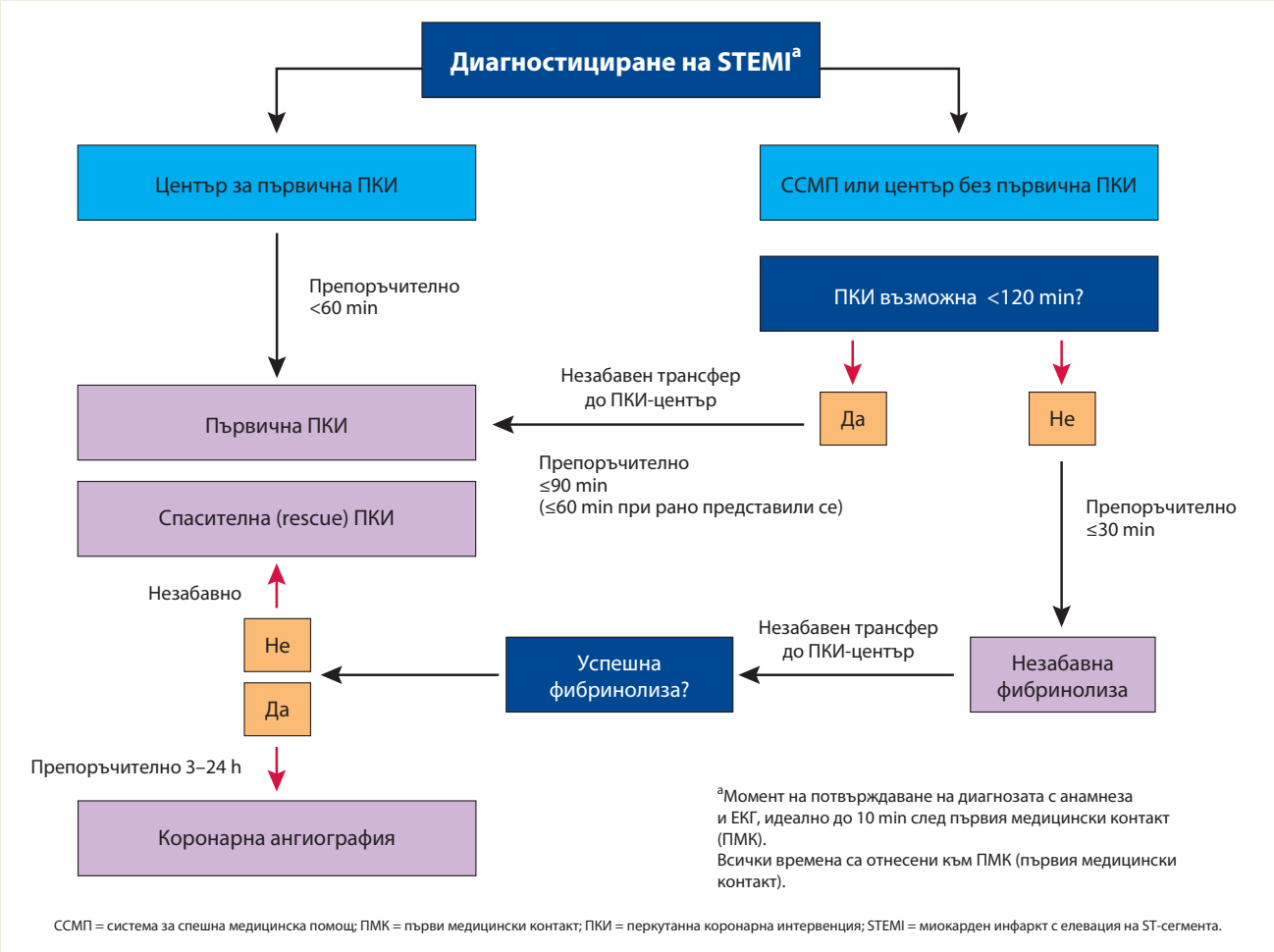
В оптималната ситуация (*фигура 2*) пациентът се обажда за помощ на централен номер на ССМП колкото е възможно по-скоро след началото на гръдната болка. ССМП изпраща напълно оборудвана линейка с обучен да прави и интерпретира ЕКГ в 12 отвеждания персонал. Ако ЕКГ покаже елевация на ST-сегмента или нововъзникнал (или вероятно нов) ЛББ (LBBB), най-близката ПКИ-болница се информира за очакваното време на пристигане на пациента. Докато трае трансфера с линейка, катетеризационната лаборатория се подготвя и, ако е необходимо, екипът се събира, което позволява директно прехвърляне на пациента на катетеризационната маса (прескачайки спешното звено и интензивното отделение). В случаите, при които диагностичната ЕКГ е направена на друго място (примерно, в болница без ПКИ, в лекарския кабинет и т.н.), ССМП се извиква за транспортиране и се спазва горепосочената последователност. Този сценарий се осъществява най-добре в регионална мрежа с един център с голям обем на ПКИ, няколко заобикалящи болници без ПКИ и една регионална ССМП. Подобни регионални мрежи трябва да имат предварително подготвени протоколи за поведение при пациенти със STEMI.

3.5. Реперфузионна терапия

3.5.1 Възстановяване на коронарния кръвоток и миокардна реперфузия

При пациенти с клинични прояви на STEMI в рамките на 12 h от началото на симптоматиката и с персистираща елевация на ST-сегмента или нововъзникнал или вероятно нов ЛББ, ранната механична (ПКИ) или фармакологична реперфузия трябва да се извърши колкото е възможно по-рано (*таблица 9*).

Съществува общо съгласие, че реперфузионна терапия трябва да се обсъди, ако има клинични и/или електрокардиографски данни за продължаваща исхемия, дори ако според пациента симптомите са започнали преди повече от12 h, защото точното начало на симптоматиката е често неясно, или когато болката и ЕКГ промените са тласъчни.[59] Няма, обаче, консенсус, дали ПКИ е полезна при пациенти, представящи се повече от12 h след началото на симптоматиката, при отсъствие на клинични и/или електрокардиографски данни за продължаваща исхемия. При такива безсимптомни, късно представили се пациенти, едно малко (n = 347) рандомизирано изпитване е показало спасяване на миокардна тъкан и подобрена 4-годишна преживяемост в резултат на първична ПКИ, спрямо консервативно лечение, при пациенти без персистираща симптоматика, проведена 12 – 48 h след началото на симптоматиката.[60,61] При стабилни пациенти с персистираща оклузия на инфарктната артерия, обаче, голямото



Фигура 2: Доболнично и болнично поведение, и реперфузионни стратегии в рамките на 24 ч от ПМК (по Wijns et al.).[4]

(n = 2166) изпитване Occluded Artery Trial (OAT) не разкрива клинична полза от рутинна коронарна интервенция спрямо медикаментозното лечение,[62,63] надхвърляща тази от самостоятелното медикаментозно лечение, когато оклузията се установява 3 – 28 дена след остър миокарден инфаркт, включително в подгрупата от 331 пациенти, рандомизирани между 24 и 72 h след началото на инфаркта.[64] Един мета-анализ на изпитвания, проверяващ дали късната реканализация на оклудирана инфарктна артерия е полезна, дава резултати подобни на тези в OAT.[51]

3.5.2 Избор на реперфузионна стратегия

Първичната ПКИ – определена като спешна перкутанна катетърна интервенция в условията на STEMI, без предшестващо фибринолитично лечение – е предпочитана реперфузионна стратегия при пациенти със STEMI, при условия че може да се направи експедитивно (т.е. в рамките на определените от ръководството времена) от опитен екип, независимо дали пациентът се представя в ПКИ-болница или не (*фигура 1*). Ако ПМК е в ССМП или в болница без ПКИ, незабавно трябва да се осъществи трансфер чрез ССМП до катетеризационна лаборатория за ПКИ. Опитният екип включва не само интервенционален кардиолог, но и квалифициран поддържащ персонал. Това означава, че само болници с утвърдена програма по интервенционална кардиология (на разположение 24/7) трябва да използват първична ПКИ като рутинно лечение. По-ниска смъртност сред пациенти, подложени на първична ПКИ, се наблюдава в центрове с голям обем ПКИ-процедури. Първичната ПКИ е ефективна в осигуряването и поддържането на проходимостта на коронарната артерия и избягва някои от хеморагичните рискове на фибринолизата. Рандомизирани клинични проучвания, сравняващи навременната първична ПКИ с вътреболничната фибринолитична терапия в центрове с голям обем и опит, са показали многократно, че първичната ПКИ превъзхожда болничната фибринолиза.[68-71] (Тези изпитвания не включват рутинна последваща спасителна ПКИ или ангиография.) В ситуации, при които не може да бъде проведена първична ПКИ от опитен екип в рамките на 120 min след ПМК, трябва да се обсъди фибринолиза, особено ако може да бъде приложена преди хоспитализацията (т.е. в линейката)[45,72,73] и през първите 120 min от началото на симптоматиката (*фигура 2*).[40,74] Тя трябва да бъде последвана от обсъждане на спасителна ПКИ или рутинна ангиография.

Рандомизирани изпитвания, както и регистри са показали, че удължените времена до първична ПКИ са свързани с по-лош клиничен изход. Времето до реперфузия е дефинирано в точка 3.4.1 по-горе. „Специфично ПКИ-време (закъснение)" ('PCI-related delay') е теоретичната разлика между времето от ПМК до раздуване на балон минус времето от ПМК до начало на фибринолитична терапия (т.е. „врата до балон",

Таблица 9: Препоръки за реперфузионна терапия

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Реперфузионна терапия е показана при всички пациенти с давност на симптоматиката <12 h и персистираща елевация на ST-сегмента или (вероятен) нов ЛББ.	I	A	65, 66
Реперфузионна терапия (за предпочитане първична ПКИ)е показана, ако има данни за продължаваща исхемия, дори ако симптомите вероятно са започнали >12 h преди това или ако болката и ЕКГ промените са имали тласъчен характер.	I	C	67
Реперфузионна терапия с първична ПКИ може да се обсъди при стабилни пациенти представящи се 12-24 h след началото на симптоматиката.	IIb	B	60, 61
Рутинна ПКИ на тотално аклудирана артерия >24 h след началото на симптоматиката при стабилни пациенти без признаци на исхемия (независимо дали е била приложена фибринолиза или не) не се препоръчва.	III	A	62–64

ЕКГ = електрокардиограма; i.v. = интравенозно; ЛББ = ляв бедрен блок; PCI = перкутанна коронарна интервенция.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

Таблица 10: Обобщение на важните времена и терапевтични цели при лечението на острия миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

Време	Цел
Предпочитано – от ПМК до ЕКГ-диагностика	≤10 min
Предпочитано – от ПМК до фибринолиза („ПМК до игла", 'FMC to needle')	≤30 min
Предпочитано – от ПМК до първична ПКИ („врата до балон", 'door to balloon') за болници с първична ПКИ	≤60 min
Предпочитано – от ПМК до първична ПКИ	≤90 min (≤60 min при ранно представяне с голяма застрашена зона)
Приемливо – за предпочитане първична ПКИ пред фибринолиза	≤120 min (≤90 min при ранно представяне с голяма застрашена зона) Ако тази цел не може да бъде постигната, да се обсъди фибринолиза
Предпочитано – от успешна фибринолиза до ангиография	3–24 h

ПМК = първи медицински контакт; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.

'door-to-balloon' минус „врата до игла", 'door-to-needle'). Степента, до която специфичното ПКИ-време намалява предимствата на ПКИ над фибринолизата, е обект на много анализи и дебати. Тъй като липсва проучване със специфичен дизайн, касаещ този проблем, резултатите от горните post-hoc анализи трябва да се интерпретират с повишено внимание. От рандомизирани изпитвания е изчислено, че специфичното ПКИ-време (закъснение), което може да намали ползата от механичната интервенция, варира между 60 и 110 min. В друг анализ на тези изпитвания, предимство на първичната ПКИ спрямо фибринолитичната терапия се установява до специфично ПКИ-закъснение от 120 min.[66] При 192 509 пациенти, включени в US National Registry of Myocardial Infarction (NRMI), регистри 2 – 4,[41] средното специфично ПКИ-закъснение, при което смъртността с двете реперфузионни стратегии се изравнява, се равнява на 114 min. Този анализ показва, също, че посоченото време варира значително, в зависимост от възрастта, продължителността на симптоматиката и локализацията на инфаркта: от <1 h за преден инфаркт при пациенти <65 години, представящи се <2 h след началото на симптоматиката, до почти 3 h за не-преден инфаркт при пациенти <65 години, представящи се >2 h след началото на симптоматиката. Въпреки че тези резултати са получени чрез post-hoc анализ на регистър и съобщените закъснения са понякога неточни, това изследване показва, че по-подходящ е по-скоро индивидуализиран, отколкото унифициран, подход за избор на оптимален реперфузионен метод, когато ПКИ не може да се направи експедитивно.

В светлината на споменатите по-горе изпитвания и регистри, стремежът при оценка на качеството е първичната ПКИ (преминаване на водача) да се осъществи в рамките на 90 min след ПМК при всички случаи. При рано представящи се пациенти с голяма зона на застрашен миокард, закъснението трябва да бъде по-кратко (<60 min). При пациенти, явили се директно в ПКИ-болница, целта също трябва да е извършване на първична ПКИ в рамките на 60 min от ПМК. Въпреки че не са проведени специфични проучвания, максимално закъснение не по-голямо от 90 min след ПМК изглежда разумна цел при тези пациенти. Забележете, че тези прицелни закъснения за приложение на първична ПКИ са показатели за качество и са различни от максималното специфично ПКИ-време от 120 min, което е обоснован критерий първичната ПКИ да бъде предпочетена като реперфузионен метод пред незабавната тромболиза (*таблица 10*).

3.5.3 Първична перкутанна коронарна интервенция

3.5.3.1 Процедурни аспекти на първичната перкутанна коронарна интервенция (таблица 11)

Приблизително 50 % от пациентите със STEMI имат сигнификантна многоклонова болест. При първоначалната интервенция трябва да бъде третирана само инфарктната артерия. Засега не съществуват доказателства, подкрепящи спешна интервенция на неинфарктната артерия.[75,76] Единственото изключение, когато по време на остър STEMI е оправдана многоклонова ПКИ, са пациенти с кардиогенен шок при наличие на повече от една действително критична (≥90% от диаметъра) стеноза или много нестабилни лезии (ангиографски белези на вероятен тромб или руптура на плака), или ако има персистираща исхемия след ПКИ на предполагаемата виновна лезия. При пациенти, обаче, с многоклонова болест и кардиогенен шок, невиновните лезии без критични стенози не трябва да се стентират рутинно.[77] Вижте също точка 3.5.4.9.

Поради необходимостта от приложение на мощни антитромбозни и антитромбоцитни средства, хеморагията е по-честа, когато ПКИ се извършва в условията на ОКС (и особено на STEMI), в сравнение с кървенето, настъпващо при планова процедура. Употребата на лекарства с по-мощен антитромбозен ефект се придружава често от увеличаване на хеморагичния риск, свързан най-често с мястото на артериалната пункция. Доказано е, че радиалният достъп намалява честотата на острите хеморагии, особено при ОКС; в изпитването RIVAL (RadIal vs. femorAL access for coronary intervention), използването на радиален, вместо феморален, достъп, фактически намалява смъртността в подгрупата на пациентите със STEMI.[78] Подобни данни се наблюдават в изпит ването RIFLE STEACS.[79] В RIVAL, обаче, се наблюдава зависимост между ползата от радиален достъп и опитността на оператора, което показва, че ползата от радиалния спрямо феморалния достъп зависи от радиалния опит на операторите.

При първична ПКИ, медикамент-излъчващите стентове (drug-eluting stents, DES) намаляват риска от повторна реваскуларизация на прицелната артерия, в сравнение с обикновените метални стентове (bare-metal stents, BMS).[80] Навремето имаше опасения за повишен риска от много късна стент-тромбоза и реинфаркт с DES спрямо BMS.[80] Оказа се, обаче, че при дългосрочно проследяване приложението на DES не е свързано с повишен риск от смърт, миокарден инфаркт или стент-тромбоза.[82] Проблем при рутинната употреба на DES в тези условия е, че много често е трудно да се предвиди достоверно, доколко пациентите са способни да спазят или да понесат удълженото приемане на двойна антитромбоцитна терапия (dual antiplatelet therapy, DAPT). По-настоящем се провеждат проучвания, дали по-новите поколения DES водят до по-добър клиничен изход, в сравнение с по-старите поколения DES или BMS.

Едно едноцентрово рандомизирано изпитване, TAPAS (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction),[83] показва подобрение на показателите за миокардна реперфузия (резолюция на ST-сегмента и миокардно оцветяване, myocardial blush) от рутинното приложение на мануална тромбаспирация, преди въвеждането на балон или стент в коронар-

Таблица 11: Първична ПКИ: показания и процедурни аспекти

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Показания за първична ПКИ			
Първичната ПКИ е предпочитана реперфузионна терапия спрямо фибринолизата, ако се извършва от квалифициран екип в рамките на 120 min от ПМК.	I	A	69, 99
Първична ПКИ е показана при пациенти с тежка остра сърдечна недостатъчност или кардиогенен шок, освен когато очакваното специфично ПКИ-закъснение е твърде голямо, а пациентът се представя рано след началото на симптоматиката.	I	B	100
Процедурни аспекти на първичната ПКИ			
При първична ПКИ се препоръчва стентиране (спрямо ангиопластика само с балон).	I	A	101, 102
Първичната ПКИ трябва да се ограничи до виновния съд, освен когато има кардиогенен шок и персистираща исхемия след ПКИ на очакваната виновна артерия.	IIa	B	75, 103–105
Ако се извършва от опитен радиалист, радиалният достъп се предпочита пред феморалния достъп.	IIa	B	78, 79
Ако пациентът няма противопоказания за продължителна DAPT (показания за перорална антикоагулация или висок изчислен дългосрочен хеморагичен риск) и вероятно ще спазва лечението, DES се предпочитат пред BMS.	IIa	A	80, 82, 106, 107
Рутинна тромбаспирация трябва да се обсъди.	IIa	B	83–85
Рутинно използване на устройства за дистална протекция не се препоръчва.	III	C	86, 108
Рутинно използване на IABP (при пациенти с шок) не се препоръчва.	III	A	97, 98

BMS = bare-metal stent (обикновен метален стент); DAPT = dual antiplatelet therapy (двойна антитромбоцитна терапия); DES = drug-eluting stent (медикамент-излъчващ стент); IABP = intra-aortic balloon pump (интра-аортна контрапулсация); ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

ната артерия. Едногодишното проследяване в това пручване установява, като вторичен краен показател, намаление на смъртността след тромбоаспирация.[84] Мета-анализ на TAPAS и няколко по-малки проучвания дава подобни резултати.[85] Установи се, че устройствата за механична емболектомия или емболична протекция нямат подобен ефект. Все пак, разликата в клиничното въздействие между различните модели (устройства) е все още неизяснена.[86] В неодавнашното рандомизирано изпитване INFUSE-AMI (INtracoronary abciximab inFUsion and aSpiration thrombEctomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for Anterior ST segment elevation Myocardial Infarction), тромбаспирацията не е повлияла на големината на инфаркта.[87] Бяха започнати няколко големи рандомизирани проучвания в опит да се потвърдят резултатите на TAPAS.[88,89]

Операторите, извършващи първична ПКИ при STEMI, трябва да разбират значението на правилния избор на размер на стента. Повечето пациенти със STEMI имат някаква степен на коронарен спазъм и по тази причина се препоръчва вътрекоронарно приложение на нитрати преди извършване на коронарния ангиографски запис, който се използва за подбор на размер на стента. Наличието на тромб също може да доведе до избор на по-малък размер на стента (under-sizing) или субоптимално разгъване на стента, което е честа причина за рестеноза или стент-тромбоза в реалната практика.

Предварителни клинични изпитвания изучават значението на миокардното пред- и след-кондициониране за подобряване на миокардното спасяване (salvage). Малко рандомизирано изпитване проверява ползата от дистанционно кондициониране, посредством интермитентна исхемия на горен крайник в четири цикъла от 5-минутни инфлации и дефлации на маншона за кръвно налягане.[90] Това е довело до подобрение на сурогатните маркери за миокардно спасяване, преценени с перфузионна сцинтиграфия на миокарда на 30-ия ден. Не се знае дали тази находка съответства на клинична полза. Ролята на след-кондиционирането беше изучена в малки опити с приложение на повтарящи се раздувания на балон или инфузии с циклоспорин. Резултатите са противоречиви.[91-95] Поради предварителния характер на тези данни и малкия размер на изпитванията, в момента се чака потвърждение от текущи рандомизирани изпитвания на клиничната полза от миокардно пред- и след-кондициониране, преди тези процедури да бъдат препоръчани на рутинната клинична практика.

Изпитването CRISP AMI (Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction) показва, че няма полза от рутинна интрааортна балонна контрапулсация (intra-aortic balloon pump, IABP) при преден инфарт без шок,[97] а хеморагичният риск се увеличава, което съответства на данните за ролята на IABP при пациенти с остър миокарден инфаркт без кардиогенен шок.[(98)]

3.5.3.2 Перипроцедурна фармакотерапия (таблица 12)

Пациенти, подложени на първична ПКИ, трябва да получат двойна комбинация от антитромбоцитни средства (DAPT), включително аспирин и аденозин дифосфат (adenosine diphosphate, ADP) рецепторен блокер, колкото е възможно по-рано преди ангиографията, както и парентерален антикоагулант. Досега няма проучвания, оценяващи прием на DAPT преди, спрямо прием след хоспитализацията, както и прием преди, спрямо прием по време на, ангиографията в условията на STEMI, но предварителният прием е честа практика в Европа и съответства на фармакокинетичните данни за пероралните антитромботични средства, които показват, че ранният прием се предпочита за достигане на по-ранен ефект.

Аспиринът трябва да се дава предимно перорално (за предпочитане 150 – 300 mg), включително дъвчаща форма, за да се осигури пълна инхибиция на TXA2-зависимата агрегация, но може да се приложи и интравенозно при пациенти със затруднено преглъщане. Клиничните данни относно оптималната i.v. доза са оскъдни, но фармакологичните данни показват, че дозировка по-ниска от пероралната може да избегне инхибицията на простациклина и следователно трябва да се предпочита дозировка 80 – 150 mg i.v. аспирин.

Препоръчваните ADP-рецепторни блокери са прасугрел (насищаща доза 60 mg пер ос, поддържаща доза 10 mg) или тикагрелор (насищаща доза 180 mg пер ос, поддържаща доза 90 mg два пъти дневно); тези лекарствени средства имат по-бързо начало на действие и по-голяма мощност, и превъзходство над клопидогрел, доказано в големи проучвания за клиничен изход.[109,110] В изпитването TRITON – TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibitioN – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), прасугрел подобрява комбинирания първичен краен показател (сърдечно-съдова смърт, нефатален МИ или инсулт) при клопидогрел-наивни пациенти, подложени на ПКИ, включително първична или вторична ПКИ при STEMI, или при умерено до високорискови остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента (NSTE-ACS), при условие че се извършва коронарна ангиография.[109] В цялата изпитвана група има сигнификантно нарастване на честотата на големите хеморагии по (дефиницията на) TIMI. В подгрупата пациенти със STEMI, продложени на първична или вторична ПКИ, ползата е отчетлива, без сигнификантно нарастване на несвързания с АКБ(CABG) хеморагичен риск.[111] Прасугрел е противопоказан при пациенти с преживян инсулт/транзиторна исхемична атака (TIA). Употребата му по-принцип не се препоръчва при пациенти на възраст ≥75 години или при пациенти с по-ниско телесно тегло(<60 kg), тъй като в тези подгрупи не се наблюдава нетна клинична полза. Европейските препоръки посочват, че, ако се използва при такива пациенти, трябва да се има предвид еднаква насищаща доза, но намалена поддържаща доза от 5 mg, въпреки че няма данни за клиничен изход с тази доза, а в тези условия има алтернативни ADP рецепторни блокери.[112] В изпитването PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), тикагрелор подобрява комбинирания първичен краен показател (сърдечно-съдова смърт, нефатален МИ или инсулт), а намалява и сърдечно-съдовата смъртност при клопидогрел-наивни или предварително лекувани пациенти със STEMI (предвидени за първична ПКИ) или с умерен до високорисков NSTE-ACS (планирани за консервативно или инвазивно лечение).[109,110] Въпреки че няма сигнификантна разлика в общата честота на PLATO-дефинираните и TIMI-дефинираните големи хеморагии между групите с кропидогрел и тикагрелор, PLATO-дефинираните и TIMI-дефинираните големи хеморагии, които не са свързани с байпас-хирургия са по-чести с тикагрелор. В подгрупата пациенти със STEMI, ползата е отчетлива.[113] Тикагрелор може да предизвика преходен задух в началото на лечението, който не е свързан с морфологични или функционални белодробни отклонения и който рядко води до прекъсване на лечението.[114] В PLATO, пациентите, получили задух, показват полза от тикагрелор по отношение на показателя смъртност, отговаряща на тази

Таблица 12: Перипроцедурни антитромбозни средства при първична перкутанна коронарна интервенция

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Антитромбоцитна терапия			
Препоръчва се аспирин перорално или i.v. (при невъзможност за гълтане).	I	B	133, 134
Допълнително към аспирин се препоръчва ADP-рецепторен блокер. Възможностите са:	I	A	135, 136
• Прасугрел при клопидогрел-наивни пациенти, при липса на преживян инсулт/ТИА, възраст <75 години.	I	B	109
• Тикагрелор.	I	B	110
• Клопидогрел, за предпочитане при неналичност на или противопоказания за прасугрел или тикагрелор.	I	C	-
GP IIb/IIIa инхибитори трябва да се обсъдят, като превантивна (bailout) терапия, ако има ангиографски данни за масивен тромб, бавна или липсваща перфузия (slow или no-reflow) или тромботично усложнение	IIa	C	-
Рутинна употреба на GP IIb/IIIa инхибитор, като допълнение към първична ПКИ проведена с нефракциониран хепарин, може да се обсъди при пациенти без противопоказания.	IIb	B	137–141
Прединвазивна употреба на GP IIb/IIIa инхибитор (вместо вътре-лаб употреба) може да се обсъди при високорискови пациенти,които се трансферират за първична ПКИ	IIb	B	127, 128, 137, 142
Възможностите за GP IIb/IIIa инхибитори са (с ниво на доказателственост, LoE, за всяко средство):			
• Абциксимаб		A	137
•Ептифибатид (в двукратен болус)		B	138, 139
• Тирофибан (във висока болусна доза)		B	140, 141
Антикоагуланти			
При първична ПКИ трябва да се използва инжекционен антикоагулант.	I	C	-
Бивалирудин (с употреба на GP IIb/IIIa блокер ограничена до bailout) се препоръчва пред нефракциониран хепарин и GP IIb/IIIa блокер.	I	B	124
Еноксапарин (с или без рутинен GP IIb/IIIa блокер) може да бъде предпочетен пред нефракциониран хепарин.	IIb	B	122
Нефракциониран хепарин с или без рутинен GP IIb/IIIa блокер трябва да се използва при пациенти, неполучаващи бивалирудин или еноксапарин.	I	C	1
Фондапаринукс не се препоръчва за първична ПКИ.	III	B	118
Употребата на фибринолиза преди планирана първична ПКИ не се препоръчва.	III	A	127, 143

ADP = аденозин дифосфат; GP = гликопротеин; i.v. =интравенозно; лаб = катетеризационна лаборатория; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; ТИА = транзитора исхемична атака; НФХ, UFH = нефракциониран хепарин, unfractionated heparin.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

в цялата изпитвана група. Тикагрелор може да бъде свързан и с безсимптомна брадикардия през първата седмица на терапията. Нито едно от по-мощните средства (прасугрел или тикагрелор) не трябва да се използва при пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт или при пациенти с умерена до тежка чернодробна болест. При неналичност на тези средства (или ако са противопоказани), вместо тях трябва да се даде клопидогрел 600 mg пер ос.[115] Клопидогрел не е оценяван спрямо плацебо в нито едно голямо проучване за клиничен изход в условията на първична ПКИ, но по-голямата дозировка 600 mg насищаща доза/150 mg поддържаща доза през първата седмица превъзхожда дозировката 300/75 mg в подгрупата пациенти, подложени на ПКИ в изпитването OASIS-7 (Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions 7),[115] а е доказано, че високите насищащи дози клопидогрел водят до по-бърза инхибиция на ADP-рецептор. Това съответства на фармакокинетиката на клопидогрел – лекарствен предшественик, който претърпява широк метаболизъм преди да стане активен и следователно трябва да се дава в по-високи дози и колкото може по-рано, за да упражни действието си в спешните условия на първична ПКИ. Нещо повече, предварителното лечение с висока доза клопидогрел превъзхожда интрапроцедурното лечение в обсервационни проучвания.[116,117] Всички ADP рецепторни блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с висок хеморагичен риск или със сигнификантна анемия.

Възможната антикоагулация при първична ПКИ е нефракциониран хепарин (НФХ, UFH), еноксапарин и бивали-

рудин. Употребата на фондапаринукс в контекста на първична ПКИ е съпроводена от потенциална вреда в изпитването OASIS 6 и, следователно, не се препоръчва.[118] Няма плацебо-контролирани изпитвания, оценяващи НФХ при първична ПКИ, но опитът с това средство е огромен. Дозировката трябва да следва стандартните препоръки за ПКИ (т.е. начален болус 70 – 100 U/kg, когато не е планиран GP IIb/IIIa инхибитор или 50 – 60 U/kg, когато се очаква употреба на GP IIb/IIIa инхибитори). Няма солидни данни, препоръчващи употребата на активирано време на съсирване за съобразяване на дозата или мониториране на НФХ и, ако се използва активирано време на съсирване, то не трябва да води до забавяне на реканализацията на инфарктната артерия. Еноксапарин (0.5 mg/kg i.v., последвани от s.c. лечение) се предлага от няколко нерандомизирани проучвания, като показващ предимство пред НФХ при първична ПКИ.[119-121] Той е сравнен с НФХ в едно рандомизирано изпитване с открит протокол, ATOLL (Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and inTravenous enOxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up). Първичният комбиниран краен показател от смърт в рамките на 30 дни, усложнение на миокарден инфаркт, процедурен неуспех и голяма хеморагия не се редуцира сигнификантно (17% редукция, P = 0.063), но има редукция на комбинирания главен вторичен краен показател от смърт, рекурентен миокарден инфаркт или ОКС или неотложна реваскуларизация и на други вторични комбинирани крайни показатели, като смърт или ресусцитиран сърдечен арест и смърт или усложнение на миокарден инфаркт. Важно е, че няма индикация за повишен хеморагичен риск при употреба на еноксапарин спрямо НФХ.[122] Въз основа на тези съображения и на значителния клиничен опит с еноксапарин при други видове ПКИ,[109-111] еноксапарин може да бъде предпочетен пред НФХ.

Едно голямо изпитване с открит протокол демонстрира предимството на бивалирудин над комбинацията НФХ + GP IIb/IIIa инхибитор,[123] обусловено от подчертана редукция на кървенето, за сметка на първоначално зачестяване на стент-тромбозата, което се компенсира до 30-ия ден.[124] Важното е, че това проучване съобщава за редукция на общата и сърдечносъдовата 30-дневна смъртност, която се запазва до 3-та година.[82] Голяма част от пациентите в изпитването HORIZONS – AMI (Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and Stents in Acute Myocardial) са получили предрандомизационен НФХ и приблизително 10% – превантивно (bailout) GP IIb/IIIa блокери. Това заслужава отбелязване, защото интерпретацията на изпитването се повлиява слабо от взаимодействието между предрандомизационната употреба на НФХ, употребата на 600 mg насищаща доза клопидогрел и намаления риск от стент-тромбоза.[125]

Няколко изпитвания, проведени преди рутинната употреба на DAPT, предимно използващи абциксимаб, отчитат клинична полза от GP IIb/IIIa инхибиторите, като допълнение към първична ПКИ, проведена с НФХ.[126] Изпитването FINESSE (Facilitated INtervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events)[127] установява, че рутинното прединвазивно приложение на абциксимаб преди първична ПКИ не води до клинична полза, а увеличава хеморагичния риск в сравнение с рутинното приложение в катетеризационната лаборатория, което показва, че при пациенти насочени за първична ПКИ изглежда няма доловима полза, а само вреда от започване на GP IIb/IIIa инхибитори в доболничната фаза. Един post-hoc подгрупов анализ на изпитването FINESSE, който се фокусира върху пациенти, представящи се в рамките на 4 часа от началото на симптоматиката в болници без ПКИ и подлежащи на трансфер, подсказва, че те биха могли да имат полза от употребата на абциксимаб.[128] Наскоро, продължаващото изпитване ON-TIME 2 (ONgoing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation 2)[129] установи подобрение на сурогатните маркери за реперфузия при приложение на тирофибан, започнат в доболничната фаза преди планирана първична ПКИ и продължен до 18 h след процедурата (в сравнение с употребата при нужда, а не системно, в катетеризационната лаборатория). Наблюдава се и редукция на комбинирания вторичен краен показател, включващ смърт при рекурентен миокарден инфаркт с неотложна реваскуларизация на прицелния съд и процедура за преодоляване на тромботично усложнение. И накрая, в голямото изпитване HORIZONS – AMI,124 не се установява отчетлива полза от употребата на комбинация GP IIb/IIIa инхибитор + НФХ, в сравнение с бивалирудин (където значителна част от пациентите са получили НФХ пред рандомизацията), а изпитването BRAVE-3 (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3) не намират доказателства за редукция на инфарктните размери от лечение с абциксимаб при пациенти с първична ПКИ, получаващи 600 mg клопидогрел.[130] Следователно, няма окончателен отговор относно текущата роля на рутинната употреба на GP IIb/IIIa инхибитори при първична ПКИ в ерата на мощната DAPT, особено с използване на прасугрел или тикагрелор, и предлабораторното им започване е в най-добрия случай с неясна стойност. Употребата на GP IIb/IIIa инхибитори като превантивна (bailout) терапия в случаите с ангиографски данни за голям тромб, бавна или липсваща перфузия (slow или no-reflow) и други тромботични усложнения е основателна, въпреки че не е проверена в рандомизирано изпитване. В заключение, съществуващите данни показват, че ако бивалирудин е избраният антикоагулант, няма полза от рутинно добавяне на GP IIb/IIIa блокери и стратегията за самостоятелно приложение на бивалирудин (с незадължителна превантивна (bailout) употреба на GP IIb/IIIa блокери) води до по-ниска честота на кървене и намалена смъртност. Ако избраният антикоагулант е НФХ или еноксапарин, ролята на рутинната – в противовес на превантивната (bailout) – употреба на GP IIb/IIIa блокери остава дискутабилна.

Интракоронарното (i.c.) приложение на GP IIb/IIIa инхибитори е тестувано спрямо i.v. приложение в няколко малки проучвания и е свързано с известни ползи.[131] Изпитването INFUSE-AMI (Intracoronary abciximab iNFUsion and aspiration thrombectomy for anterior ST-segment ElevAtion Myocardial Infarction)[87] рандомизира 452 пациенти подложени на прекутанна коронарна интервенция с бивалирудин да получат локално абциксимаб срещу интервенция без абциксимаб. Интракоронарният абциксимаб намалява размерите на инфаркта на 30-ия ден, измерени с ядрено-магнитен резонанс, но не подобрява общата оценка за абнормна кинетика на сърдечната стена, резолюцията на ST-сегмента, коронарния кръвоток след ПКИ или миокардната перфузия. Голямото рандомизирано проучване AIDA-4 (Abciximab Intracoronary vs. intravenously Drug Application 4), което набира 2065 пациенти (т.е. повече от всички предшестващи проучвания взети заедно), не установява клинична полза (но също така и вреда) с този начин на приложение по отношение на комбинирания показател смърт, реинфаркт и сърдечна недостатъчност, и намира гранична редукция на вторичния краен показател сърдечна недостатъчност.[132]

Следователно, i.c. приложение може да се обсъди, но i.v. път трябва да остане клиничен стандарт за приложение на GP IIb/IIIa инхибитори.

Рутинна следпроцедурна антикоагулантна терапия не е показана след първична ПКИ, освен когато има отделно показание за антикоагулация в терапевтични дози (например, поради предсърдно мъждене, механични клапи или ЛК тромб) или профилактични дози за превенция на венозния тромбоемболизъм при пациенти, нуждаещи се от продължителен постелен режим.

3.5.3.3 Превенция и лечение на микроваскуларна обструкция и no-reflow

Недостатъчната миокардна перфузия след успешно механично отваряне на инфарктната артерия се нарича често „no-reflow". Диагнозата no-reflow обикновено се поставя, когато следпроцедурният TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) кръвоток е <3 или в случай на TIMI 3 кръвоток, когато степента на миокардно оцветяване (myocardial blush) е 0 или 1, или когато ST-резолюцията в рамките на 4 h след процедурата е <70%.[144] Други неинвазивни методи са контрастна ехокардиография, единична фотон-емисионна томография, позитрон-емисионна томография (PET) и контрастен ядрено-магнитен резонанс (MRI).

Правени са много опити за лечение на no-reflow с помощта на интракоронарни вазодилататори, i.v. инфузия на аденозин или абциксимаб, но няма окончателни доказателства, че тези терапии повлияват клиничния изход. По подобен начин, въпреки че се използва широко в клиничната практика, няма твърди доказателства, че мануалната тромбаспирация намалява дисталната емболизация.[83-86,145]

3.5.4 Фибринолиза и последващи интервенции

3.5.4.1 Полза от фибринолизата

Фибринолизата е важна реперфузионна стратегия, по-специално, при условие че на пациенти със STEMI не може да бъде предложена първична ПКИ в рамките на препоръчваното време. Ползата от фибринолитичната терапия при пациенти със STEMI е добре установена:[146] приблизително 30 случая на ранна смърт се предотвратяват, в сравнение с плацебо, на 1000 пациенти лекувани в рамките на 6 h след началото на симптоматиката. Като цяло, най-голяма абсолютна полза се наблюдава сред пациентите с най-висок риск, въпреки че пропорционалната полза може да е подобна. Полза се установява и при по-възрастни: в подгрупа от 3300 пациенти на възраст над 75 години, представящи се в рамките на 12 h след началото на симптоматиката с елевация на ST-сегмента или бедрен блок, смъртността е била редуцирана сигнификантно от фибринолитичната терапия.[147]

3.5.4.2 Време до лечение

Анализ на проучвания, в които 6000 пациенти са били рандомизирани да получат доболнична или вътреболнична фибринолиза, показват сигнификантна редукция (17%) на ранната смъртност с доболнично лечение.[72] В мета-анализ на 22 изпитвания,[65] много по-голяма редукция на смъртността е намерена при пациенти, лекувани през първите 2 h, отколкото при пациенти лекувани по-късно. Тези данни подкрепят доболничното започване на фибринолитично лечение, ако е показана тази реперфузионна стратегия. По-скорошни post-hoc анализи на няколко рандомизирани изпитвания и данни от регистри потвърдиха клиничната полза от доболнична фибринолиза.[40,44,47,143] Повечето от тези проучвания съобщават данни за клиничен изход, подобен на този при първична ПКИ, при условие че нуждаещите се от интервенция са получили ранна ангиография и ПКИ (специално тези, при които лизата изглежда неуспешна). Все пак, дали доболничната фибринолиза е свързана със сходен или по-добър клиничен изход от първичната ПКИ при рано представящи се пациенти, не е проучено в проспективни, достатъчно големи рандомизирани проучвания. Продължаващото проучване STREAM (STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction) се занимава с този нерешен въпрос.[148]

3.5.4.3 Рискове от фибринолизата

Фибринолитичната терапия е свързана с малък, но сигнификантен, излишък от инсулти[146] като целият добавен риск се проявява през първия ден след лечението. Тези ранни инсулти са до голяма степен за сметка на мозъчна хеморагия; по-късните инсулти са по-често тромботични или емболични. Напреднала възраст, по-ниско телесно тегло, женски пол, предшестваща мозъчносъдова болест и систолна и диастолна хипертония при хоспитализацията са сигнификантни предиктори на вътречерепен кръвоизлив.[149] В последните изпитвания, интракраниална хеморагия настъпва при 0.9 – 1.0% от общата проучвана популация.[150,151] Големи нецеребрални хеморагии (хеморагични усложнения, които изискват кръвопреливане или са животозастрашаващи) настъпват при 4 – 13% от лекуваните пациенти.[150-152] Приложението на стрептокиназа може да е свързано с хипотония, но тежките алергични реакции са редки. Повторното приложение на стрептокиназа трябва да се избягва, поради антителата, които могат да нарушат активността й и поради риска от алергични реакции.

3.5.4.4 Сравнение между фибринолитичните средства

В изпитването GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries),[153] тъканният плазминоген-активатор (tPA; alteplase) със съпътстващ НФХ в съобразена с активираното парциално тромбопластиново време (activated partial thromboplastin time, aPTT) i.v. дозировка има за резултат 10 смъртни случая по-малко на 1000 лекувани пациенти, в сравнение със стрептокиназа, за сметка на три допълнителни инсулта, само един от които води до остатъчен неврологичен дефицит. Проучени са няколко варианта на приложение на tPA. Двойният болус r-PA (reteplase) не предлага предимство пред ускорения tPA, с изключение на по-лесното му приложение.[151]

Единичен болус коригирана за телесно тегло TNK-tPA (tenecteplase) е еквивалентен на ускорения tPA по отношение на 30-дневната смъртност и е свързан със сигнификантно по-ниска честота на нецеребралните хеморагии и по-малки нужди от кръвопреливане.[150] Болусната фибринолитична терапия е по-лесна за употреба в доболнични условия.

3.5.4.5 Противопоказания за фибринолитична терапия

Абсолютните и относителните противопоказания за фибринолитична терапия са дадени в *таблица 13*. Успешната ресусцитация не прави противопоказана фибринолитичната терапия. Обаче, литичната терапия е неефективна и увеличава кървенето, и не е показана при пациенти, които са рефрактерни към ресусцитация. Удължената или травматична, но успешна, ресусцитация увеличава хеморагичния риск и е относително противопоказание за фибринолиза.[154]

Фибринолитичната терапия се препоръчва до 12 h след началото на симптоматиката, ако първична ПКИ не може да се извърши в рамките на 90 min от момента, когато фибри-

Таблица 13: Противопоказания за фибринолитична терапия

Абсолютни
Предшестваща интракраниална хеморагия или инсулт с неизвестен произход, независимо от давността
Исхемичен инсулт през последните 6 месеца
Увреждане на централна нервна система или неоплазма, или атриовентрикуларна малформация
Скорошни голяма травма/хирургия/нараняване на главата (през последните 3 седмици)
Гастроинтестинално кървене през последния месец
Известно хеморагично нарушение (с изключение на мензис)
Аортна дисекация
Некомпресируеми пункции през последните 24 h (напр., чернодробна биопсия, лумбална пункция)
Относителни
Транзиторна исхемична атака през последните 6 месеца
Перорална антикоагулантна терапия
Бременност или до 1 седмица след раждане
Рефрактерна хипертония (систолно кръвно налягане >180 mmHg и/или диастолно кръвно налягане >110 mmHg)
Напреднала чернодробна болест
Инфекциозен ендокардит
Активна пептична язва
Удължена или травматична ресусцитация

нолизата е възможна, и до 120 min от ПМК (виж точка 3.4.6 и *фигура 1*), ако няма противопоказания (*таблица14*). Колкото по-късно се представи пациентът (особено след 6 h), толкова по-сериозно трябва да се обсъди трансфер за първична ПКИ (като предпочитана пред фибринолитична терапия), тъй като ефикасността и клиничната полза от фибринолизата намаляват с времето, което, при по-късно представяне, има ефекта да увеличава приемливото закъснение преди трансфера за първична ПКИ.[74]

Когато има подходящи условия и обучен медицински или парамедицински персонал, способен да анализира на място или да препрати ЕКГ до болницата за потвърждение, фибринолитична терапия трябва да бъде започната в доболнични условия. Целта е фибринолитичната терапия да бъде започната до 30 min след ПМК. За пациенти, пристигащи в болницата, реалистична цел е фибринолизата да започне в рамките на 30 min (време „врата до балон", 'door-to-needle' time). Предпочита се фибрин-специфично средство. Дозите на фибринолитиците са показани в *таблица 15*.

3.5.4.6 Допълнителна антитромбоцитна и антикоагулантна терапия

Дозите на антитромбоцитната и антитромбиновата ко-терапия са дадени в *таблица 16*.

Убедителни доказателства за ефективността на аспирин в допълнение към фибринолизата бяха демонстрирани в проучването ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), в което се видя, че ползата от аспирин и стрептокиназа е адитивна.[133] Първата доза от 150 – 300 mg трябва да бъде сдъвкана или приложена интравенозно (но в по-малка дозировка), а след това ежедневно трябва да се дава по-малка перорална доза (75 – 100 mg). В изпитването CLARITY-TIMI 28 (CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28), клопидогрел добавен към аспирин редуцира риска от сърдечносъдови събития при пациенти ≤75 години, лекувани с фибринолиза, а в COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), клопидогрел редуцира общата смъртност при такива пациенти.[156,157] Съответно, има основания за рутинна употреба на клопидогрел, добавен към аспирин, в допълнение на литичната терапия. Прасугрел и тикагрелор не са проучени като допълнение на фибринолиза и не трябва да се дават.

Ролята на GP IIb/IIIa инхибиторите, използвани в съчетание с ранна рутинна следтромболизна ПКИ е неясна. В изпитването GRACIA-3 (GRupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda),[173] 436 пациенти със STEMI, лекувани с тенектеплаза, еноксапарин и аспирин, са рандимизирани да получат или да не получат тирофибан. Не са получени доказателства, че приложението на тирофибан подобрява епикардната или миокардната перфузия.

Парентерална антикоагулация се използва широко по време на и след фибринолиза и трябва да се прилага предимно до реваскуларизацията (ако е извършена). В останалите случаи тя трябва да се приложи най-малко за 48 h или за срока на болничния престой до 8 дни. Установено е, че НФХ подобрява коронарната проходимост след алтеплаза, но не и след стрептокиназа.[174,175] Внимателното дозиране и честото мониториране на i.v. терапия с НФХ са задължител-

Таблица 14: Фибринолитично лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Фибринолитична терапия се препоръчва в рамките на 12 h след началото на симптоматиката при пациенти без противопоказания, ако първична ПКИ не може да бъде проведена от опитен екип до 120 min след ПМК.	I	A	1, 41
При пациенти, представящи се рано (<2 h след началото на симптоматиката) с голям инфаркт и нисък хеморагичен риск, фибринолиза трябва да се обсъди, ако времето от ПМК до раздуване на балон е >90 min.	IIa	B	40, 41, 73
Ако е възможно, фибринолизата трябва да започне в доболнични условия.	IIa	A	72, 73, 155
Фибрин-специфично лекарство (тенектеплаза, алтеплаза,ретеплаза) се препоръчва (пред фибрин-неспецифични средства).	I	B	150, 153
Перорален или i.v. аспирин трябва да се приложи.	I	B	133
Клопидогрел е показан в допълнение към аспирин.	I	A	156, 157
Антитромбинова ко-терапия с фибринолизата			
Антикоагулация се препоръчва при пациенти със STEMI, лекувани с литици, до реваскуларизацията (ако е извършена) или за срока на болничния престой до 8 дни. Антикоагулантът може да бъде:	I	A	118, 153, 158–164
• Еноксапарин i.v., последван от s.c.приложение (съгласно режима описан по-долу) (предпочита се пред НФХ).	I	A	158–163
• НФХ приложен като коригиран спрямо телесното тегло i.v. болус и инфузия.	I	C	153
При пациенти лекувани със стрептокиназа, фондапаринукс i.v. болус, последван от s.c. доза 24 h по-късно.	IIa	B	118, 164
Трансфер до ПКИ-център след фибринолизата			
Е показан при всички пациенти след фибринолиза.	I	A	165–167, 168–171
Интервенции след фибринолизата			
Спасителна ПКИ е показана незабавно, когато фибринолизата е неуспешна (<50% резолюция на ST-сегмента към 60-та min).	I	A	165, 166
Спешна ПКИ е показана в случай на рекурентна исхемия или данни за реоклузия след първоначално успешна фибринолиза.	I	B	165
Спешна ангиография с намерение за реваскуларизация е показана при пациенти със сърдечна недостатъчност/шок.	I	A	167
Ангиография с намерение за реваскуларизация (на инфарктната артерия) е показана след успешна фибринолиза.	I	A	168–171
Оптимален период за ангиография при стабилни пациенти след успешна лиза: 3–24 h.	IIa	A	172

aPTT = активирано парциално тромбопластиново време, activated partial thromboplastin time; ПМК = първи медицински контакт; i.v. = интравенозно; s.c. = субкутанно; НФХ = нефракциониран хепарин.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

ни; стойности на aPTT >70 s са свързани с по-голяма вероятност за кървене, реинфаркт и смърт. Въпреки повишения риск от голяма хеморагия, нетната клинична полза фаворизира еноксапарин спрямо НФХ в по-нови проучвания: В изпитването ASSENT 3 (ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3) (n = 6095), стандартна доза еноксапарин, приложен в съчетание с тенектеплаза за срок от максимум 7 дни, намалява риска от вътреболничен реинфаркт или вътреболнична рефрактерна исхемия, в сравнение с НФХ.[158] В изпитването ASSENT-3 PLUS (n = 1639)[159], обаче, доболничното приложение на същата доза еноксапарин води до сигнификантно увеличение на честотата на интракраниалните хеморагии при възрастни пациенти. В голямото проучване ExTRACT – TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for ACute myocardial infarction Treatment – Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) (n = 20 506), по-ниска доза еноксапарин се прилага при пациенти на възраст >75 години и при тези с нарушена бъбречна функция (изчислен креатининов клирънс <30 mL/min). Еноксапарин е свързан с редукция на 30-дневния риск от смърт и реинфаркт, в сравнение с НФХ в коригирана за телесно тегло доза, но за сметка на сигнификантно увеличение на нецеребралните хеморагични усложнения. Нетната клинична полза (отсъствие на смърт, нефатален инфаркт и интракраниална хеморагия) фаворизира

Таблица 15: Дози на фибринолитичните средства

	Начално лечение	Специфични противопоказания
Стрептокиназа (SK)	1.5 милиона единици за 30–60 min i.v.	Предшестващо приложение на SK или антистреплаза
Алтеплаза (tPA)	15 mg i.v. болус 0.75 mg/kg за 30 min (до 50 mg) след това 0.5 mg/kg за 60 min i.v. (до 35 mg)	
Ретеплаза (r-PA)	10 единици + 10 единици i.v. болус през интервал от 30 min	
Тенектеплаза (TNK-tPA)	Единичен i.v. болус: 30 mg при телесно тегло <60 kg 35 mg при телесно тегло 60 до <70 kg 40 mg при телесно тегло 70 до <80 kg 45 mg при телесно тегло 80 до <90 kg 50 mg при телесно тегло ≥90 kg	

i.v. = интравенозно.

еноксапарин.[160,161] И накрая, голямото изпитване OASIS-6 показва, че фондапаринукс превъзхожда плацебо или НФХ по отношение на превенцията на смърт и реинфаркт,[118,164] особено при пациенти получаващи стрептокиназа.

В голямо изпитване със стрептокиназа,[176] не се наблюдава редукция на смъртността на 30-ия ден, но сигнификантно по-малко реинфаркти настъпват с бивалирудин (директен антитромбин, приложен за 48 h), в сравнение с НФХ, макар и за сметка на скромно и несигнификантно нарастване на нецеребралните хеморагични усложнения. Бивалуридин не е проучен с фибрин-специфични средства. Следователно, няма доказателства в подкрепа на директните тромбинови инхибитори като допълнение към фибринолизата.

Тенектеплаза, аспирин, еноксапарин и клопидогрел съставляват антитромбозната комбинация, която е изследвана най-широко, като част от фармакоинвазивната стратегия: Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial infarction (TRANSFER),[168] NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction (NORDISTEMI),[170] GRACIA-2,[177] и GRACIA-3.[173]

3.5.4.7 Ангиография след фибринолиза

След започване на литична терапия, пациентите трябва да бъдат транспортирани до ПКИ-център (виж точка 3.4.6). В случаите на неуспешна фибринолиза или ако има данни за реоклузия или реинфаркт с рекурентна елевация на ST-сегмента, пациентите трябва незабавно да получат ангиография и спасителна (rescue) ПКИ.[165] Не е доказано, че повторното приложение на фибринолиза носи полза. Дори когато има вероятност фибринолизата да е успешна (резолюция на ST-сегмента >50% до 60 – 90 min; типична реперфузионна аритмия, изчезване на гръдната болка), препоръчва се стратегия на рутинна ранна ангиография, ако няма противопоказания. Няколко рандомизирани проучвания[168-171,178,179] и три съвременни мета-анализа[172,180] показаха, че ранната рутинна след-тромболизна ангиография с последваща ПКИ (ако е необходима) намаляват честотата на реинфаркта и рекурентната исхемия, в сравнение със стратегията на внимателно изчакване, при която ангиография и реваскуларизация са показани само при пациенти със спонтанна или индуцирана тежка исхемия или ЛК дисфункция. Ползите от ранна рутинна ПКИ след тромболиза се виждат при отсъствие на повишен риск от нежелани събития (инсулт или голяма хеморагия). Следователно, ранното насочване за ангиография с последваща ПКИ (ако е показана) трябва да бъде стандарт на поведение след тромболиза: така наречената „фармакоинвазивна" стратегия. Решаващ въпрос е оптималното време между лиза и ПКИ: изпитванията показват широк диапазон на закъснението, от средно 1.3 h в изпитването CAPITAL-AMI (Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics ALone in Acute Myocardial Infarction) до 16.7 h в изпитване GRACIA-1.[171,179] Въз основа на трите най-нови проучвания, всичките със средно време между началото на лизата и ангиографията 2 – 3 h, препоръчваният времеви прозорец е 3 – 24 h след успешна лиза.[168-170] Продължаващите изпитвания STREAM[148] и GRACIA-4 изследват дали лизата, проведена с модерни допълнителни терапии и последвана от ПКИ, може да постигне подобни или по-добри крайни резултати от първичната ПКИ.

3.5.4.8 Допълнителна антитромбозна терапия при по-късна перкутанна коронарна интервенция след лиза.

При пациенти, подложени на ПКИ няколко часа или дни след фибринолиза, ПКИ трябва да бъде подкрепена от DAPT (аспирин и ADP-антагонист) и антитромбинова терапия, в дози подобни на използваните при първична ПКИ.

3.5.4.9 Реваскуларизационна стратегия при миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента и многоклонова болест

Освен при пациенти в кардиогенен шок и при пациенти с продължаваща исхемия след отваряне на предполагаемата виновна лезия, извършването на ПКИ на невиновните съдове в остри условия по принцип не се насърчава. Най-добрата стратегия при пациенти със STEMI и многоклонова болест, които са получили първична ПКИ на инфарктната артерия в острата фаза с остатъчна многоклонова болест, не е напълно установена. Две от възможните стратегии, които се прилагат често, са консервативен подход – който използва лекарствена терапия след първична ПКИ и реваскуларизация на други артерии, само ако има симптоми или данни за исхемия в провокиращи тестове – или поетапен реваскуларизационен подход, използващ ПКИ или коронарна байпасхирургия на неинфарктни артерии няколко дни или седмици след първична ПКИ, често след потвърждаване на тежестта на стенозите с измервания на фракционния резерв на кръвотока (fractional flow reserve, FFR). Често е необходим мултидисциплинарен подход, включващ сърдечен екип и съответно информирано съгласие на пациента.

При пациенти със STEMI и многоклонова болест, лекувани първоначално с първична и след-тромболитична ПКИ на виновната артерия, при наличие на потвърдена исхемия в

Таблица 16: Дози на антитромбоцитната и антитромбиновата ко-терапии

Дози на антитромбоцитните ко-терапии	
С първична ПКИ	
Аспирин	Насищаща доза от 150–300 mg пер ос или от 80–150 mg i.v., ако пероралният прием не е възможен, последвана от поддържаща доза от 75–100 mg/ден.
Клопидогрел	Насищаща доза от 600 mg пер ос, последвана от поддържаща доза от 75 mg/ден. При пациенти с телесно тегло <60 kg се препоръчва поддържаща доза от 5 mg. При пациенти >75 години, прасугрел по принцип не се препоръчва, но ако лечението се смята за необходимо, трябва да се използва доза от 5 mg.
Прасугрел	Насищаща доза от 60 mg orally, пер ос, последвана от поддържаща доза от 10 mg/ден.
Тикагрелор	Насищаща доза от 180 mg пер ос, последвана от поддържаща доза от 90 mg b.i.d.
Абциксимаб	Болус от 0.25 mg/kg i.v. и 0.125 μg/kg/min инфузия (максимум 10 μg/min) за 12 h.
Ептифибатид	Двоен болус от 180 μg/kg i.v. (приложен през 10-min интервал), последван от инфузия на 2.0 μg/kg/min за 18 h.
Тирофибан	25 μg/kg за 3 min i.v., последвани от поддържаща инфузия на 0.15 μg/kg/min за 18 h.
С фибринолитична терапия	
Аспирин	Начална доза 150–500 mg пер ос или i.v. доза от 250 mg, ако пероралният прием не е възможен.
Клопидогрел	Насищаща доза от 300 mg пер ос при възраст ≤75 години, последвана от поддържаща доза от 75 mg/ден.
Без реперфузионна терапия	
Аспирин	Начална доза 150–500 mg пер ос.
Clopidogrel	75 mg/ден пер ос.
Дози на антитромбиновите ко-терапии	
С първична ПКИ	
Нефракциониран хепарин	70–100 U/kg i.v. болус, когато не се планира GP IIb/IIIa инхибитор. 50–60 U/kg i.v. болус с GP IIb/IIIa инхибитори.
Еноксапарин	0.5 mg/kg i.v. болус.
Бивалирудин	0.75 mg/kg i.v. болус, последван от i.v инфузия на 1.75 mg/kg/h за срок до 4 h след процедурата, според клиничните нужди. След прекратяване на инфузията на 1.75 mg/kg/h, редуцирана инфузионна доза от 0.25 mg/kg/h може да бъде продължена за 4–12 h, според клиничните нужди.
С фибринолитична терапия	
Нефракциониран хепарин	60 U/kg i.v. болус, максимум 4000 U, последван от i.v. инфузия на 12 U/kg, максимум 1000 U/h, за 24–48 h. Прицелно aPTT: 50–70 s или 1.5 to 2.0 пъти по-голямо от контролата, подлежи на проверка на 3, 6, 12 и 24 h.
Еноксапарин	При пациенти <75-годишна възраст: 30 mg i.v. болус, последван 15 min по-късно от 1 mg/kg s.c. на 12 h до изписване от болницата за максимум 8 дни. Първите две дози не трябва да надхвърлят 100 mg. При пациенти >75-годишна възраст: без i.v. болус; започнете с първа s.c. доза от 0.75 mg/kg, максимум 75 mg за първите две s.c. дози. При пациенти с креатининов клирънс <30 mL/min, независимо от възрастта, s.c. дози се дават веднъж на 24 h.
Фондапаринукс	2.5 mg i.v. болус, последван от s.c. доза от 2.5 mg веднъж дневно до 8 дни или дехоспитализацията.
Без реперфузионна терапия	
Нефракциониран хепарин	Същата доза, както с фибринолитична терапия.
Еноксапарин	Същата доза, както с фибринолитична терапия.
Фондапаринукс	Същата доза, както с фибринолитична терапия.

aPTT = активирано парциално тромбопластиново време, activated partial thromboplastin time; b.i.d.= два пъти дневно; GP = гликопротеин, glycoprotein; i.v. = интравенозно; ПКИ = прекутанна коронарна интервенция; s.c. = субкутанно; НФХ = нефракциониран хепарин.

неинфарктни територии, може да бъде извършена поетапна реваскуларизация преди изписване или дни до седмици след първоначалната ПКИ.[181] Сравнение между пълна реваскуларизация по време на болничния престой [инфарктна артерия (infarct-related artery, IRA) и неинфарктна артерия (non-IRA)] и консервативен подход (само IRA) се прави в CVLPRIT (Complete Vs. Lesion-only PRImary PCI Trial), а също и в изпитването PRAMI (Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction). И двете изпитвания оценяват отношението полза/риск при третиране на неинфарктни лезии. По подобен начин, изпитването DANAMI-3 (DANish study of optimal acute treatment of patients with ST-elevation Myocardial Infarction 3) в момента прави проверка дали да се третират или да не се третират невиновните лезии при пациенти лекувани преди това с първична ПКИ.

3.5.5 Коронарна байпас-хирургия (аорто-коронарен байпас, АКБ, CABG) и многоклонова коронарна реваскуларизация

Броят пациенти, които изискват АКБ (хирургия) в острата фаза на STEMI е малък, но тя може да е показана при пациенти с неподходяща анатомия за ПКИ, но които имат отворена инфарктна артерия, тъй като проходимостта на тази артерия осигурява време за насочване към хирургичен екип. Тя може да е показана и при пациенти в кардиогенен шок, ако коронарната анатомия не е подходяща за ПКИ или в подходящото за хирургична корекция време при пациенти с механични усложнения. АКБ се използва рядко, а ползата от него е несигурна, при пациенти с неуспешна ПКИ, неподходяща за ПКИ коронарна оклузия и при наличие на рефрактерна симптоматика след ПКИ, тъй като в повечето от тези случаи времето до приложение на хирургична реперфузия е дълго, а хирургичните рискове в тези условия са максимални.

3.5.5.1 Въздържание от аденозин-дифосфат инхибитори заради хирургия

Рискът от кървене, свързан с хирургията, трябва да бъде съпоставен с риска от рекурентни исхемични събития, свързани с прекъсване на терапията, като се имат предвид естеството на хирургията, исхемичният риск и обхватът на коронарната болест (CAD), отдалечеността на острия епизод, отдалечеността на ПКИ и рискът от стент-тромбоза. Клопидогрел е свързан с повишен хеморагичен риск, когато е спрян по-малко от 5 дни преди операцията. Прасугрел също се свързва с отчетливо нарастване на хеморагичния риск.[109] Що се отнася до тикагрелор, данните от изпитването PLATO[110] показват, че тикагрелор, спрян 3 – 5 дни преди CABG, показва сходни, свързани с CABG, големи хеморагии и трансфузии с клопидогрел или тикагрелор. Въпреки че честотата на нефатален миокарден инфаркт и инсулт в двете групи на тази кохорта не се различава сигнификантно, групата с тикагрелор има два пъти по-ниска смъртност. При стабилизирани пациенти е разумно клопидогрел да бъде спрян поне 5 дни преди операцията, а прасугрел да бъде спрян 7 дни преди операцията. Предвид данните от PLATO, тикагрелор може да се спре 3 до 5 дни пред операцията.

Дали ADP-рецепторните антагонисти трябва да бъдат рестартирани след CABG хирургия не е проучвано в специфично изпитване и оптималният момент за това рестартиране остава неизвестен. Въпреки това, предвид редукцията на първичния краен показател и смъртността с тикагрелор в изпитването PLATO и продължаващия риск от исхемични събития при пациенти след CABG, разумно е, веднага щом бъде преценено за безопасно по отношение на хеморагичния риск, да се рестартира DAPT. При пациенти с много висок риск, когато спирането на антитромбоцитната терапия преди операция изглежда много рисковано (напр., през първите седмици след имплантация на стент), се предлага преди операцията да се премине на обратимо антитромбоцитно средство с кратък полуживот, напр., GP IIb/IIIa рецепторните инхибитори тирофибан или ептифибатид,[182] но няма клинични доказателства в подкрепа на този подход, който се основава само на фармакокинетични или фармакодинамични проучвания. В бъдеще, употребата на кангрелор, обратим i.v. ADP-рецепторен антагонист, може да позволи да се поддържа тромбоцитна инхибиция до самата операция при пациенти,спиращи пероралната антитромбоцитна терапия.[183]

3.5.6 Не-реперфузирани пациенти

3.5.6.1 Употреба на антитромботици

При пациенти, представящи се в рамките на 12 h от началото на симптоматиката, на които не е била направена реперфузионна терапия или при пациенти, представящи се след повече от 12 h, аспирин, клопидогрел и антитромбиново средство (НФХ, еноксапарин или фондапаринукс) трябва да се дадат възможно най-бързо (виж точка 3.4.6).[1,156,184] В OASIS-6, фондапаринукс превъзхожда НФХ в подгрупа от 1641 такива пациенти и би могъл да е предпочитаният антитромбин с това показание.[185] Ако при пациент получаващ i.v., фондапаринукс се наложи извършването на ПКИ, по време на процедурата трябва да се приложи НФХ, в същите дози, както при първична ПКИ, за свеждане до минимум на риска от катетърна тромбоза.[186] Препоръчваните дози са дадени в *таблица 16*. Нито едно от пероралните средства не е проучено при тази специална подгрупа пациенти, но ползата от клопидогрел спрямо плацебо е приемлива при пациенти с ОКС в изпитването CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events),[187] независимо от реваскуларизационната стратегия. Тикагрелор превъзхожда клопидогрел при пациенти с ОКС, рандомизирани за ранна неинвазивна стратегия, с подобна тенденция и при тези, които не са реваскуларизирани по време на въпросната хоспитализация.[188]

3.5.6.2 Инвазивна оценка и реваскуларизация

Понякога пациентите търсят медицинска помощ прекалено късно и/ или не получават реперфузионна терапия, или претърпяват неуспешна реперфузионна терапия. Предполага се, че постигането на коронарна проходимост във всяка от тези ситуации може все пак да има благоприятен ефект чрез предотвратяване на нежелано ЛК ремоделиране, подобряване на ЛК функция, повишаване на електрическата стабилност и образуване на колатерални съдове към други коронарни територии за превенция на бъдещи събития (хипотеза за „отворената артерия"). Няколко изпитвания оценяват тази хипотеза, далеч най-голямото от които е изпитването ОАТ (виж по-горе),[62] където 20% от пациентите са получили фибринолитично лечение за изследваното събитие. ПКИ не редуцира случаите на смърт, реинфаркт или сърдечна недостатъчност, в сравнение със самостоятелната лекарствена терапия. Нещо повече, наблюдава се тенденция за излишък от реинфаркти по време на четирите години наблюдение в групата с инвазивна терапия, в сравнение с лекарствената група. Мета-анализ на всички изпитвания на тази ситуация даваподобни резултати.[63] Тези проучвания демонстрират, че късната ПКИ на

оклудирана инфарктна артерия след миокарден инфаркт при стабилни пациенти не носи допълнителна полза спрямо оптималната лекарствена терапия. Така, от всички пациенти, представящи се дни след острата фаза със завършен миокарден инфаркт, само онези с рекурентна ангина или документирана резидуална исхемия и доказан виталитет на голяма миокардна територия при неинвазивното изобразяване могат да бъдат обсъдени за реваскуларизация, когато инфарктната артерия е оклудирана.[4]

Специални подгрупи пациенти

Няколко специфични групи пациенти заслужават специално обсъждане (*таблица 17*):

- *Жените* показват тенденция към по-късно представяне и могат да имат по-често от мъжете доста нетипична симптоматика.[191] Все пак, миокардният инфаркт остава водещата причина за смърт при жените и по тази причина е важно да се поддържа висока степен на суспекция за миокарден инфаркт при жени с потенциални симптоми на исхемия. Допълнително, няколко обсервационни проучвания показват, че при жените има тенденция за провеждане на по-малко интервенции, отколкото при мъжете и че те получават по-рядко и реперфузионна терапия;[192] и че това не може изцяло да се отдаде на възрастовата разлика, т.е. жените получават миокарден инфаркт в по-късна възраст от мъжете.[193,194] Когато жените се подложат на ефективна реперфузионна терапия, например, първична ПКИ, те показват същия риск от смърт, както мъжете.[195] Решаващо е, следователно, да се осигури реперфузионнна терапия, толкова ефективно при жените, колкото при мъжете. Жените по принцип имат по-ниско телесно тегло и са по-податливи на хеморагии, поради което антитромботичното лечение и дозировката му трябва да се използват с повишено внимание за хеморагичен риск.
- *Възрастните пациенти* често се представят с нетипична или слабо изразена симптоматика, което може да доведе до забавяне или пропускане на диагнозата миокарден инфаркт (MI).[189] Възрастните са с особено висок риск от кървене и други усложнения на острата терапия, тъй като хеморагичният риск нараства с възрастта, бъбречната функция показва тенденция към намаляване, а честотата на придружаващите заболявания е висока. Допълнително, обсервационни проучвания показват често предозиране на антитромбозните средства.[190] Ключово значение, по тази причина, има да се поддържа

Таблица 17: Специални подгрупи пациенти

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Двата пола трябва да се лекуват по сходен начин.	I	C	-
Висока степен на подозрение за миокарден инфаркт трябва да се поддържа при жени, диабетици и възрастни пациенти с нетипична симптоматика.	I	B	189
Специално внимание трябва да се обърне на правилното дозиране на антитромботиците при възрастни и пациенти с бъбречна недостатъчност.	I	B	190

[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

Таблица 18: Начална дозировка на антитромбозните средства при пациенти с хронична бъбречна болест (изчислен креатининов клирънс <60 mL/min)

	Препоръки
Аспирин	Без промяна на дозата.
Клопидогрел	Без промяна на дозата.
Прасугрел	Без промяна на дозата. Липсват данни при терминална бъбречна недостатъчност/диализа.
Тикагрелор	Без промяна на дозата. Липсват данни при терминална бъбречна недостатъчност/диализа.
Еноксапарин	Без промяна на дозата. След тромболиза, при пациенти с креатининов клирънс <30 mL/min, s.c. дози се прилагат веднъж на 24 h.
Нефракциониран хепарин	Без промяна на болусната доза.
Фондапаринукс	Без промяна на дозата. Липсват данни при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност или на диализа.
Бивалирудин	• При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (GFR 30–59 mL/min) трябва да се приложи по-ниска начална скорост на инфузията от 1.4 mg/kg/h. Болусната доза не трябва да се променя. • При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 mL/min) и при зависими от диализа пациенти бивалирудин е противопоказан.
Абциксимаб	Няма специфични препоръки. Внимателно обсъждане на хеморагичния риск.
Ептифибатид	• При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (GFR ≥30 до <50 mL/min), трябва да се приложи i.v. болус от 180 µg, последван от непрекъсната инфузионна доза от 1.0 µg/kg/min докато трае терапията. • При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 mL/min) ептифибатид е противопоказан.
Тирофибан	При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 mL/min) инфузионната доза трябва да се намали с 50%.

GFR = скорост на гломерулна филтрация; i.v. = интравенозно; s.c. = субкутанно.

висока степен на подозрение за миокарден инфаркт при възрастни пациенти, които се представят с нетипични оплаквания и да се обръща специално внимание на правилното дозиране на антитромбозните средства, особено във връзка с бъбречната функция.

- *Бъбречна дисфункция* се установява в приблизително 30 – 40% от пациентите с ОКС и е свързана с по-лоша прогноза и повишен хеморагичен риск.[196] Решението за реперфузия при пациенти със STEMI трябва да се вземе преди да разполагаме с оценка на бъбречната функция, но важно е скоростта на гломерулната филтрация да се изчисли възможно най-скоро след хоспитализацията. При пациенти с ОКС и хронична бъбречна болест често се среща предозиране на антитромбозните средства, което води до повишен хеморагичен риск.[190] Ефектът на тикагрелор е адекватен или усилен при пациенти с бъбречна дисфункция: GFR (скорост на гломерулна филтрация) <60 mL/min в изпитването PLATO.[197] При пациенти с известна или очаквана редукция на бъречната функция, няколко антитромбозни средства трябва да се избягват или да се прилагат в съответно намалена дозировка (*таблица 18*). Важно е да осигури достатъчна хидратация по време на първична ПКИ и след нея, а ограничаването на дозата на контрастните средства играе важна роля за свеждане до минимум на риска от контраст-индуцирана нефропатия.[4]
- *Диабетиците* са с по-висок риск от смърт и усложнения, но изборът на антитромбозно и реперфузионно лечение е еднакъв с този при недиабетици. Ефектът на мощните перорални $P2Y_{12}$ рецепторни инхибитори (прасугрел или тикагрелор) при пациенти с диабет е еднакъв или по-голям от този на клопидогрел.[198,199]

3.6. Лечение на хипергликемията в острата фаза на миокарден инфаркт с ST-елевация

Хипергликемията е честа при хоспитализацията на пациенти с ОКС и е силен предиктор на смъртност и вътреболнични усложнения. Тези повишени стойности на кръвната захар са свързани с неблагоприятна прогноза, както при диабетици, така и при недиабетици. Повишените нива на глюкозата, обаче, можеда са белег и на дългосрочно нарушение на глюкозния метаболизъм, поради недиагностициран диабет или нарушен глюкозен толеранс.[200] Наскоро беше показано, че при пациенти със STEMI без известен диабет, хипергликемията и повишеният хемоглобин A1c (HbA_{1c}) са свързани с лоша прогноза по различни механизми, като по-специално хипергликемията предсказва близката прогноза в съчетание с по-голям размер на инфаркта, докато повишеният HbA_{1c} е свързан с ефекти върху дългосрочната прогноза чрез по-висок начален риск.[201]

Макар че корекцията на хипергликемията с инсулин може да бъде полезна, клинични изпитвания, оценяващи ефектът на метаболитната интервенция при пациенти със STEMI, показват противоречиви резултати.[202] По-специално, ползите от стриктния глюкозен контрол посредством i.v. инсулин, показани в изпитването DIGAMI (Diabetes, Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction), не бяха потвърдени в последвалото изпитване DIGAMI-2. Установи се, че инфузиите с глюкоза-инсулин-калий нямат никаква стойност, а дори са потенциално вредни в комбиниран анализ на две големи рандомизирани изпитвания.[203] Допълнително, при критично болни пациенти, когато се приложи интензивна инсулинова терапия, съществува риск от свързани с хипогликемията събития.[204] Окончателен отговор относно поведението спрямо глюкозата при пациенти със STEMI, включително прагове на лечението и прицелни стойности на глюкозата, отсъства и следователно стратегията на „стриктен, но не прекалено стриктен" глюкозен контрол при STEMI изглежда практичен подход. В острата фаза е разумно хипергликемията да се лекува (т.е., да се поддържат концентрации на кръвната захар ≤11.0 mmol/L), но абсолютно да се избягва хипогликемия.[205,206] Това може да наложи при някои пациенти съобразена с дозата инсулинова инфузия с мониториране на гликемията.

Таблица 19: Лечение на хипергликемията при миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Изследването на гликемията е показано при първоначалната оценка на всички пациенти и трябва да бъде нееднократно при пациенти с известен диабет или хипергликемия.	I	C	-
План за оптимален извънболничен глюкозен контрол и вторична превенция трябва да се направи при пациенти с диабет преди изписването.	I	C	-
Целите на глюкозния контрол в острата фаза трябва да са поддържане на кръвна захар ≤11.0 mmol/L (200 mg/dL) при едновременно избягване на спад на гликемията <5 mmol/L (<90 mg/dL). При някои пациенти това може да наложи инсулинова инфузия в съобразена доза с мониториране на глюкозата, за да се избегне хипогликемия.	IIa	B	202, 204, 207
При пациенти с хипергликемия, но без анамнеза за диабет, трябва да се обсъди изследване на кръвната захар на гладно и на hbA1c, а в някои случаи и перорален глюкозо-толерансен тест след изписването.	IIa	B	208
Не е показана рутинна инфузия на глюкоза-инсулин-калий.	III	A	118, 203

HbA1c = haemoglobin A1c.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

Поради честотата на неразпознатия диабет и нарушения глюкозен метаболизъм при пациенти със STEMI, разумно е да се изследва HbA_{1c} и кръвната захар на гладно при всички пациенти без анамнеза за диабет, които развиват хипергликемия през острата фаза (*таблица 19*). Ако резултатите са съмнителни, може да се наложи глюкозо-толерансен тест след изписването. За предпочитане е той да се направи 4 дни след острата фаза. Най-добрата терапевтична стратегия за специфично намаляване на свързания с повишен HbA_{1c} риск по отношение на смъртността остава неясна, с изключение на стратегиите за вторична превенция (антитромбоцитна терапия, агресивен липиден контрол, контрол на кръвното налягане, промени в начина на живот и сърдечна рехабилитация), които трябва да се приложат при всички преживели остър миокарден инфаркт. Дали резултатите от по-интензивна ранна гликемична терапия с перорални средства осигурява сърдечно-съдова протекция, не е известно и се нуждае от допълнително проучване.[207]

4. Лечение в болничната фаза и при изписването

4.1. Интензивно коронарно отделение – логистика и мониториране

4.1.1 Интензивно коронарно отделение

Пациентите със STEMI трябва да бъдат приети в интензивно кардиологично или интензивно коронарно отделение(*таблица 20*), или в звено с еквивалентно ниво на мониториране, след реперфузионното лечение. Интензивното коронарно отделение е интензивно отделение, създадено да осигури специализирана помощ на пациенти със сърдечно-съдови заболявания, нуждаещи се от постоянно мониториране. Персоналът трябва да бъде подробно запознат с лечението на ОКС, аритмиите, сърдечната недостатъчност, механичната циркулаторна поддръжка и комплексното инвазивно и неинвазивно хемодинамично мониториране (артериални и пулмонални налягания), респираторното мониториране (непрекъснато позитивно налягане на дихателните пътища и бифазно позитивно налягане на дихателните пътища) и поддръжка, както и методите за хипотермия. Отделението трябва да може да лекува пациенти със сериозни бъбречни и белодробни заболявания. Желателната организация, структура и критерии на интензивното коронарно отделение са описани в становище на ESC.[209]

4.1.2 Мониториране

ЕКГ-мониторирането за аритмии и отклонения на ST-сегмента трябва да продължи поне 24 часа след началото на симптоматиката при всички пациенти със STEMI. Последващото мониториране за аритмии зависи от предполагаемия риск и наличното оборудване. Когато пациентът напусне интензивното коронарно отделение, мониторирането може да продължи чрез телеметрия.

4.1.3 Двигателна рехабилитация

Пациенти със значително ЛК увреждане трябва първоначално да бъдат на постелен режим, преди първата оценка на обхвата и тежестта на инфаркта да даде възможност за откриване на ранна сърдечна недостатъчност и аритмии. В неусложнени случаи обикновено пациентът може да сяда извън леглото на първия ден, разрешава му се да използва стол с гърне, да се самообслужва и да се храни сам. Двигателната рехабилитация може често да започне рано (особено при пациенти интервенирани през радиален достъп). Пациенти, които са имали усложнения, трябва да бъдат на постелен режим по-дълго и физическата им активност да бъде възобновена в зависимост от симптоматиката и степента на миокардно увреждане.

Таблица 20: Логистични въпроси на болничната фаза

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Всичи болници, в които се лекуват пациенти със STEMI, трябва да имат интензивно коронарно отделение, оборудвано да осигури всички аспекти на грижите за пациенти със STEMI, включително лечение на исхемията, тежка сърдечна недостатъчност, аритмии и честите придружаващи заболявания.	I	C	-
Продължителност на престоя в интензивното коронарно отделение			
Пациенти, преживяли успешна неусложнена реперфузионна терапия, трябва да се държат в интензивното отделение минимум 24 h, след което могат да бъдат преместени на субинтензивно мониторирано легло за още 24–48 h.	I	C	-
Обратен трансфер към насочващата болница без възможности за ПКИ			
Ранен трансфер (на същия ден) може да се обсъди при избрани нискорискови пациенти след успешна първична ПКИ без наблюдавана аритмия.	IIb	C	-
Дехоспитализация			
Ранната дехоспитализация (след приблизително 72 h) е приемлива при избрани нискорискови пациенти, ако е уредена ранна рехабилитация и адекватно проследяване.	IIb	B	212, 215, 216

ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

4.1.4 Продължителност на престоя

Оптималната продължителност на престоя в интензивното коронарно отделение и болницата трябва да се определя индивидуално, в зависимост от конкретното медицинско и социално състояние на пациента, включително преморбидния здравен статус. С годините се наблюдава прогресивно намаляване на болничния престой след миокарден инфаркт – особено след успешна първична реваскуларизация – без никакво увеличаване на последващата смъртност, което показва, че по-ранното изписване не е свързано с късна смъртност.[210,211] Освен това, изпитването PAMI-II (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction II) показва, че нискорисковите пациенти с успешна първична ПКИ биха могли да се дехоспитализират безопасно на 3-ия ден без неинвазивно изследване.[212] В заключение, ранното изписване на нискорискови пациенти (в рамките на 72 h) е едновременно приемливо и безопасно при пациенти с неусложнен STEMI и успешна първична ПКИ.[211-213] За разграничаване на тези нискорискови пациенти може да са полезни някои схеми, като критериите на PAMI-II или индексът на Zwolle за първична ПКИ.[212,213] Критериите на PAMI II обозначават като нискорискови пациенти на възраст <70 години, с левокамерна изтласкваща фракция > 45%, едно- или двуклонова болест, успешна ПКИ и без персистираща аритмия. Въпреки това, кратък болничен престой означава ограничено време за правилно обучение на пациента и за постепенно повишаване на дозите на средствата за вторична превенция. Съответно, на тези пациенти трябва да се осигури ранна следболнична консултация с кардиолог или лекар от първичната помощ и възможност за редовна рехабилитационна програма – в болницата или в извънболнични условия.

Текущата практика може да включва и ранен трансфер до локална болница след успешна първична ПКИ. При избрани нискорискови пациенти – идентифицирани като безсимптомни и без аритмия, хемодинамично стабилни, не изискващи вазоактивна или механична поддръжка и непланирани за допълнителна реваскуларизация – ранният трансфер (същия ден) под адекватно мониториране и надзор, изглежда безопасен и приложим.[214]

4.2. Оценка на риска и образна диагностика

4.2.1 Показания и срокове (*таблица 21*)

Важно е, след реперфузионно лечение да се идентифицират пациентите с висок риск от последващи събития, като реинфаркт и смърт, и да се интервенира с надеждата за превенция на тези събития. Оценка на риска трябва да се направи рано, тъй като рискът от събития намалява във времето. Преди изписване трябва да се направи оценка на размерите на инфаркта и на ЛК функция в покой, обикновено с ехокардиография. Срокът на следващите изследвания зависи от локалните възможности и дали е извършена успешна ангиография и ПКИ. С нарастващата употреба на първична ПКИ, значението на рисковата оценка за исхемия преди изписването намалява, тъй като може да се приеме, че инфаркт-свързаната коронарна лезия е лекувана и стабилизирана, а наличието или отсъствието на сигнификантни лезии на други артерии е установено. Разработени са няколко рискови оценки, на базата на лесно установими параметри в острата фаза преди реперфузията.[217-219] Клиничните индикатори за висок риск в острата фаза включват по-напреднала възраст, ускорена сърдечна честота, хипотония, Killip class >I, преден инфаркт, предшестващ инфаркт, повишен начален серумен креатини и анамнеза за сърдечна недостатъчност. Малигнените аритмии, пресистиращата гръдна болка и ранната ангина при минимално усилие са също свързани с по-неблагоприятен изход.

Таблица 21: Резюме на показанията за образна диагностика и стрес-тест

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
При представянето			
В острата фаза, когато диагнозата е несигурна, спешната ехокардиография може да е от полза. Все пак, ако тя е неубедителна или неналична и съмнението продължава, трябва да се обсъди спешна ангиография.	I	C	-
След острата фаза			
На всички пациенти трябва да се направи ехокардиография за оценка на инфарктните размери и ЛК функция в покой.	I	B	220, 221
Ако ехокардиографията е невъзможна, като алтернатива може да се направи ЯМР.	IIb	C	-
Преди или след изписване			
При пациенти с многоклонова болест или при които е обсъдена реваскуларизация на други съдове, има показания за стрест-тест или образна диагностика (например, перфузионна стрес-сцинтиграфия на миокарда, стрес-ехокардиография, позитрон-емисионна томография или ЯМР) за исхемия и витален миокард.	I	A	4, 220, 222
Компютър-томографската ангиография няма място при рутинното лечение на пациенти със STEMI.	III	C	-

Ехокардиография = трансторакална или при нужда трансезофагеална ехокардиография; ЛК = левокамерна; ЯМР = ядрено-магнитен резонас; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

Ако, въпреки направената в острата фаза ангиография, има съмнение за индуцируема исхемия, подходящо е в рамките на 4 – 6 седмици да се извърши извънболнична работна проба или образен стрес-тест (със сцинтиграфия, ехокардиография или ядрено-магнитен резонанс) (*таблица 9*). Поради широката й достъпност и ниската цена, най-често се използва работна ЕКГ-проба. Все пак, при пациенти с преживян миокарден инфаркт нейната прецизност е ограничена. Образните стрес-тестове са по-прецизни и позволяват локализация на исхемията. Най-добре валидизирани тестове са перфузионната сцинтиграфия и стрес-ехокардиографията. При пациенти с преживян миокарден инфаркт, долавянето на остатъчна исхемия е предизвикателство, поради съществуващите нарушения в кинетиката на сърдечната стена. Компютър-томографската ангиография е чувствителен метод за установяване на коронарни лезии, но, като морфологичен тест, тя не оценява исхемията, която остава най-важна за терапевтичните решения. Ако основното безпокойство е аритмия, може да се наложи допълнително електрофизиологично изследване преди изписването, а повторната оценка на ЛК изтласкваща фракция след изписването може да има значение за подбор на кандидати за имплантация на кардиовертер-дефибрилатор за първична превенция (*виж по-долу*).

При всички пациенти по време на хоспитализацията трябва да се изследват метаболитните рискови маркери, включително общ холестерол, холестерол в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein (LDL) cholesterol), холестерол в липопротеините с висока плътност, триглицериди на гладно и плазмена глюкоза, както и бъбречната функция. Тъй като LDL показват тенденция за понижение в първите дни след миокарден инфаркт, най-добре е те да се измерят колкото е възможно по-скоро след хоспитализацията.

4.3. Оценка на миокардния виталитет

ЛК дисфункция след остър миокарден инфаркт може да се дължи на некроза, на зашеметяване (stunning) на миокард, оставащ витален в инфарктната територия, на хибернация на витален миокард или на комбинация от всичките три. Простото зашеметяване се възстановява в рамките на 2 седмици от острата исхемична травма, ако не персистира исхемия, но ако персистира, тогава повторното зашеметяване може да премине в хибернация и да изисква реваскуларизация за възстановяване на функцията. Тези концепции са най-приложими при пациенти с тежко нарушена ЛК функция след инфаркт, когато се обсъжда нуждата от реваскуларизация за подобряване на функцията (например, след успешна фибринолиза).

Няколко образни методи, включително PET, единична фотон-емисионна CT и добутамин-стрес ехокардиография бяха широко проучени за оценка на виталитета и предсказване на клиничния изход след миокардна реваскуларизация. По принцип, нуклеарните образни методи имат висока чувствителност, докато методите за оценка на контрактилния резерв имат малко по-ниска чувствителност, но по-висока специфичност. ЯМР има висока диагностична точност за оценка на трансмуралния обхват на миокардния цикатрикс, но способността му да долавя виталитет и да предсказва възстановяване на кинетиката на сърдечната стена не превъзхожда другите образни методи.[223] Разликите във възможностите на различните образни методи са малки, а опитът и наличността им често определят коя методика се използва. Съществуващите данни се основават най-вече на обсервационни проучвания или мета-анализи, с изключение на две рандомизирани клинични изпитвания: и двете се отнасят до изобразяване с PET.[222] Пациенти със значително количество дисфункционален, но витален миокард, вероятно ще имат полза от миокардна реваскуларизация и могат да получат подобрение на регионалната и глобалната контрактилна функция, симптоматиката, работния капацитет и дългосрочната прогноза.[220]

4.4. Дългосрочно лечение на миокардния инфаркт с ST-елевация

Коронарната болест на сърцето е хронично състояние и пациентите, които са се възстановили от STEMI, имат висок риск от нови събития и преждевременна смърт. Фактически, в дългосрочни кохорти, повечето пациенти със STEMI, които умират, го правят след болничното лечение на преживяния инцидент.14 Няколко доказани подхода могат да подобрят прогнозата. Въпреки че дългосрочното поведение при тази голяма група пациенти е задължение на общопрактикуващия лекар, тези стратегии имат по-голям шанс да бъдат приложени, ако се започнат по време на болничния престой. Освен това, промените в начина на живот трябва да бъдат обяснени и препоръчани на пациента преди изписването. Човешките навици, обаче, не се променят лесно, а приложението и затвърждаването на тези промени са дългосрочно начинание. В този смисъл, близката колаборация между кардиолога и лекаря от първичната помощ има решаващо значение. С все по-кратката продължителност на болничния престой при пациенти със STEMI, вече няма ясна граница между остро и хронично лечение при STEMI. Тази глава обобщава, както препоръките за начина на живот, така и лекарствените терапии, които трябва да се обсъдят и приложат преди дехоспитализацията (*таблица 22*).

4.4.1 Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори

Ключовите намеси в начина на живот включват прекратяване на тютюнопушенето и стриктен контрол на кръвното налягане, съвети за диета и контрол на телесното тегло и поощряване на физическата активност. Подробни препоръки са дадени в препоръките за превенция на ESC.[224] Въпреки че дългосрочното поведение при тази голяма група пациенти е задължение на лекаря от първичната помощ, тези намеси имат по-голям шанс да бъдат приложени, ако се започнат по време на болничния престой. Освен това, промените в начина на живот трябва да бъдат обяснени и препоръчани на пациента – който е главното действащо лице – преди изписването. Човешките навици, обаче, не се променят лесно, а приложението и затвърждаването на тези промени са дългосрочно начинание. В този смисъл, близката колаборация между кардиолог и общопрактикуващ лекар, специализирани рехабилитатори, фармацевти, диетолози и физиотерапевти има решаващо значение.

4.4.1.1 Прекратяване на тютюнопушенето

При неподбрана група пушачи с ОКС, вероятността за представяне със STEMI е два пъти по-голяма, отколкото при непушачи, което е израз на силния протромботичен ефект на тютюнопушенето. Обсервационни проучвания показват, че

пациенти, които прекратяват тютюнопушенето, намаляват смъртността си през следващите години, в сравнение с продължилите да пушат. Прекратяването на тютюнопушенето е потенциално най-ефективната от всички мерки за вторична превенция[225] и на постигането му трябва да бъдат посветени много усилия. Пациентите не пушат в острата фаза на STEMI и конвалесцентният период е идеален за здравните специалисти да помогнат на пушачите да прекратят този навик. Възобновяването на тютюнопушенето след изписване, обаче, е често и налага продължителна подкрепа и консултации по време на рехабилитацията. Никотиновото заместване, бупроприон (buproprione) и антидепресантите могат да бъдат полезни. Никотиновите лепенки, както беше доказано, са безопасни при пациенти с ОКС.[226] Едно рандомизирано проучване доказа ефективността и на програма, ръководена от медицински сестри.[227] Всяка болница трябва да приеме протокол за отказване от тютюнопушене.

4.4.1.2 Диета и контрол на телесното тегло

Текущите препоръки за превенция препоръчват:[224] (i) разнообразно хранене; (ii) съобразяване на калорийния прием за избягване на затлъстяване; (iii) повишена консумация на плодове и зеленчуци, както и пълнозърнести храни и хляб, риба (особено мазни видове), месо без тлъстини и нискомаслени млечни продукти; (iv) заместване на наситените мазнини и трансмазнините с мононенаситени и полиненаситени мазнини с растителен и морски произход и намаляване на общата консумация на мазнини (от които наситените трябва да са под една трета) до <30% от общия калориен прием, и (v) намаляване на приема на готварска сол, ако кръвното налягане е повишено. Много обработени и готови храни имат високо съдържание на сол и на мазнини със съмнително качество. Няма доказателства за ползата от употреба на антиоксидантни добавки, диети с нисък гликемичен индекс или хомоцистеин-понижаващи терапии след STEMI. Затлъстяването е нарастващ проблем при пациенти със STEMI. Текущите препоръки на ESC определят за оптимален индекса на телесна маса (body mass index, BMI) <25 kg/m2 и препоръчват редукция на телесното тегло, когато BMI е 30 kg/m2 или повече и при обиколка на талията >102 cm за мъже или >88 cm за жени, защото намаляването на телесното тегло може да подобри много рискови фактори, свързани със затлъстяването. Не е доказано, обаче, че редукцията на телесното тегло сама по себе си намалява смъртността.

4.4.1.3 Физическа активност

Двигателната терапия се използва отдавна за целите на рехабилитацията след STEMI, а ползата от редовните физически упражнения при пациенти със стабилна ИБС е също добре установена. Те могат да намалят безпокойството, свързано с животозастрашаващата болест и да подобрят самочувствието на пациента. Четири механизма се считат за важни за намаляване на честотата на сърдечните събития: (i) подобрение на ендотелната функция; (ii) намалена прогресия на коронарните лезии; (iii) намален тромбогенен риск и (iv) подобрена колатерализация. В голям мета-анализ, физическите тренировки, като част от коронарните рехабалитационни програми, са свързани с 26% редукция на сърдечната смъртност при пациенти с ИБС.[228] Трябва да се признае, че, независимо от отражението си върху смъртността, двигателната рехабилитация може да има други благоприятни ефекти. Има съобщения, че работният капацитет, кардио-респираторните способности и възприятието за благополучие също се подобряват, поне в периода на активни упражнения, даже при възрастни пациенти. Препоръчват се тридесет минути аеробни упражнения с умерена интензивност минимум пет пъти седмично.[224] Всяко стъпало на нарастване на върховия работен капацитет е свързано с редукция на общата смъртност в диапазона 8 – 14%.[229]

4.4.1.4 Контрол на кръвното налягане

При хипертоници със STEMI, кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано. Данни от ретроспективен анализ на изпитването PROVE IT – TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) показват, че, след остри коронарни синдроми, прицелното систолично кръвно налягане трябва да бъде <140 mmHg, но не и <110 mm hg.[230] Фармакотерапията (бета-блокери ACE инхибитори или ARBs), препоръчвана след STEMI, в допълнение към модификацията на начина на живот (намален прием на сол, повишена физическа активност и намаляване на телесното тегло), обикновено спомага за постигането на тези цели. Може да има нужда и от допълнителна лекарствена терапия.

4.4.1.5 Модификация на психосоциалните фактори

Има данни, че овладяванетона стреса е полезно в тези условия: в скорошно проучване, 362 пациенти на възраст 75 години или по-млади, с остър миокарден инфаркт, ПКИ или CABG през последните 12 месеца, са рандомизирани да получават традиционни грижи или традиционни грижи плюс когнитивна поведенческа терапия по програма, фокусирана върху овладяването на стреса. За среден срок на проследяване от 94 месеца, активната група показва с 41% по-ниска честота на фатални и рецидивиращи за първи път нефатални сърдечно-съдови събития (45% по-малко случаи на рекурентен остър миокарден инфаркт) и несигнификано (28%) по-ниска обща смъртност, от референтната група след корекция за други повлияващи клиничния изход параметри. Отчита се и голяма количествена зависимост между честотата на посещенията на груповите сесии и клиничния изход.[231]

4.4.1.6 Програма за физическа рехабилитация

Доказано е, че рехабилитацията с физически упражнения намалява ефективно общата смъртност и риска от реинфаркт, като и че подобрява рисковите фактори, работния капацитет и здравно-зависимото качество на живота след миокарден инфаркт.[232,233] Все пак, тези ползи са установени в ерата, предшестваща модерното лечение на STEMI, а скорошно британско рандомизирано изпитване не успява да демонстрира полза от рехабилитационната програма върху клиничния изход или качеството на живота.[234] Друго по-голямо рандомизирано проучване доказва, че приложената дългосрочна многофакторна образователна и поведенческа намеса е приемлива и помага за дълъг период след миокарден инфаркт, и редуцира някои видове клиничен изход – особено реинфаркта – и глобалния сърдечно-съдов риск.[235] Допълнителна полза от рехабилитационните програми е, че спомагат за осигуряване на правилно титриране и проследяване на ключови утвърдени терапии след STEMI. В днешно време, при пациенти с неусложнен ход, рехабилитацията често може да се проведе в извънболнични условия с ефикасност, която не отстъпва на тази на болничната сърдечна рехабилитация.[236]

4.4.1.7 Възстановяване на активността

Не могат да се дадат общовалидни препоръки по отношение на срока за възстановяване на ежедневните занимания. Решението трябва да бъде индивидуализирано, въз основа на левокамерната функция, завършеността на реваскуларизацията и контрола на ритъма. Продължителното бездействие поради болест е обикновено вредно и леката до умерена физическа активност трябва да се насърчава. Сексуалният живот може да бъде възобновен рано, ако се съобрази с физическите възможности. Въздушните пътувания на голямо разстояние трябва да се избягват за 4 – 6 седмици, ако е налице остатъчна исхемия или левокамерна дисфункция.

4.4.2 Антитромбозна терапия

4.4.2.2 Аспирин

Предвид установената му роля за вторичната превенция,[237] аспирин трябва да се използва за неограничено време при всички пациенти със STEMI. Дозировката на аспирин е обект на дебат. Колкото се отнася до първите дни на лечението, голямото рандомизирано изпитване CURRENT/OASIS 7 (Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events—Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes) не успя да демонстрира разлика в твърдите показатели за клиничен изход, когато се сравняват ниските дози (75 – 100 mg/ден) с относително високите дози от 300 – 325 mg/ден.[115] Ниските дози, обаче, са свързани с по-малко гастро-интестинални хеморагии. За дългосрочно лечение по принцип се използват ниски дози (70 – 100 mg). Данните за тромбоцитната агрегация показват, че бързото обновяване на тромбоцитите при диабетици може да изисква по-високи дози или по-чест прием на аспирин за постигане на тромбоцитна инхибиция,[238,239] но няма доказателства за клинична полза от такава стратегия. Пациенти с анамнеза за свръхчувствителносткъм аспирин мога да са подложат на десенсибилизация и да продължат лечението за неопределено време.[240-242] Пациенти, които са с истинска непоносимост към аспирин, могат да получават вместо него клопидогрел (75 mg/day) като дългосрочна вторична превенция.[243]

4.4.2.2 Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия и комбинирани антитромбозни терапии след миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

DAPT, комбинираща аспирин и ADP-рецепторен блокер (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор), се препоръчва при пациенти със STEMI, които са подложени на първична ПКИ (за срок до 12 месеца), фибринолиза (за срок до 12 месеца, въпреки че наличните данни се отнасят само за един месец на DAPT), а при тези пациенти, които не са получили реперфузионна терапия (за минимум 1 месец и до 12 месеца). Изборът на ADP-рецепторен блокер беше обсъден преди това. Поради липса на данни от изпитвания в подкрепа на удължената DAPT, в предишните ръководства се препоръчваше традиционно по консенсус лечение за 12 месеца след стентиране и за 9 – 12 месеца след STEMI, независимо дали е използван стент (BMS or DES).[1,4,244] Някои проучвания показаха, че няма полза от продължаване на DAPT повече от 6 или 12 месеца след поставяне на DES за превенция на исхемични събития и стент-тромбоза,[245-247] но тези проучвания, дори ако се обединят, включват относително малък брой пациенти със STEMI. Няколко продължаващи големи изпитвания, включително проучването DAPT (Dual Antiplatelet Therapy),[248] проверяват дали по-голямата продължителност на двойната антитромбоцитна терапия след стентиране има клинична полза. Очевидно, след стентиране за ОКС, особено STEMI, удължената DAPT намалява риска от стент-тромбоза, реинфаркт и сърдечно-съдова смъртност,[249] а по-мощната DAPT е свързана с по-голяма клинична полза след всички видове ОКС.[109,110,188] В очакване на резултатите от продължаващи изпитвания, препоръчваната продължителност на DAPT е 9 – 12 месеца със стриктен минимум от един месец при пациенти, които са получили BMS, и шест месеца при тези, които са получили DES. Важно е да се информират пациентите и техните лекари за нуждата от избягване на преждевременното прекратяване на DAPT.

При пациенти със STEMI и предсърдно мъждене, поради нуждата от постоянна антикоагулация след първична ПКИ [въз основа на оценки ≥2 по CHADS2 (Cardiac failure, hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled) или CHA2DS2-VASc (Cardiac failure, hypertension, Age ≥75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) – VAScular disease, Age 65 – 74 and Sex category (Female)],[250,251] се препоръчва „тройна терапия", комбинираща аспирин, ADP-рецепторен антагонист и перорален антикоагулант за намаляване на обременяването с тромбоемболични усложнения, свързани с предсърдно мъждене, и минимизиране на риска от стент-тромбоза.[4] Тя, обаче, е свързана и с повишение на хеморагичните усложнения и, следователно, трябва да бъде приложена за възможно най-кратък срок.[252,253] Този въпрос е обект на противоречия, поради липса на доказателства, а няколко консенсусни документа се опитаха да предложат алгоритъм за вземане на решение.[253-255] Нещо повече, при пациенти със STEMI и показания за антикоагулация, при които са необходими стентове, изборът на BMS вместо DES най-вероятно ще съкрати продължителността на тройната терапия и с това риска от кървене. Тези ползи трябва да бъдат съпоставени с ползата от DES за превенция на рестенозите.[4,253]

Стомашна протекция, за предпочитане с инхибитор на протонната помпа, трябва да се обсъди при пациенти с анамнеза за гастро-интестинален кръвоизлив и е подходяща при пациенти с повече хеморагични рискови фактори, като например, напреднала възраст, едновременна употреба на антикоагуланти, стероиди или нестероидни противовъзпалителни лекарства, включително аспирин във високи дози, и инфекция с helicobacter pylori.[256] Няма фармакокинетично взаимодействие между инхибиторите на протонната помпа и новите мощни P2Y12-рецепторни инхибитори и ясни доказателства, че фармакокинетичното взаимодействие на клопидогрел с някои инхибитори на протонната помпа има значителни клинични последствия.[257-261] Във всеки случай, ползата от избягването или минимизирането на кървенето при пациенти с висок хеморагичен риск надхвърля безпокойството, породено от това фармакокинетично взаимодействие.

Скорошното изпитване ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) тестува добавянето на ривароксабан, антагонист на фактор Xa, към аспирин и клопидогрел след ОКС.[262] В това изпитване, ривароксабан в ниска доза (2.5 mg два пъти дневно) намалява комбинирания първичен показател сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт и инсулт, а също и общата смъртност. Любопитно е, че стент-тромбозата намалява с една трета. Това е свързано с трикратно увеличение на независимите от АКБ големи кръвоизливи и интракраниалната хеморагия. Важно е, че

високата доза ривароксабан (5 mg два пъти дневно) не се съпровожда от подобна полза, а е свързана с голямо нарастване на хеморагичния риск. Изпитването ATLAS ACS 2-TIMI 51 не подлага на проверка комбинацияна от ривароксабан и прасугрел или тикагрелор, която би могла да доведе още по-често до кървене. Това изпитване показва, че при избрани пациенти с нисък хеморагичен риск, дозата от 2.5 mg ривароксабан може да се обсъди при пациенти, които получават аспирин и клопидогрел след STEMI. Едно фаза III изпитване, обаче, на друг Ха-факторен антагонист (апиксабан), APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemicand Safety Events),[263] не установява подобна полза от добавяне на висока доза апиксабан към единична или DAPT при популация с много високорискови ОКС. И накрая, тестуването на дарексабан и дабигатран във фаза II изпитвания за определяне на дозата при пациенти след ОКС,[264,265] показва и за двете лекарства дозо-зависимо нарастване на големите хеморагии, без знак, че добавянето на антикоагулантна терапия към антитромбоцитната терапия носи допълнителна полза в тези случаи. В заключение, ролята на новите антикоагуланти в комбинация с DAPT за вторичната превенция на STEMI остава дискусионна. Значителното намаляване на смъртността при даване на ниска доза ривароксабан, в комбинация с аспирин и клопидогрел, е интригуващо, но интерпретацията относно общовалидността на данните с този лекарствен клас е трудна.

4.4.3 Бета-блокери

Ползата от дългосрочно лечение с бета-блокери след STEMI е добре установена, въпреки че идва от изпитвания, предшестващи въвеждането на модерната реперфузионна терапия и фармакотерапия. От друга страна, ролята на рутинното им ранно i.v. приложение не е толкова категорично потвърдена. Пероралното приложение на бета-блокери изглежда полезно, но високата ранна i.v. дозировка увеличава ранния риск и смъртността в голямото изпитване COMMIT.[266] Следователно, ранното i.v. приложение на бета-блокери е противопоказано при пациенти с клинични белези на хипотония или застойна сърдечна недостатъчност. Ранната употреба може да има умерена полза при нискорискови, хемодинамично стабилни пациенти. При повечето пациенти, обаче, е по-разумно да се изчака стабилизацията на пациента, преди започване на бета-блокер, и да се използва по-скоро перорално, отколкото i.v. приложение. В съвременни изпитвания с приложение на първична ПКИ, бета-блокери не са проучени, въпреки че не е неразумно ползата от тях да бъде отнесена към тази ситуация.

4.4.4 Липидопонижаваща терапия

Ползата от статините за вторична превенция беше недвусмислено демонстрирана,[267] а специфични изпитвания доказаха ползата от ранна и интензивна статинова терапия.[268,269] Скорошният мета-анализ на изпитвания, сравняващи по-интензивно с не толкова интензивно намаляване на LDL-холестерола със статини, показа, че, за разлика от неинтензивните режими, по-интензивната статинова терапия води до редукция на риска от сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и коронарна реваскуларизация. Допълнителната редукция на риска с всяко намаление на LDL-холестерола с 1.0 mmol/L е подобна на съответната редукции, получена в изпитвания статин спрямо контрола. Следователно, статини трябва да се дадат на всички пациенти с остър миокарден инфаркт, независимо от стойностите на холестерола. Лечението трябва да започне в ранната болнична фаза, тъй като това подобрява комплайанса на пациента след изписването и да се дадат високи дози, защото те са свързани с ранна и дълготрайна клинична полза.[270] Целта на лечението са стойности на LDL-холестерола <1.8 mmol/L (<70 mg/dL). Употребата на по-слабо интензивна статинова терапия трябва да се обсъди при пациенти с повишен риск от нежелани ефекти от статини (например, възрастните, пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, с предшестващи нежелани реакции към статини или потенциално взаимодействие с друга основна терапия).[270] Липидите трябва да се изследват повторно 4 – 6 седмици след ОКС, за да се определи дали са достигнати прицелните стойности и от съображения за безопасност; тогава статиновата доза може съответно да се коригира. Предвид резултатите от изпитвания с високи дози аторвастатин и симвастатин, и рисковете, свързани с високи дози симвастатин,[271] най-силните налични досега доказателства от изпитвания са в полза на аторвастатин в доза от 80 mg дневно, освен ако преди това високата доза статин е била понесена трудно от пациента. При пациенти, за които се знае, че не понасят никоя доза статин, трябва да се обсъди лечение с езетимиб.

Консумацията на n-3 полиненаситени мастни киселини намалява смъртността при преживелите миокарден инфаркт в едно проучване,[272] но не успява да промени клиничния изход в две по-нови изпитвания, използващи модерни доказани превантивни терапии и, следователно, не може да се препоръча за рутинната практика.[273,274]

4.4.5 Нитрати

Рутинната употреба на нитрати при STEMI не е показала някаква полза и по тази причина не се препоръчва. Интравенозните нитрати могат да бъдат полезни в острата фаза при пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност, при условие че не е имало хипотония, деснокамерен инфаркт или употреба на фосфоестераза тип 5 инхибитори през последните 48 часа. В острата и стабилната фаза, нитратите остават ценно средство за контрол на ангинозната симптоматика.

4.4.6 Калциеви антагонисти

Мета-анализ на изпитвания, включващи калциеви антагонисти в ранната фаза на STEMI, показва тенденция за вреден ефект.[275] Няма причини за използване на калциеви антагонисти с профилактична цел в острата фаза.В хроничната фаза, верапамил може да помогне за превенция на реинфаркт и смърт.[276,277] И така, при пациенти с противопоказания за бета-блокери, особено при наличие на обструктивна болест на дихателните пътища, калциевите антагонисти са разумна възможност за пациенти без сърдечна недостатъчност, въпреки че е необходимо повишено внимание при пациенти с нарушена ЛК функция. Рутинната употреба на дихидропиридини, от друга страна, не успя да покаже полза след STEMI и те, следователно, трябва да се предписват при ясни показания, като например, хипертония или ангина.[278]

4.4.7 Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин-рецепторни блокери

Добре установено е, че инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) трябва да се дават на пациенти с нарушена изтласкваща фракция (<40%) или които са имали сър-

Таблица 22: Рутинни терапии в острата, подострата и хроничната фаза на миокардния инфаркт с елевация на ST-сегмента

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Активните пушачи със STEMI трябва да получат съвети и да бъдат насочени към програма за прекратяване на тютюнопушенето.	I	B	225
Всяка болница, участваща в обслужване на пациенти със STEMI трябва да има протокол за прекратяване на тютюнопушенето.	I	C	-
Препоръчва се двигателна рехабилитация.	I	B	232, 233
Антитромбоцитна терапия с ниска доза аспирин (75–100 mg) е показана за неограничено време след STEMI.	I	A	237
При пациенти с непоносимост към аспирин, клопидогрел е показан като алтернатива на аспирин.	I	B	243
DAPT с комбинация от аспирин и прасугрел или аспирин и тикагрелор се препоръчва (пред аспирин и клопидогрел) при пациенти, лекувани с ПКИ.	I	A	109, 110
DAPT с аспирин и перорален ADP-рецепторен антагонист трябва да продължи до 12 месеца след STEMI, със строг минимум от:	I	C	245–247, 283
• 1 месец при пациенти, получаващи BMS	I	C	
• 6 месеца при пациенти, получаващи DES	IIb	B	
При пациенти с левокамерна тромбоза трябва да се назначи антикоагулация за минимум 3 месеца.	IIa	B	344–346
При пациенти с ясни показания за перорални антикоагуланти (например, предсърдно мъждене с CHA_2DS_2-VASc оценка ≥2 или механична клапна протеза), пероралната антикоагулация трябва да се приложи в допълнение на антитромбоцитната терапия.	I	C	-
Ако пациентите се нуждаят от тройна антитромбозна терапия, комбинираща DAPT и OAC, например, поради поставяне на стент и задължително показание за OAC, продължителността на двойната антитромбоцитна терапия трябва да се сведе до минимум за намаляване на хеморагичния риск.	I	C	-
При избрани пациенти, които получават аспирин и клопидогрел, ниска доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно) може да се обсъди, ако пациентът е с нисък хеморагичен риск.	IIb	B	262
DAPT трябва да се използва до 1 година при пациенти със STEMI, които не получават стент.	IIa	C	-
Стомашна протекция с инхибитор на протонната помпа трябва да се обсъди, докато продължава DAPT, при пациенти с висок хеморагичен риск.	IIa	C	256
Преорално лечение с бета-блокери трябва да се обсъди по време на болничния престой и да продължи след това при всички пациенти със STEMI без противопоказания.	IIa	B	1, 266
Перорално лечение с бета-блокери е показано при пациенти със сърдечна недостатъчност или ЛК дисфункция.	I	A	284–288
Интравенозни бета-блокери трябва да се избягват при пациенти с хипотония или сърдечна недостатъчност.	III	B	266
Интравенозни бета-блокери трябва да се обсъдят при хоспитализацията, при пациенти без противопоказания, с високо кръвно налягане, тахикардия и без белези на сърдечна недостатъчност.	IIa	B	266
Липиден профил на гладно трябва да се изследва при всички пациенти със STEMI колкото може по-скоро след хоспитализацията.	I	C	-
Препоръчва се започване или продължаване на статини във висока доза рано след хоспитализацията при всички пациенти със STEMI, без противопоказания или анамнеза за непоносимост, независимо от началните стойности на холестерола.	I	A	267
Повторно изследване на LDL-холестерола трябва да се обсъди след 4–6 седмици, за да се провери дали е достигната прицелната стойност ≤1.8 mmol/L (70 mg/dL).	IIa	C	270
Верапамил може да се обсъди за вторична превенция при пациенти с абсолютни противопоказания за бета-блокери и липса на сърдечна недостатъчност.	IIb	B	276
ACE инхибитори са показани, започват се в първите 24 h от STEMI, при пациенти с данни за сърдечна недостатъчност, систолна ЛК дисфункция, диабет или преден инфаркт.	I	A	279
ARB, за предпочитане, валсартан, е алтернатива на ACE инхибиторите при пациенти със сърдечна недостатъчност или систолна ЛК дисфункция, особено при тези, които не понасят ACE инхибитори.	I	B	280, 281
ACE инхибитори трябва да се обсъдят при всички пациенти, ако няма противопоказания.	IIa	A	289, 290
Алдостеронови антагонисти, например, еплеренон, са показани при пациенти с изтласкваща фракция ≤40% и сърдечна недостатъчност или диабет, ако нямат бъбречна недостатъчност или хиперкалиемия.	I	B	282

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ОКС = остър коронарен синдром; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; BMS = bare metal stent, обикновен метален стент; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = drug-eluting stent, медикамент-излъчващ стент; LDL = липопротеин с ниска плътност; ЛК = левокамерна; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

дечна недостатъчност в ранната фаза. Системният преглед на изпитванията с ACE инхибитори в ранната фаза на STEMI показват, че тази терапия е безопасна, с добра поносимост и свързана с малка, но сигнификантна, редукция на 30-дневната смъртност, а най-голяма полза се наблюдава през първата седмица.[279] Все пак, има разлика в мненията дали ACE инхибитори да се дават на всички пациенти или само на високорискови пациенти. Пациенти, които не понасят ACE инхибитор, трябва да получат ангиотензин-рецепторен блокер (ARB).[280] Употребата на ACE инхибитори трябва да се обсъди при всички пациенти с атеросклероза, но, поради относително скромния им ефект, дългосрочната им употреба не може да се счита за наложителна при пациенти с преживян STEMI, които са нормотензивни, без сърдечна недостатъчност, и нямат нито систолна ЛК дисфункция, нито диабет. Две проучвания оценяват ARBs в условията на STEMI, като алтернатива на ACE инхибиторите: изпитването OPTIMAAL (Optimal Trial In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) с лосартан (50 mg) не успява да покаже нито превъзходство, нито равностойност, в сравнения с каптоприл (50 mg три пъти дневно).[280] Напротив, VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarc-tion Trial) сравнява монотерапия с валсартан (160 mg два пъти дневно), пълна доза каптоприл (50 mg три пъти дневно), или двата заедно (80 mg два пъти дневно и 50 mg три пъти дневно).[281] Смъртността е еднаква в трите групи, но прекъсване на лечението се среща по-често в групите, получаващи каптоприл. Следователно, валсартан, в дозировки, използвани в изпитването, представлява алтернатива на ACE инхибиторите при пациенти с клинични прояви на сърдечна недостатъчност и/или изтласкваща фракция ≤40%, особено при пациенти, които не понасят ACE инхибитори.

4.4.8 Алдостеронови антагонисти

Изпитването EPHESUS (Eplerenone Post-AMI heart failure Efficacy and SUrvival Study) рандомизира 6642 пациенти след STEMI с ЛК дисфункция (изтласкваща фракция <40%) и сърдечна недостатъчност или диабет да получават еплеренон, селективен алдостеронов блокер, или плацебо.[282] След период на наблюдение средно 16 месеца, се наблюдава 15% релативна редукция на общата смъртност и 13% редукция на комбинирания показател смърт и хоспитализация за сърдечно-съдови събития. Сериозната хиперкалиемия има по-често в групата, получаваща еплеренон. Резултатите показват, че алдостеронова блокада може да се обсъди при пациенти след STEMI с изтласкваща фракция ≤40% и сърдечна недостатъчност или диабет, при условие, че креатининът е <221 mmol/L (2.5 mg/dL) за мъжете и <177 mmol/L (2.0 mg/dL) за жените, а калият е <5.0 mEq/L. Рутинното проследяване на серумния калий е наложително.

4.4.9 Магнезий, глюкоза – инсулин – калий, лидокаин

Няма полза от рутинното приложение на магнезий, глюкоза – инсулин – калий или лидокаин при пациенти със STEMI.

5. Усложнения на миокардния инфаркт с елевация на ST-сегмента

5.1. Хемодинамични нарушения

5.1.1 Сърдечна недостатъчност

В острата и подострата фаза на STEMI често настъпва миокардна дисфункция. След успешна ранна реваскуларизация на инфарктната артерия с ПКИ или тромболиза, обикновено се наблюдава подобрение на камерната функция. Ако, обаче, STEMI причини трансмурално увреждане и/или микроваскуларна обструкция, особено на предната стена, помпена недостатъчност с патологично ремоделиране и клинични симптоми и белези на сърдечна недостатъчност могат да усложнят острата фаза и да доведат до хронична сърдечна недостатъчност. Сърдечната недостатъчност може да бъде, също така, последствие на продължителни аритмии или механични усложнения на STEMI.

Диагнозата на клиничната сърдечна недостатъчност по време на острата и подострата фаза на STEMI се основава на типични оплаквания, например задух, признаци, например синусова тахикардия, трети сърдечен тон или белодробни хрипове и някои обективни данни за сърдечна дисфункция, например ЛК дилатация и намалена изтласкваща фракция. Доказано е, че натриуретичните пептиди [B-тип натриуретичен пептид (B-type natriuretic peptide, BNP) и неговият N-терминален фрагмент (N-terminal pro-BNP)] се покачват в отговор на повишения стрес на стената на миокарда и са полезни маркери при лечението на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Получените данни установяват тяхната роля за диагностициране, определяне на стадия, вземане на решения относно хоспитализацията/дехоспитализацията и идентифициране на пациенти с повишен риск от нежелани клинични събития. Нормалните стойности имат силна негативна предсказваща стойност. Ролята им при остра сърдечна недостатъчност след MI е по-слабо изяснена, поради резките промени на систолната и диастолната ЛК функция, които следват MI, и относително дългия полуживот на тези пептиди. Важно е, че състояния, като например, ЛК хипертрофия, тахикардия, исхемия, бъбречна дисфункция, напреднала възраст,затлъстяване и лечение, могат да повлияят получените стойности. Липсват рязко определени граници на стойностите при пациенти с признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност след остър MI, а стойностите трябва да се интерпретират във връзка с клиничното състояние на пациента.[281]

ЛК дисфункция е най-силният самостоятелен предиктор на смъртността след STEMI. Механизмите, отговорни за ЛК дисфункция в острата фаза включват загуба на миокард и ремоделиране, дължащи се на инфарциране, исхемична дисфункция (зашеметяване), предсърдни и камерни аритмии и клапна дисфункция (предшестваща или нововъзникнала). Често има едновременно данни за систолна и диастолна дисфункция. Придружаващи заболявания, като, например, инфекция, белодробна болест, бъбречна дисфункция, диабет или анемия, често допринасят за клиничната картина. Степента на сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт може да се категоризира, съгласно класификацията на Killip, на: клас I, няма хрипове или трети сърдечен тон; клас II, белодробен застой с хрипове върху <50% от белодробните

полета, синусова тахикардия или трети сърдечен тон; клас III, белодробен едем с хрипове върху над 50% от сърдечните полета и клас IV, кардиогенен шок.

Хемодинамичната оценка трябва да се основава на пълно физикално изследване, непрекъсната ЕКГ телеметрия на сърцето и ритъма, кислородна сатурация, мониториране на кръвното налягане и почасова диуреза. При подозрение за сърдечна недостатъчност, трябва да се направи ранна оценка на пациента с помощта на трансторакална ехокардиография/Доплер. Ехокардиографията е ключов диагностичен метод и трябва да се извърши за оценка на ЛК функция и обеми, клапната функция, обхвата на миокардното увреждане и за откриване на механични усложнения. Доплеровото изследване позволява оценка на кръвотока, градиентите, диастолната функция и наляганията на пълнене. Рентгенографията на гръдния кош показва обхвата на белодробния застой и наличие на други важни състояния, например, белодробна инфекция, хронична белодробна болест и плеврален излив.

Неочакваното влошаване на клиничния статус на пациента, с данни за компрометирана хемодинамика, трябва да доведе до преоценка с повторно ехокардиографско изследване със специфична насоченост за търсене на данни за прогресираща ЛК дисфункция или механични усложнения.

При избрани пациенти, които не отговарят задоволително на конвенционалните мерки – и които имат данни за продължаваща исхемия, персистираща ST-елевация или нововъзникнал ЛББ – трябва да се обсъди допълнителна реваскуларизация.

Пациенти с обширно увреждане на миокарда по време на острата фаза могат да развият симптоми и признаци на хронична сърдечна недостатъчност. Тази диагноза изисква поведение, съобразено с препоръките за лечение на хроничната сърдечна недостатъчност.[284] Избрани пациенти със симптомна хронична сърдечна недостатъчност и намалена изтласкваща фракция или електическа диссинхрония, видна от разширения QRS-комплекс, могат да отговарят на критериите за имплантация на кардиовертер-дефибрилатор, сърдечна ресинхронизираща терапия (cardiac resynchronization therapy, CRT) или сърдечен ресинхронизатор-дефибрилатор (cardiac resynchronization therapy defibrillator, CRT-D). Тези критерии са преставени в скорошно указание, посветено на апаратното лечение.[291]

5.1.1.1 Хипотония

Хипотонията се дефинира, като персистиращо систолно кръвно налягане <90 mmHg. Тя може да се дължи на сърдечна недостатъчност, но също и на коригируема хиповолемия, податливи на лечение ритъмни нарушения или на механични усложнения. Ако трае дълго, хипотонията може да предизвика бъбречна недостатъчност, остра тубуларна некроза и намалена диуреза.

5.1.1.2 Белодробен застой

Белодробният застой се характеризира със задух и хрипове в белодробните основи, намалена артериална кислородна сатурация, белодробен застой в рентгенографията на гръдния кош и клиничен отговор към терапия с диуретици или вазодилататори.

5.1.1.3 Нискодебитни състояния

Нискодебитните състояния комбинират признаци на лоша периферна перфузия и хипотония, бъбречна дисфункция и намалена диуреза. Ехокардиографията може да разкрие лоша левокамерна функция, механично усложнение или деснокамерен инфаркт.

5.1.1.4 Кардиогенен шок

Кардиогенен шок усложнява 6 – 10% от всички случаи на STEMI и остава водеща причина за смърт, с болнична смъртност почти 50%.[292] Въпреки че шокът често се развива в ранната фаза след началото на острия миокарден инфаркт, в типичните случаи към момента на хоспитализация не се установява шок.[292] В регистъра на изпитването SHOCK (SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shocK),[293] сред пациентите, които в крайна сметка са развили шок по време на хоспитализацията, той е настъпил в рамките на 6 h при близо 50%, а в рамките на 24 h – при 75%. Съществува широк спектър от клинични симптоми, признаци и хемодинамични данни, които определят наличието и тежестта на кардиогенния шок, и са пряко свързани с краткосрочния клиничен изход.[294-296] Пациентите се представят типично с хипотония, данни за нисък сърдечен дебит (тахикардия в покой, нарушен психичен статус, олигурия, студени крайници) и белодробен застой. Хемодинамичните критерии за кардиогенен шок са сърдечен индекс <2.2 L/min/m2 и повишено пулмо-капилярно (вклинено) налягане >18 mmHg. В допълнение, диурезата е обичайно <20 mL/h. Приема се, че шок е налице и ако са необходими i.v. инотропни средства и/или IABP за поддържане на систолно кръвно налягане >90 mmHg. Той обикновено е свързан с обширно ЛК увреждане, но може да настъпи и при деснокамерен инфаркт. Както краткосрочната, така и дългосрочната смъртност, изглеждат свързани с началната систолна ЛК дисфункция и тежестта на митралната регургитация.[295] Наличието на деснокамерна дисфункция в ранната ехокардиография е също важен предиктор на неблагоприятна прогноза, особено при комбинирана ЛК и деснокамерна дисфункция.[296] Началният и контролният индекс на ударен обем и контролният индекс на ударна работа са, вероятно, най-силните хемодинамични предиктори на 30-дневната смъртност при пациенти в кардиогенен шок и са по-полезни в това отношение от традиционните хемодинамични параметри.[297] Следователно, характеризирането и овладяването на кардиогенния шок не се нуждаят непременно от инвазивно измерване на ЛК налягане на пълнене и на сърдечния дебит с пулмонален катетър, а ЛК изтласкваща фракция и придружаващите механични усложнения трябва да бъдат оценени спешно с двуизмерна Доплер ехокардиография.[295-298]

Лечението на кардиогенния шок, усложняващ остър миокарден инфаркт, включва хемодинамично стабилизиране, което се постига с лекарствена терапия или механична циркулаторна подкрепа и спешна реваскуларизация с помощта на ПКИ или CABG хирургия. Лекарственото лечение на кардиогенния шок, усложняващ STEMI, включва антитромботици, обемо-заместващи, вазопресори и инотропни средства. Антитромботиците трябва да се дават, съгласно рутинните препоръки при пациенти със STEMI, въпреки че клопидогрел, прасугрел или тикагрелор трябва да се отсрочат до ангиографията, тъй като може да се наложи незабавна CABG операция. Обемозаместване се прави най-често на патофизиологична основа, въпреки че не е анализирано в рандомизирани проучвания. При други форми на шок, обаче, ранното вливане на течности подобрява преживяемостта. По подобен начин, вазопресорни и инотропни средства се използват поради техните благоприятни хемодинамични ефекти, но никой от тях не води до трайно симптоматично

подобрение, а много от тях намаляват преживяемостта, което може да е свързано с вредните клетъчни въздействия на тези лекарства.[299] Скорошно рандомизирано изпитване сравнява норепинефрин (норадреналин) с допамин при 1679 пациенти с шок, включително 280 – с кардиогенен шок, Допамин се оказва свързан с по-висока смъртност в подгрупата с кардиогенен шок и с повече нежелани събития. – главно ритъмни нарушения – за цялата изпитвана група.[300] Следователно, когато кръвното налягане е ниско, норадреналин трябва да е средство на първи избор. Той трябва да се приложи във възможно най-ниска доза и титриран до постигане на систолно артериално налягане най-малко 80 mmHg. Впоследствие – заради бета-2-адренергичния му ефект –може едновременно да се приложи добутамин за подобряване на контрактилитета.

5.1.2 Лечение на сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт с ST-елевация (*таблица 23*)

Общите мерки включват: снемане на подробна анамнеза, включително приложена лекарствена терапия, и физикално изследване с оценка на хемодинамичния статус на пациента. Съществено е, да се установят и лекуват предсърдните и камерните дисритмии, клапната дисфункция, постинфарктната исхемия и хипертонията. Придружаващи заболявания, например, инфекция, белодробна болест, бъбречна дисфункция, диабет, анемия или други лабораторни нарушения често допринасят за клиничната картина. Пациенти със сърдечна недостатъчност обикновено се нуждаят от кислородна терапия и мониториране на кислородната сатурация с оксиметър с прицелна стойност >95% (90% при пациенти с хронична обструктивна болест), и периодичен кръвногазов анализ. При пациенти със сериозна обструктивна белодробна болест трябва да се обърне особено внимание за предотвратяване на хиперкапнията. При пациенти с хипотония, трябва се опита обемно заместване, които няма данни за обемно претоварване или застой. Повечето пациенти се нуждаят от диуретична терапия и намаляването на задуха потвърждава диагнозата.

При **лека сърдечна недостатъчност (Killip клас II)**, i.v. бримкови диуретици и/или i.v. нитрати са обикновено ефективни за намаляване на преднатоварването и облекчаване на застоя и задуха. Хипертонията, ако има такава, трябва да се лекува експедитивно, за да се претотврати последваща декомпенсация. ACE инхибиторите/ARBs и алдостероновите антагонисти намаляват задуха, потискат процеса на ремоделиране, подобряват преживяемостта и мога да се започнат рано при отсъствие на хипотония, хиповолемия или бъбречна дисфункция.

При **умерена сърдечна недостатъчност с белодробен едем (Killip клас III)**, i.v. морфин намалява задуха и облекчава безпокойството. Интравенозните бримкови диуретици и/или i.v. вазодилататори са показани за диспнеята при пациенти без хипотония (кръвно налягане >90 mmHg). При пациенти, които толерират апарата, неинвазивната вентилация с непрекъснато позитивно налягане на дишането е ефективна за лечение на белодробния едем. Ендотрахиална интубация с апаратна вентилация може да се наложи при пациенти, неспособни да достигнат достатъчна оксигенация или при данни за хиперкапния, поради дихателно изчерпване. Систолното артериално (кръвно) налягане (systolic arterial blood pressure, SBP) трябва да определи избора на инотропно или вазопресорно средство. При хипотензивни пациенти с признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност и лоша органна перфузия (SBP <90 mmHg), трябва да се обсъди допамин (инотропно средство/вазопресор). При пациенти с признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност и достатъчно кръвно налягане (In patients with signs and symptoms of heart failure and adequate blood pres- sure (BP >90 mm hg) се предпочита добутамин (инотропно средство) или левосимендан (инотропно средство/вазодилататор).Норадреналин (вазопресор) се предпочита при пациенти с хипотония и признаци на кардиогенен шок или септицемия. Инотропният ефект на левосимендан е независим от бета-адренергичната стимулация и представлява алтернатива при пациенти на хронична бета-блокерна терапия. При пациенти със SBP <100 mmHg, се препоръчва терапия без болус.[284] Ултрафилтрацията за намаляване на претоварването с течности, което е рефрактерно към диуретици, може да бъде полезна, особено при пациенти с хипонатриемия.

При **тежка сърдечна недостатъчност с кардиогенен шок (Killip клас IV)**, най-важно е да се уловят алтернативните причини за хипотония, като, например, хиповолемия, лекарствена хипотония, аритмии, тампонада, механични усложнения или деснокамерен инфаркт. Обикновено са необходими интравенозни инотропни/вазопресорни средства за поддържане на SBP >90 mmHg и достатъчен сърдечен дебит и ренална перфузия.

Инвазивната хемодинамична оценка с катетър в белодробната артерия може да позволи внимателно коригиране на наляганията на пълнене и оценка на сърдечния дебит. При избрани пациенти с недостатъчен отговор към конвенционални мерки, които имат данни за продължаваща исхемия, персистираща ST-елевация или нововъзникнал ЛББ, трябва да се обсъди ранна реваскуларизация с фибринолиза, ПКИ или АКБ операция. Стратегията на ранна реваскуларизация – за предпочитане във високо-специализиран център – показва полезни резултати, изразяващи се в по-добър функционален статус и дългосрочна преживяемост. Изпитването SHOCK демонстрира, че пациенти със STEMI и кардиогенен шок, подложени на спешна реваскуларизация с ПКИ или АКБ, имат значително по-добра дългосрочна преживяемост, в сравнение с пациенти, получаващи интензивна медицинска терапия, последвана от никаква или късна болнична реваскуларизация: заключение, съответстващо на данните от регистрите.[100,293] Въпреки по-дългото време до лечение, трансферираните пациенти са избрана популация със сходна коригирана вътреболнична смъртност и с полза от спешната реваскуларизация, по същия начин, както директно приетите пациенти.[301] Разпознаването на пациентите с най-висок риск от развитие на шок може да улесни ранния трансфер на високорискови пациенти преди началото на хемодинамичната нестабилност. Кардиогенният шок е единствената ситуация, при която може да се окаже приемливо предприемането на спешна реваскуларизация на многоклонова болест.[100,302]

Контрапулсацията с IABP е най-широко използваната механична подкрепа за лечение на кардиогенния шок и се основава на благоприятния ефект на аортната диастолна инфлация и бързата систолна дефлация, подобряващи миокардната и периферната перфузия и намаляващи следнатоварването и кислородната консумация на миокарда. Данните, относно ефикасността й в условията на остър миокарден инфаркт, усложнен с кардиогенен шок, бяха прегледани напоследъкпо отношение на пациенти от пред-фибриноли-

Таблица 23: Лечение на сърдечната недостатъчност и левокамерната дисфункция

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Лечение на лека сърдечна недостатъчност (Killip клас II)			
Кислород е показан за поддържане на сатурация >95%.	I	C	-
Бримкови диуретици, например, фуроземид: 20–40 mg i.v., се препоръчват и при нужда се повтарят през интервали от 1–4 h.	I	C	-
i.v. нитрати или натриев нитропрусид трябва да се обсъдят при пациенти с повишено систолно кръвно налягане.	IIa	C	-
ACE инхибитор е показан при всички пациенти с признаци или симптоми на сърдечна недостатъчност и/или данни за лК дисфункция, в отсъствие на хипотония, хиповолемия или бъбречна недостатъчност.	I	A	309–312
ARB (валсартан) е алтернатива на ACE инхибиторите, особено при непоносимост към ACE инхибитори.	I	B	281
Алдостеронов антагонист (еплеренон) се препоръчва при всички пациенти с признаци или симптоми на сърдечна недостатъчности и/или данни за ЛК дисфункция, при условие, че няма бъбречна недостатъчност или хиперкалиемия.	I	B	282
Хидралазин и изосорбид динитрат трябва да се обсъди, ако пациентът не понася нито ACE инхибитори, нито and ARBs.	IIa	C	313
Лечение на умерена сърдечна недостатъчност с белодробен едем (Killip клас III)			
Кислород е показан.	I	C	-
Вентилаторна подкрепа трябва да започне, според кръвните газове.	I	C	-
Бримкови диуретици, например, фуроземид: 20–40 mg i.v., се препоръчват и при нужда се повтарят през интервали от 1–4 h.	I	C	-
Морфин се препоръчва. Дишането трябва да се контролира. Гаденето е често и може да наложи антиеметик. Препоръчва се фракционирана терапия в ниски дози.	I	C	-
Нитрати се препоръчват, ако няма хипотония.	I	C	-
Инотропни средства: • Допамин	IIa	C	-
• Добутамин (инотропно средство)	IIa	C	-
• Левосимендан (инотропно средство/вазодилататор).	IIb	C	-
Алдостеронов антагонист, например, спиронолактон или еплеренон трябва да се приложи при LVEF ≤40%.	I	B	282, 314
Ултрафилтрация трябва да се обсъди.	IIa	B	315
Ранна реваскуларизация трябва да се обсъди, ако пациентът не е вече реваскуларизиран.	I	C	-
Лечение на кардиогенен шок (Killip клас IV)			
Кислород/механична респираторна подкрепа са показани в зависимост от кръвните газове.	I	C	-
Спешна ехокардиография/Доплер трябва да се направи за откриване на механични усложнения, оценка на систолната функция и статуса на натоварване на сърцето.	I	C	-
Високо-рискови пациенти трябва да бъдат преведени своевременно във високо-специализиран център.	I	C	-
Спешна реваскуларизация чрез ПКИ или CABG трябва да се обсъди при подходящи пациенти.	I	B	100
Фибринолиза трябва да се обсъди, ако реваскуларизацията не е налична.	IIa	C	-
Интра-аортна балонна контрапулсация може да се обсъди.	IIb	B	1, 98, 305
Асистиращ ЛК апарат може да се обсъди за циркулаторна подкрепа при пациенти с рефрактерен шок.	IIb	C	-
Хемодинамична оценка с плаващ балонен катетър може да се обсъди.	IIb	B	316
Инотропни/вазопресорни средства трябва да се обсъдят: • Допамин	IIa	C	-
• Добутамин	IIa	C	-
• Норепинефрин (предпочитан пред допамин при ниско кръвно налягане).	IIb	B	300, 317

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; CABG = аорто-коронарен байпас; i.v.= интравенозно; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция, left ventricular ejection fraction; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.

тичната ера, фибринолитичната ера и ерата на първичната ПКИ.[98] Поради липса на рандомизирани изпитвания, бяха оценени само регистрите; те показват разнопосочни резултати за трите ери, а именно: разлика в смъртността от 29% и 18% в полза на IABP в пред-тромболитичната и тромболитичната ера и нарастване от 6% на смъртността с IABP в ерата на първичната ПКИ. Съответно, изпитването TACTICS (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy),[303] което проучва ефикасността на контрапулсацията при тромболизирани пациенти със STEMI, които са били с хипотония, възможен кардиогенен шок или сърдечна недостатъчност, показва липса на ефект върху смъртността в цялата проучвана група от добавяне на IABP към тромболизата, но благоприятно повлияване на 6-месечната смъртност при пациенти с по-тежки хемодинамични нарушения в подгрупата с IABP. Подобно, друго малко пилотно изпитване при 40 пациенти с кардиогенен шок, подложени на първична ПКИ, показва благоприятни ефекти върху BNP в групата с IABP, но липса на положителен ефект върху първичния краен показател на изпитването [промяна в серийния APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) точков сбор].[304] Друг скорошен мета-анализ показва подобрена преживяемост с IABP при пациенти в кардиогенен шок.[305] В заключение, въпреки честата й употреба в клиничната практика, данните относно ползата от IABP са до известна степен противоречиви, което, най-вероятно, е свързано до голяма степен с трудностите при провеждане на рандомизирани изпитвания в тези условия.

Апарати за механична ЛК подкрепа (LV assist devices, LVADs) са използвани при пациенти с липса на ефект от стандартната терапия, включително инотропни средства, вливания и IABP, но данните за тяхната полза са ограничени. Скорошен мета-анализ изследва три рандомизирани проучвания, сравняващи един LVAD с IABP при общо 100 пациенти. Въпреки че LVAD е показал безопасност и по-добра хемодинамика, не се установява подобрение на 30-дневната смъртност.[306] Въз основа на тези резултати, перкутанните LVADs не могат да се препоръчат за лечение на първи избор при кардиогенен шок, но могат да се обсъдят на индивидуална основа, като се има предвид опитът на екипа, както и възрастта на пациента и придружаващите заболявания. По подобен начин, в условия, различни от STEMI, като, например, кандидати за трансплантация с липса на отговор към стандартната терапия, са използвани хирургично имплантируеми LVADs[307] или екстракорпорална жизнена поддръжка, включваща мембранни оксигенатори,[308] като целева терапия или като преход към трансплантация. И отново, данните за полза от тях са все още ограничени.

5.1.3 Аритмии и проводни нарушения в острата фаза

Аритмиите и проводните нарушения са чести в ранните часове след миокарден инфаркт. Според записи от сърдечни монитори, имплантирани в рамките на 11 ± 5 дена от острия миокарден инфаркт, честотата е 28% за нововъзникналото предсърдно мъждене, 13% за непродължителната камерна тахикардия, 10% за високостепенния атриовентрикуларен блок (≤30 удара в минута с продължителност ≥8 s), 7% за синусовата брадикардия (≤30 удара в минута с продължителност ≥8 s), 5% за синусовия арест (≥5 s), 3% за продължителната камерна тахикардия и 3% за камерното мъждене (VF).[318] Дългосрочната прогностична стойност на ранната (<48 h) VF или продължителната камерна тахикардия (VT) при пациенти с остър миокарден инфаркт остава противоречива. При пациенти с остър миокарден инфаркт, ранните VF/VT идентифицират групата с повишена 30-дневна смъртност (22% vs. 5%), в сравнение с групата без VF/VT.[319] ACE инхибиторите/ARBs намаляват 30-дневната смъртност при тези пациенти. Други проучвания потвърждават, че бета-блокерната терапия, дадена в първите 24 h след ОМИ при пациенти с ранни продължителни VF/VT, е свързана с намалена ранна смъртност, без влошаване на сърдечната недостатъчност.[320] Проспективни рандомизирани проучвания са необходими за изясняване на клиничното значение на ранните камерни аритмии в тези условия.

Аритмиите след ранния реперфузионен период може да са проява на сериозно подлежащо състояние, като, например, продължаваща миокардна исхемия, помпена недостатъчност, променен автономен тонус, хипоксия и електролитни (напр., хипокалиемия) и алкално-киселинни нарушения, всичките изискващи внимание и коригиращи мерки. Високостепенният атрио-вентрикуларен блок се оказва по-мощен предиктор за сърдечна смърт от тахиаритмиите при пациенти с левокамерна изтласкваща фракция <40% след миокарден инфаркт.[318]

5.1.3.1 Надкамерни аритмии

Предсърдното мъждене усложнява 6 – 28% от миокардните инфаркти и е често свързано с тежко ЛК увреждане и сърдечна недостатъчност.[318,321] Епизодите могат да продължат от минути до часове и са често репетитивни. В много случаи аритмията се понася добре и не изисква друго специфично лечение, освен антикоагулация (*таблица 24*).[250] В някои случаи бързата камерна честота допринася за сърдечната недостатъчност и изисква незабавно лечение. Достатъчният контрол на честотата е важен, за да се намалят кислородните нужди на миокарда, и може да се осъществи чрез приложение на бета-блокери или евентуално калциеви антагонисти, перорално или интравенозно (*вижте препоръките по-долу*). При пациенти с обширно миокардно увреждане или тежка ЛК дисфункция, честотният контрол се постига по-безопасно с i.v. дигоксин, с или без едновременно приложение на i.v.амиодарон, а бета-блокерите и калциевите антагонисти имат негативен инотропен ефект. Незабавна електрокардиоверсия може да се обсъди при пациенти, представящи се с предсърдно мъждене и упорита исхемия или хемодинамична нестабилност. Няколко,[321,322] но не всички,[318] проучвания показват, че развитието на предсърдно мъждене е независим предиктор на обща смъртност, независимо от приложеното лечение. Предсърдното мъждене увеличава риска от исхемичен инсулт не само по време на хоспитализацията, но и в следващата фаза, даже и пристъпното предсърдно мъждене (ПМ, AF), при което към момента на изписването синусовият ритъм е вече възстановен.[321] Пациенти с предсърдно мъждене и рискови фактори за тромбоемболизъм трябва, по тази причина, да бъдат адекватно лекувани с перорални антикоагуланти. Тъй като ПМ най-често изисква антикоагулация, когато се избира стент за тези пациенти, ползата от DES по отношение на рестенозата трябва да се съпостави внимателно със значителните хеморагични рискове, които са свързани с продължителната употреба на тройна антитромбозна комбинация. Специфични препоръки относно избора на стратегия за ритъмен или за честотен контрол, както и за вида на стента и комбинираната антитромбоцитна и антикоагулантна терапия, са дадени в скорошното ръководство за лечение на предсърдното мъждене.[250]

Таблица 24: Лечение на предсърдното мъждене

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]			Източници
Контрол на ритъма трябва да се обсъди при пациенти с предсърдно мъждене, предизвикано от пусков момент или субстрат, който е коригиран (напр., исхемия).	IIa	C			-
Остър честотен контрол при предсърдно мъждене					
Интравенозни бета-блокери или не-дихидропиридинови CCB (напр, дилтиазем, верапамил)[c] са показани, ако няма клинични белези на остра сърдечна недостатъчност.	I	A			323
Амиодарон или i.v. дигиталис е показан в случай на бърз камерен отговор и едновременно наличие на остра сърдечна недостатъчност или хипотония.	I	B			324
Кардиоверсия					
Незабавна електрокардиоверсия е показана, когато честотният контрол не може да се постигне достатъчно бързо с фармакологични средства при пациенти с предсърдно мъждене и продължаваща исхемия, тежко компрометирана хемодинамика или сърдечна недостатъчност.	I	C			-
Интравенозен амиодарон е показан за възстановяване на синусовия ритъм при стабилни пациенти с наскоро настъпило предсърдно мъждене и структурна болест на сърцето.	I	A			250
Дигоксин (LoE A), верапамил, соталол, метопролол (LoE B) и други бета-блокиращи средства (LoE C) не са ефективни средства за конверсия на скорошно предсърдно мъждене към синусов ритъм и не трябва да се използват за контрол на ритъма (въпреки че бета-блокери или дигоксин могат да се използват за честотен контрол).	III	A	B	C	250

Препоръчваните дози на анти-аритмичните средства са дадени в Ръководството за поведение при пациенти с предсърдно мъждене.[250]
CCB = calcium-channel blocker, калциеви антагонисти; i.v. = интравенозно; LoE = level of evidence, ниво на доказателственост; LV = левокамерна.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.
[c]Калциевите антагонисти трябва да се използват с повишено внимание или да се избягват при пациенти със сърдечна недостатъчност, поради техния негативен инотропен ефект.

Другите надкамерни аритмии са редки и обикновено самоограничаващи се. Те могат да се повлияят от вагални прийоми. В тези случаи може да се обсъди интравенозен аденозин, ако се изключи предсърдно трептене и хемодинамичният статус е стабилен; по време на приложението му е необходимо мониториране на ЕКГ. Стига да не са противопоказани, бета-блокерите могат да бъдат ефективни. Ако аритмията не се понася добре от пациента, трябва да се приложи електрокардиоверсия.

5.1.3.2 Камерни аритмии (таблица 25)

Камерни екстрасистоли се срещат при почти всички пациенти в първия ден на острата фаза, а комплексните аритмии (полиморфни комплекси, кратки залпове или R върху T феномен) са чести. Тяхната стойност като предиктори на VF е несигурна. Не се изисква специфична терапия.

Камерната тахикардия трябва да се разграничи от ускорения идиовентрикуларен ритъм – вследствие на реперфузия, обикновено безвреден – при който камерната честота е <120 удара в минута. Залповете от непродължителна VT (продължителност <30 s) не са надежден предсказващ маркер за ранна VF и могат да са с добра поносимост и да не налагат непременно лечение. По-продължителните епизоди могат да предизвикат хипотония и сърдечна недостатъчност и да дегенерират до VF. Тъй като няма данни, че потискането на безсимптомната непродължителна VT удължава живота, няма показания за лечение на непродължителната VT, освен когато е свързана с хемодинамична нестабилност. Продължителната и/или хемодинамично нестабилна VT изисква супресивна терапия, обобщена по-долу и очертана в ръководството за камерни аритмии.[325] Електрокардиоверсия (която изисква седиране при пациенти в съзнание) е показана, ако дадена VT персистира и винаги показана, ако пациентът е хемодинамично нестабилен.[326] Тя е най-безопасният начин за прекъсване на продължителната VT при остър STEMI. Ако пациентът е хемодинамично стабилен, може да се започне i.v.амиодарон, соталол или лидокаин (ако считаме, че VT е свързана с продължаваща миокардна исхемия) за прекъсването й, но честотата на конверсията е ниска. Амиодарон е единственото антиаритмично средство без сериозни проаритмични ефекти при пациенти с потисната ЛК функция и по тази причина е лекарство на избор при пациенти с намалена левокамерна функция. В група пациенти (мнозинството от тях с ИБС) със стабилна продължителна VT (но без остър миокарден инфаркт), i.v. амиодарон, както и прокаинамид са били относително неефективни, с честота на конверсията 25% за амиодарон и съответно 30% за прокаинамид. Клинично значими хипотензивни реакции са довели до спиране на инфузиите на амиодарон и на прокаинамид или незабавна кардиоверсия с прав ток при 6% и съответно 19% от пациентите.[327]

Камерно мъждене: трябва да бъде извършена незабавна дефибрилация, съгласно препоръките, очертани в международните ръководства за кардиопулмонална ресусцитация и спешна сърдечно-съдова помощ.[326,328] Въпреки данните, че лидокаин може да намали честотата на VF в острата фаза на миокардния инфаркт, това лекарство увеличава риска от асистолия. Мета-анализ на 14 изпитвания показва тенденция към по-висока смъртност при лекувани с лидокаин пациенти, отколкото в контролната група, поради което рутинната профилактична употреба не е оправдана.[329] В ретроспекти-

Таблица 25: Лечение накамерни аритмии и проводни нарушения в острата фаза

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]	Източници
Кардиоверсията с прав ток е показана при продължителна VT и VF.	I	C	-
Продължителна мономорфна VT, която рецидивира или е рефрактерна на кардиоверсия с прав ток: трябва да се обсъди лечение с i.v. амиодарон.[c]	IIa	C	-
Може да се лекува с i.v. лидокаин или соталол.[d]	IIb	C	-
Погасяващо пейсиране с трансвенозен катетър трябва да се обсъди, ако VT е рефрактерна на кардиоверсия или рецидивира често, въпреки лечението с анти-аритмични средства.	IIa	C	-
При репетитивни симптомни залпове на непродължителна мономорфна VT трябва да се обсъди консервативно лечение (бдително изчакване) или да се лекуват с i.v. бета-блокер, или соталол, или амиодарон.[c]	IIa	C	-
Полиморфна VT			
• трябва да се лекува с i.v. бета-блокер.[d]	I	B	320, 336
• или i.v. амиодарон.[c]	I	C	-
• неотложна ангиография трябва да се направи, ако не може да се изключи миокардна исхемия.	I	C	-
• може да се лекува с i.v. лидокаин.	IIb	C	330
• налага оценка и корекция на електролитни нарушения, магнезий.	I	C	-
• трябва да се лекува с погасяваща стимулация с помощта на временен трансвенозен деснокамерен електрод или инфузия на изопротеренол.	IIa	C	-
В случай на синусова брадикардия, свързана с хипотония, AV блок II степен (Mobitz 2) или AV block III степен с брадикардия, която предизвиква хипотония или сърдечна недостатъчност:			
• интравенозен атропин е показан.	I	C	-
• временно пейсиране е показано в случаите на липса на отговор към атропин.	I	C	-
• неотложна ангиография с готовност за реваскуларизация е показана при пациенти без предшестваща реперфузионна терапия.	I	C	-
Овладяване на камерните аритмии и дългосрочна оценка на риска от внезапна смърт			
Специализирана електрофизиологична оценка на необходимостта от имплантация на ICD за вторична превенция на внезапната сърдечна смърт е показана при пациенти със значителна ЛК дисфункция, които страдат от хемодинамично нестабилна продължителна VT или с ресусцитирано VF, появяващо се след началната остра фаза.	I	A	333
Вторична превантивна терапия с ICD е показана с цел намаляване на смъртността при пациенти със сигнификантна ЛК дисфункция и хемодинамично нестабилна продължителна VT или преживяна VF, настъпваща извън началната остра фаза.	I	A	333
Оценка на риска от внезапна сърдечна смърт трябва да се направи за уточняване на показанията за първична превантивна терапия с ICD чрез измерване на LVEF (с ехокардиография) поне 40 дни след острото събитие при пациенти с LVEF ≤40%.	I	A	333

Препоръчваните дози на антиаритмичните средства са дадени в Ръководството за лечение на пациенти с камерни аритмии и превенция на внезапната сърдечна смърт.[325]
AV = атриовентрикуларен; i.v. =интравенозно; ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; VF = камерно мъждене;
VT = камерна тахикардия.
[a]Клас на препоръките.
[b]Ниво на доказателственост.
[c]Не трябва да се използват средства, удължаващи QT-интервала, ако началният QT-интервал е удължен.
[d]Интравенозен соталол или други бета-блокери не трябва да се използват, ако изтласкващата фракция е ниска.

вен анализ при пациенти със STEMI, развиващи продължителна VT/VF (n = 1126, 5.9%) в изпитванията GUSTO IIB и III, е направено сравнение на общата смъртност при тези, които са получили амиодарон (n = 50, 4.4%) или лиодкаин (n = 664, 59.0%), или тези без никакво антиаритмично средство (n = 302, 26.8%). Сред пациенти, които са преживели 3 h, амиодарон е бил свързан с повишена 30-дневна и 6-месечна смъртност, а лидокаин – не; тези данни подчертават нуждата от рандомизирани изпитвания сред тази популация.[330]

Продължителна VT или VF, развиващи се след началната остра фаза(при условие, че камерната тахиаритмия не се дължи на обратима причина, като например, електролитно нарушение или преходна исхемия/инфаркт), показват склонност към рецидивиране и са свързани с висок риск

от смърт. Въпреки че винаги в случай на камерна аритмия трябва да се изключи миокардна исхемия, следва да се подчертае, че реваскуларизацията едва ли ще предотврати рецидивиращия сърдечен арест при пациенти със значително нарушена ЛК функция или продължителна мономорфна VT, дори когато въпросната аритмия най-вероятно се дължи на преходна исхемия.[331,332] След преживелите VF или продължителна VT, причиняващи тежка симптоматика, терапията с ICD е свързана със сигнификантна редукция на смъртността, в сравнение с антиаритмичната лекарствена терапия (предимно амиодарон).[333] Получените данни показват, че с изключение на бета-блокерите, антиаритмичните лекарства не са ефективно средство на първи избор при пациенти с животозастрашаващи камерни аритмии и не трябва да се използват за превенция на внезапната смърт. Следователно, ICD се препоръчва като вторична превантивна терапия за редукция на смъртността при пациенти със сигнификантна ЛК дисфункция, които се представят с хемодинамично нестабилна продължителна VT или които са ресусцитирани при VF, която не настъпва през първите 24 – 48 h.[291] Такива пациенти трябва да станат обект на специализирано електрофизиологично изследване преди изписването, за вземане на решение, дали да се постави имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) за вторична превенция на внезапната сърдечна смърт.[325,333]

Доказано е, че първичната превантивна терапия с ICD редуцира общата смъртност при пациенти с намалена левокамерна изтласкваща фракция (EF <40%) в резултат на инфаркт, настъпил най-малко 40 дни по-рано.[333,334] По принцип,имплантацията на ICD трябва да се отложи, докато не са изминали най-малко 40 дни след острия инцидент. Оценката за нуждата от първичен превантивен ICD и имплантацията могат, в някои случаи, да се отложат до изминаване на 3 месеца след реваскуларизационната процедура, за да се даде достатъчно време за възстановяване на ЛК функция. Пациентите могат да бъдат преценени за лечение с CRT и ICD, когато може да се изключи зашеметен или витален миокард, показанията за това лечение са очертани в съответното ръководство.[335]

5.1.3.3 Синусова брадикардия и сърдечен блок

Синусовата брадикардия е честа в първите часове на STEMI, особено при долен инфаркт. В някои случаи причината е в приложените опиоиди. Често, тя не изисква лечение. Ако е съпроводена от тежка хипотония, синусовата брадикардия трябва да се лекува с i.v. атропин, с начална доза от 0.25 – 0.5 mg, която се повтаря до общо 1.5 –2.0 mg. Понякога тя може да бъде свързана с хипотония в по-късна фаза. Ако, в тези случаи, тя не реагира на атропин, препоръчително е временно пейсиране.

При ***сърдечен блок от първа степен*** не е необходимо лечение.

Втора степен тип I (Mobitz I или Wenckebach) атриовентрикуларен (AV) блок обикновено е свързан с долен инфаркт и рядко има неблагоприятни хемодинамични ефекти. Ако има такива, обаче, първо трябва да се приложи атропин. При липса на ефект, трябва да се започне пейсиране. Средства, които забавят AV проводимост (като например, бета-блокери, дигиталис, верапамил или амиодарон) трябва да се спрат.

Втора степен тип II (Mobitz II) AV блок и пълен AV блок могат да бъдат показание за поставянето на пейсиращ електрод, което е задължително, ако брадикардията предизвиква хипотония или сърдечна недостатъчност. Ако хемодинамиката е тежко нарушена, трябва да се обсъди AV секвенциално пейсиране. При пациенти, които все още не са получили реперфузионна терапия, трябва незабавно да се обсъди реваскуларизация.

AV блок, свързан с инфаркт на долната стена, е обикновено над-хисов, т.е. локализиран над снопа на his, и свързан с преходна брадикардия и заместителен ритъм с тесен QRS-комплекс – над 40 удара в минута – и има ниска смъртност. Те обикновено преминават спонтанно и рядко изискват намеса. AV блок, свързан с миокарден инфаркт на предната стена е обикновенно под-хисов, т.е. локализиран под AV възел, свързан с нестабилен, широк QRS-комплекс и нисък заместителен ритъм, и има висока смъртност (до 80%), поради обширна миокардна некроза. Развитието на нов бедрен блок или хемиблок обикновено показна обширен преден инфаркт. В тези случаи има голяма вероятност за едновременно развитие на пълен AV блок и помпена недостатъчност.

Асистолията може да последва AV блок, бифасцикуларен или трифасцикуларен блок, или електрошок. Ако има пейсиращ електрод на място, трябва да се опита пейсиране. В останалите случаи трябва да се започне компресия на гръдния кош и обдишване, както и да се стартира трансторакално пейсиране.

Трансвенозен стимулиращ електрод трябва да се постави при наличие на напреднал AV блок с нисък заместителен ритъм, както беше посочено по-горе, и да се обсъди при развитие на бифасцикуларен или трифасцикуларен блок. Подключичният достъп трябва да се избягва след фибринолиза или в присъствие на антикоагулация. В тези случаи трябва да се изберат алтернативни достъпи. Показанията за пейсиране са очертани подробно в Европейското ръководство за сърдечно пейсиране и сърдечна ресинхронизираща терапия (ESC Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy).[291] Постоянна кардиостимулация е показана при пациенти с персистиращ AV блок трета степен, при пациенти с AV блок втора степен, в съчетание с бедрен блок и при преходен сърдечен блок тип Mobitz II или пълен сърдечен блок, в съчетание с нововъзникнал бедрен блок.[291]

5.2. Сърдечни усложнения

Някои демографски характеристики и процедурни аспекти определят пациентите с най-висок риск от усложнения, които имат нужда от по-продължително наблюдение. Най-често се споменават напреднала възраст, Killip II-IV симптоматика, 3-клонова болест, инфаркт на предната стена, удължено исхемично време или намален TIMI кръвоток.[213] Няколко механични усложнения могат да настъпят остро през първите дни след STEMI, въпреки че тяхната честота е намаляла с увеличаване на достъпа до ефективна реперфузионна терапия. Всичките са живото-застрашаващи и се налагат незабавна диагностика и лечение. Честият клиничен преглед (минимум два пъти дневно) може да долови нововъзникнал сърдечен шум, насочващ към митрална регургитация или дефект на междукамерната преграда, които трябва да се потвърдят или изключат с незабавна ехокардиография. По принцип, ако е подходящо, по време на операцията на пациенти, нуждаещи се от неотложна хирургия за сериозно механично усложнение, трябва да се извърши АКБ.

5.2.1 Митрална регургитация

В подострата фаза, поради ЛК дилатация, папиларно-мускулна дисфункция или руптура на хорди, може да се появи митрална клапна регургитация. Тя обикновено се проявява под формата на внезапно хемодинамично влошаване с остър задух и белодробен застой, и новопоявил се систоличен шум, който в тези условия може да бъде подценен. Диагнозата може да се заподозре при клиничен преглед и трябва да се потвърди или отхвърли незабавно със спешна ехокардиография. Бързо може да настъпи белодробен едем и кардиогенен шок. Лечението цели понижение на следнатоварването за намаляване на регургитационния обем и белодробния застой, ако кръвното налягане го позволява. Интравенозните диуретици и вазодилататорната/инотропната подкрепа, както и IABP, могат да стабилизират пациента в подготовка за ангиография и хирургия. Необходима е спешна пластична корекция или клапно протезиране.[337]

5.2.2 Сърдечна руптура

Руптура на свободната ЛК стена може да настъпи в подострата фаза на трансмурален инфаркт и може да се представи под формата на остра болка и сърдечно-съдов срив с електромеханична дисоциация. Развитието на хемоперикард и тампонада обикновено води до бърз фатален край. Диагнозата се потвърждава с ехокардиография. Подострата руптура на свободната стена, поради запечатване на мястото от образуван тромб, ако се разпознае, може да осигури достатъчно време за перикардиоцентеза и незабавна хирургия.

5.2.3 Руптура на камерната преграда

Руптурата на камерната преграда обикновено се представя под формата на бързо настъпващо клинично влошаване с остра сърдечна недостатъчност и силен систоличен шум, възникващи в подострата фаза. Диагнозата се потвърждава с ехокардиография, която я разграничава от острата митрална регургитация, локализира и прави количествена оценка на руптурата.[338] Последващият ляво-десен шънт може да доведе до признаци и симптоми на остра новопоявила се деснокамерна недостатъчност. IABP може да стабилизира пациентите в подготовка за ангиография и хирургия. Интравенозни диуретици и вазодилататори трябва да се използват с повишено внимание при хипотензивни пациенти. Необходима е неотложна хирургична корекция, но липсва съгласие относно оптималното време за операция.[339] Ранната хирургия е свързана с висока смъртност и висок риск от рецидивираща камерна руптура, докато отложената хирургия позволява по-лесна корекция на септума при цикатризирала тъкан, но крие риск от разширяване на руптурата, тампонада и смърт, докато се изчаква операцията. Смъртността остава висока при всички пациенти и е по-висока при пациенти с долно-базални дефекти, за разлика от предно-върховата локализация.

5.2.4 Деснокамерен инфаркт

Деснокамерен инфаркт може да настъпи изолирано или, далеч по-често, във връзка със STEMI на долната стена. Той се представя често с триадата хипотония, чисти белодробни полета и повишено югуларно венозно налягане. Елевация на ST-сегмента ≥1 mV във V_1 и V_4R показва деснокамерен инфаркт и трябва рутинно да се търси при пациенти с долен STEMI и хипотония. Доплер ехокардиографията в типичните случаи демонстрира деснокамерна дилатация, ниско налягане в белодробната артерия, разширени чернодробни вени и различни степени на увреждане на долната стена. Въпреки разширените югуларни вени, вливанията, които поддържат налягането на деснокамерно пълнене са ключова терапия за избягване или лечение на хипотонията. В допълнение, диуретици и вазодилататори трябва да се избягват, тъй като могат да задълбочат хипотонията. Запазването на синусовия ритъм и атрио-вентрикуларния синхрон е важно и предсърдното мъждене или атрио-вентрикуларният блок трябва да бъдат лекувани навреме.

5.2.5 Перикардит

Честотата на перикардита след STEMI е намаляла с появата на модерна ефективна реперфузионна терапия.[340] Перикардитът се манифестира като повторна поява на гръдна болка, обикновено с характерна острота, и, за разлика от рекурентната исхемия, зависимост от положението на тялото и дишането. Може да е придружена от ре-елевация на ST-сегмента. Ре-елевацята на ST-сегмента, обаче, обикновено е лека и полегата, което спомага за разграничаването ѝ от стръмната ре-елевация на ST-сегмента, наблюдавана в случаите на коронарна реоклузия в резултат, например, на стент-тромбоза. Продължителното перикардно триене може да потвърди диагнозата, но често отсъства, особено при значителен перикарден излив. Ехокардиографията потвърждава и измерва големината на излива, ако има такъв, и отхвърля хеморагичен излив с тампонада. Болката обикновено се повлиява от големи дози аспирин, парацетамол или колхицин. Стероидите и дългият курс с нестероидни противовъзпалителни средства трябва да се избягват, поради риска от изтъняване на цикатрикса с развитие на аневризма или руптура. Перикардиоцентеза е рядко необходима, но трябва да се извърши, когато има компрометирана хемодинамика с белези на тампонада. Когато е налице перикарден излив, антикоагулантната терапия, ако има такава (напр., за профилактика на венозния тромбоемболизъм), трябва да се прекрати, освен при абсолютни показания.

5.2.6 Левокамерна аневризма

Пациенти с голям трансмурален инфаркт – особено на предно-латералната стена – могат да претърпят инфарктна експанзия с последващо развитие на ЛК аневризма. Този процес на ремоделиране – на ЛК дилатация и формиране на аневризма с обемно претоварване – води до комбинирана систолна и диастолна дисфункция и, често, митрална регургитация. Доплер ехокардиографията дава възможност за оценка на ЛК обем, изтласкващата фракция, обхвата и степента на нарушение на кинетиката на сърдечната стена и установяване на пристенен тромб, изискващ антикоагулация. Има данни, че ACE инхибиторите/ARBs и алдостероновите антагонисти облекчават процеса на ремоделиране при трансмурален инфаркт и подобряват преживяемостта, и трябва да се приложат рано след хемодинамична стабилизация. Пациентите може често да развият симптоми и признаци на хронична сърдечна недостатъчност и трябва да бъдат лекувани съгласно препоръките за сърдечна недостатъчност.[284]

5.2.7 Левокамерна тромбоза

Честотата на пристенните ЛК тромби е намаляла, най-вече поради напредъка в реперфузионната терапия, широката употреба на антитромбозни средства при STEMI и ограничаването на размерите на миокардния инфаркт, в резултат на

ефективната ранна миокардна реперфузия.[341,342] Макар че някои проучвания показват, че в до една четвърт от случаите на преден миокарден инфаркт има доловими ЛК тромби,[343] ЛК тромбоза е свързана с лоша прогноза, поради връзката си с големи инфаркти, по-специално предни инфаркти с обхващане на върха, и риска от системен емболизъм. Относително стари изпитвания са показали, че антигоагулацията при пациенти с големи нарушения в кинетиката на предната стена намалява честотата на пристенните тромби.[344-346] Следователно, при пациенти с големи нарушения в кинетиката на предната стена трябва да се обсъди антикоагулация с цел предотвратяване на развитието на тромби, при условие че хеморагичният риск е нисък. Има консенсус, че, след като се диагностицира, пристенната тромоза изискват перорална антикоагулантна терапия с антагонисти на витамин К до 6 месеца. Това, обаче, не е препотвърдено в ерата на стентирането и DAPT. Комбинирането на перорален антикоагулант с DAPT в тройна терапия повишава хеморагичния риск. Оптималната продължителност на тази тройна антитромбозна терапия е неизвестна, а трябва да се имат предвид релативните рискове от кървене и стент-тромбоза. Повторното изобразяване на лявата камера след 3-месечно лечение може да позволи прекратяване на антикоагулантите по-рано от 6 месеца, ако вече няма данни за тромбоза, особено при възстановяване на кинетиката на върха.

6. Празнини в доказателствата и сфери на бъдещи проучвания

Остават много важни сфери на несигурност при лечението на STEMI, които предлагат възможности за бъдещи проучвания:

- разработването на стратегии за свеждане до минимум на случаите на ранен сърдечен арест може да доведе до голямо подобрение на преживяемостта.
- подобряването на бдителността на пациентите и обществото към симптомите, потенциално свързани със STEMI, и изискването за директно обръщане към EMS, за предпочитане чрез уникален централизиран телефонен номер, е важно средство за скъсяване на пациентското време.
- проучването дали доболничната тромболиза има все още място в поведението при пациенти, прегледани скоро след началото на симптоматиката – и, от друга страна, кой има достъп до първична ПКИ – е важен въпрос, който понастоящем се проучва в текущото рандомизирано клинично изпитване STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction).
- докато избрани центрове и географски райони постигнаха огромен прогрес в осигуряването на висококачествена бърза помощ за пациенти със STEMI, все още остава определена нужда от модернизиране на доболничното и болничното поведение за скъсяване на времето до диагнозата и унифицирано лечение в целия свят. Важно е да се изградят оптимални клинични пътища за осигуряване на висококачествена и унифицирана ранна диагностика и поведение при STEMI на национално ниво.
- намаляването или свеждането до минимум на миокардното увреждане и ЛК дисфункция след STEMI също остава решаваща цел. Изпробват се няколко стратегии, включващи фармакологични и нефармакологични подходи.
- определянето на оптимална стратегия за поведение към неинфарктните съдове при пациенти, лекувани успешно с проведена първична ПКИ на виновната артерия.
- има нужда от определяне на оптималния дългосрочен антитромбозен режим при пациенти, получаващи стентове, които имат и показания за перорални антикоагуланти (напр., поради високорисково предсърдно мъждене, клапна протеза или ЛК тромбоза).
- нови антитромбозни средства, добавени към аспирин и/или ADP-рецепторни инхибитори, намаляват исхемичните събития, но на цената на повишен хеморагичен риск. Оптималното комбиниране, обаче, на антикоагулант и антитромбоцитна терапия подлежи на доказване.
- предвид повишения хеморагичен риск, свързан с мощната двойна и тройна антитромбозна терапия, е желателно да се тестуват по-прости комбинации и да се изясни оптималната продължителност на лечението за превенция на повторни исхемични/тромботични събития.
- при пациенти с известен диабет или остра хипергликемия, оптималното поведение по отношение на кръвната захар в острата и следболничната фаза остава неизяснено, както по отношение на оптималния лекарствен избор, така и по отношение на целите на терапията.
- развитието на перкутанни методи за лечение на дефектите на камерната преграда може да позволи избягване или отлагане на хирургичното лечение, същевременно осигурявайки потенциално животоспасяваща терапия за тези пациенти с изключително висок риск.
- ефективността и безопасността на клетъчната терапия за възстановяване на миокарда или за минимизиране на последствията от миокардното увреждане се нуждаят от потвърждение.
- оптималната терапевтична стратегия за свеждане до минимум на риска от внезапна смърт при пациенти, които развиват VT или VF по време на или след STEMI, не е напълно изяснена.
- повече данни са необходими относно ефективните стратегии за постигане и поддържане на оптимален контрол на рисковите фактори.

Текстът за непрекъснато медицинско обучение (continuing medical education, CME), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Ръководство на Европейското дружество по кардиология за лечение на острия миокарден инфаркт при пациенти с елевация на ST-сегмента), е утвърден от Европейския борд по акредитация в кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация на непрекъснатото медицинско обучение (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с препоръките на EBAC/EACCME, всички автори, участващи в тази програма, са разкрили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният комитет носи отговорността да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси, свързани с програмата, ще се декларират пред участниците преди започване на дейност за CME.
Въпроси за CME върху тази статия са налични на адрес:
European heart Journal http://www.oxforde-learning.com/eurheartj и European Society of Cardiology http://www.escardio.org/guidelines.

Източници

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blömstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909–2945.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525–2538.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2999–3054.
4. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. 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). *Eur Heart J* 2010;**31**:2501–2555.
5. WHO Fact sheet N310, updated June 2011, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html.
6. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinceva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;**31**:943–957.
7. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M, The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the 'reperfusion network' of different Hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;**119**:212–219.
8. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;**124**:40–47.
9. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive summary: Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**125**:188–197.
10. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;**27**:2285–2293.
11. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J,Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;**305**:1677–1684.
12. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and Heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007;**297**:1892–1900.
13. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;**333**:1091.
14. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;**31**:2755–2764.
15. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, Jansky P, Norekval TM, Swahn E, Thygesen K, Vrints C, Zahger D, Arntz HR, Bellou A, De La Coussaye JE, De Luca L, Huber K, Lambert Y, Lettino M, Lindahl B, McLean S, Nibbe L, Peacock WF, Price S, Quinn T, Spaulding C, Tatu-Chitoiu G, Van DeWerf F. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care* 2011;**13**:56–67.
16. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;**126**:461–469.
17. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;**97**:437–442.
18. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;**6**:1273–1279.
19. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, Jewell J, Mahmud E, Dunford JV, Hokanson J, Smith SW, Baran KW, Swor R, Berman A, Wilson BH, Aluko AO, Gross BW, Rostykus PS, Salvucci A, Dev V, McNally B, Manoukian SV, King SB 3rd. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;**2**:339–346.
20. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;**286**:1405–1408.
21. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, Armstrong PW, Granger CB. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Med Assoc* 2009;**301**:1779–1789.
22. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) investigators. *N Engl J Med* 1996;**334**:481–487.
23. Shlipak mg, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999;**281**:714–719.
24. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, Armstrong PW, Granger CB. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011;**108**:782–788.
25. Widimsky P, Rohac F, Stasek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlavek J, Kral A, Mrazek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bilkova D, Fischerova M, Vondrak K, Maly M, Lorencova A. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;**33**:86–95.
26. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Menon V. Magnitude and consequences of missing the acute infarct-related circumflex artery. *Am Heart J* 2009;**158**:706–712.
27. From AM, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2010;**106**:1081–1085.
28. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA Jr., Budaj A, Lopez-Sendon J, Brieger D, Allegrone J, Steg G, Goodman SG. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;**154**:71–78.
29. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible Heart failure. *Circulation* 2008;**118**:2754–2762.
30. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**6**:CD007160.

31. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M,Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;**336**:1629–1633.
32. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;**75**:616–624.
33. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pouges C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;**115**:1354–1362.
34. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002;346:557–563.
35. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;**346**:549–556.
36. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, Aegerter P, Dubourg O, Jardin F, Vieillard-Baron A. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007;**75**:252–259.
37. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Bottiger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;**81**:1219–1276.
38. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr., Hedges JR, Goff DC Jr., Eisenberg MS, Zapka JG, Feldman HA, Labarthe DR, McGovern PG, Cornell CE, Proschan MA, Simons-Morton DG. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000;**284**:60–67.
39. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;**304**:763–771.
40. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;**108**:2851–2856.
41. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;**114**:2019–2025.
42. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FW, Montalescot G, Maestro LB, Van de Werf F. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;**26**:2063–2074.
43. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, Adgey J, Granger CB, Verheugt FW, Wallentin L, Van de Werf F, Armstrong PW. Time to treatment and the impact of a physician on pre-hospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart* 2005;**91**:1400–1406.
44. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H, Gueret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou JP, Simon T. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;**118**:268–276.
45. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;**30**: 598–1606.
46. McMullan JT, Hinckley W, Bentley J, Davis T, Fermann GJ, Gunderman M, Hart KW, Knight WA, Lindsell CJ, Miller C, Shackleford A, Brian Gibler W. Ground emergency medical services requests for helicopter transfer of ST-segment elevation myocardial infarction patients decrease medical contact to balloon times in rural and suburban settings. *Acad Emerg Med* 2012;**19**:153–160.
47. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;**113**:2398–2405.
48. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulose AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;**116**:721–728.
49. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, Davies RF, Sherrard HL, Maloney J, Marquis JF, O'Brien ER, Trickett J, Poirier P, Ryan SC, Ha A, Joseph PG, Labinaz M. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**358**:231–240.
50. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;**355**:2308–2320.
51. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 Life" targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention* 2009;**4**:555, 557.
52. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009;**5**:299, 301–309.
53. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, Cone DC, Curtis JP, Drew BJ, Field JM, French WJ, Gibler WB, Goff DC, Jacobs AK, Nallamothu BK, O'Connor RE, Schuur JD. Implementation and integration of pre-hospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008;**118**:1066–1079.
54. Amit G, Cafri C, Gilutz H, Ilia R, Zahger D. Benefit of direct ambulance to coronary care unit admission of acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention. *Int J Cardiol* 2007;**119**:355–358.
55. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007;**116**:e68–e72.
56. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, Krumholz HM. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *Br Med J* 2009;**338**:b1807.
57. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Krusell LR, Thayssen P, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen AB, Andersen HR, Maeng M. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial). *Am J Cardiol* 2011;**108**:776–781.
58. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanania G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart* 2006;**92**:1378–1383.
59. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987;**317**:1055–1059.
60. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**293**:2865–2872.
61. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;**301**:487–488.
62. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;**355**:2395–2407.
63. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;**154**:1065–1071.
64. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Loboz-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:183–191.
65. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;**348**:771–775.
66. 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**:779–788.
67. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;**107**:501–508.

68. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;**341**:1413–1419.
69. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;**361**:13–20.
70. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;**24**:94–104.
71. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**349**:733–742.
72. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;**283**:2686–2692.
73. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty vs. pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;**360**:825–829.
74. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;**124**:2512–2521.
75. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;**32**:396–403.
76. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;**104**:507–513.
77. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:704–711.
78. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;**377**:1409–1420.
79. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Di Russo C, Summaria F, Patrizi R, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi GM. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. *J Am Coll Cardiol* 2012;in press.
80. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2706–2713.
81. Piccolo R, Cassese S, Galasso G, De Rosa R, D'Anna C, Piscione F. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2011;**217**:149–157.
82. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:2193–2204.
83. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;**358**:557–567.
84. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;**371**:1915–1920.
85. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antoniucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;**30**:2193–2203.
86. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;**29**:2989–3001.
87. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;**307**:1817–1826.
88. Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, Thuesen L, Svensson R, Olivecrona GK, James SK. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J* 2010;**160**:1042–1048.
89. A trial of routine aspiration thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) vs. PCI alone in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary PCI (TOTAL). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149044.
90. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sorensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;**375**:727–734.
91. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, Aupetit JF, Bonnefoy E, Finet G, Andre-Fouet X, Ovize M. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;**112**:2143–2148.
92. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, Andre-Fouet X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;**117**:1037–1044.
93. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, Andre-Fouet X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**359**:473–481.
94. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, Bohm F, Settergren M, Caidahl K, Tornvall P, Arheden H, Ryden L, Pernow J. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;**96**(21):1710–1715.
95. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, Jimenez M, Pare C, Bosch X, De Caralt TM, Betriu A, Masotti M. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;**33**:103–112.
96. Lonborg J, Kelbaek H, Vejlstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, Clemmensen P, Holmvang L, Treiman M, Jensen JS, Engstrom T. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;**3**:34–41.
97. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, Chew D, Cohen M, French J, Perera D, Ohman EM. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;**306**:1329–1337.
98. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;**30**:459–468.
99. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001560.
100. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. ShouldWe Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;**341**:625–634.
101. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. 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**:253–262.
102. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999;**99**:1548–1554.
103. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR Jr., Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:22–31.

104. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr., Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:1701–1707.
105. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr., van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, Zijlstra F, de Smet BJ. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:692–703.
106. Wijnbergen I, Helmes H, Tijssen J, Brueren G, Peels K, van Dantzig JM, Van' t Veer M, Koolen JJ, Pijls NH, Michels R. Comparison of drug-eluting and baremetal stents for primary percutaneous coronary intervention with or without abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: DEBATER: the Eindhoven reperfusion study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:313–322.
107. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Cortese G, Suryapranata H, Stone GW. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012;**172**:611–621.
108. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, Kaltoft A, Engstrom T, Botker HE, Saunamaki K, Krusell LR, Jorgensen E, Hansen HH, Christiansen EH, Ravkilde J, Kober L, Kofoed KF, Thuesen L. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:899–905.
109. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–2015.
110. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045–1057.
111. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITONTIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**373**:723–731.
112. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf.
113. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;**122**:2131–2141.
114. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;**32**:2945–2953.
115. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and High-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;**376**:1233–1243.
116. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;**32**:2989–2997.
117. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;**32**:2954–2961.
118. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;**295**:1519–1530.
119. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;**344**:e553.
120. Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA, Janssens L, Katz O, Pluta W, Ecollan P, Tendera M, van Boven AJ, Widimsky P, Andersen HR, Betriu A, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Neumann FJ, Effron MB, Lu J, Barnathan ES, Topol EJ. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated INtervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:203–212.
121. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel PA, Gibson CM, Andreotti F, Buffon A, Siller-Matula JM, Sukiennik A, De Servi S, Kubica J. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:1902–1915.
122. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C Jr., Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;**378**:693–703.
123. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Wong SC, Nikolsky E, Gambone L, Vandertie L, Parise H, Dangas GD, Stone GW. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**374**:1149–1159.
124. 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. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**358**:2218–2230.
125. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, Brodie BR, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, Moeckel M, Stone GW. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;**123**:1745–1756.
126. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;**30**:2705–2713.
127. 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. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**358**:2205–2217.
128. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, Armstrong PW, Montalescot G, Betriu A, Neuman FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ, Ellis SG. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;**2**:917–924.
129. en Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2446–2455.
130. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;**119**:1933–1940.
131. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;**108**:1244–1251.
132. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;**379**:923–931.
133. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;**2**:349–360.
134. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;**32**:2922–2932.
135. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**339**:1665–1671.
136. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A

randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;**334**(17):1084–1089.
137. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van deWerf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;**293**:1759–1765.
138. Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche JM, Heuer H, Schroder R, Kropff S, Bourkaib R, Banik N, Zahn R, Teiger E. Randomized comparison of eptifibatide versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:463–469.
139. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenestrand U, Svennblad B, Oldgren J. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:470–475.
140. Van 't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C. Pre-hospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:537–546.
141. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van 't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;**31**:35–49.
142. De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, Maioli M, Gabriel HM, Zorman S, M DEC, Rakowski T, Gyongyosi M, Dudek D. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:2361–2370.
143. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;**367**:569–578.
144. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin mg, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;**26**:667–674.
145. Fokkema ML, Vlaar PJ, Svilaas T, Vogelzang M, Amo D, Diercks GF, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Incidence and clinical consequences of distal embolization on the coronary angiogram after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;**30**:908–915.
146. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;**343**:311–322.
147. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;**356**(9247):2028–2030.
148. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Bluhmki E, Van de Werf F. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010;**160**:30–35 e31.
149. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berioli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;**22**:2253–2261.
150. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkila J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocceti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. *Lancet* 1999;**354**:716–722.
151. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;**337**:1118–1123.
152. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, Armstrong PW, Topol EJ, Califf RM. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;**95**:2508–2516.
153. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; **329**:673–682.
154. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;**359**:2651–2662.
155. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;**27**:1146–1152.
156. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**366:**1607–1621.
157. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1179–1189.
158. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated Heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;**358**:605–613.
159. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van deWerf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;**108**:135–142.
160. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, Parkhomenko A, Molhoek P, Mohanavelu S, Morrow DA, Antman EM. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;**28**:1566–1573.
161. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;**28**:1066–1071.
162. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;**104**:648–652.
163. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidbuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;**105**:1642–1649.
164. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;**29**:324–331.
165. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;**353**:2758–2768.
166. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;**90**:2280–2284.
167. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;**285**:190–192.
168. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**360**:2705–2718.
169. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;**371**:559–568.
170. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:102–110.
171. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomisedcontrolled trial. *Lancet* 2004;3**64**:1045–1053.
172. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di

Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;**31**:2156–2169.
173. Sanchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, Santos I, Sanchis J, Bethencourt A, Lopez-Messa J, de Prado AP, Alonso JJ, San Roman JA, Fernandez-Aviles F. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;**3**:297–307.
174. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, Lopez Bescos L, Mueller E, Pfisterer M, Van deWerf F, Zijlstra F, Verstraete M. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;**67**:122–128.
175. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;**329**:1615–1622.
176. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:1855–1863.
177. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Moreu J, Hernandez RA, Castro-Beiras A, Gabriel R, Gibson CM, Sanchez PL. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;**28**:949–960.
178. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Bohm M. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:634–641.
179. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, McKibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Williams WL, Higginson LA. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:417–424.
180. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;**32**:972–982.
181. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;**96**:748–755.
182. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;**104**:285–291.
183. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;**307**:265–274.
184. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, Krzeminska-Pakula M, Danchin N, White HD, Santopinto J, Bigonzi F, Hecquet C, Vittori L. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. J *Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1348–1356.
185. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, Bassand JP, Budaj A, Chrolavicius S, Fox KA, Granger CB, Mehta SR, Pais P, Peters RJ, Xavier D, Zhu J, Yusuf S. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008;**29**:315–323.
186. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;**304**:1339–1349.
187. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345:**494–502.
188. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for noninvasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Br Med J* 2011;**342**:d3527.
189. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. 2004. *Chest* 2009;**136**(5 Suppl):e30.
190. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;**294**:3108–3116.
191. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D, Hand MM, Hayes SN, Lewis JF, Long T, Manolio TA, Maseri A, Nabel EG, Desvigne Nickens P, Pepine CJ, Redberg RF, Rossouw JE, Selker HP, Shaw LJ, Waters DD. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: executive summary. *Circulation* 2004;**109**:805–807.
192. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007;**115**:833–839.
193. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, Cho MC, Kim YJ, Chae SC, Yoon JH, Gwon HC, Han KR, Kim JH, Ahn YK, Jeong MH, Kim HS, Choi DJ. Sex Differences in Management and Mortality of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *Am J Cardiol* 2012;**109**:787–793.
194. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. Age-Specific Gender Differences in In-Hospital Mortality by Type of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2012;**109**:1097–1103.
195. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, Hall D, Neumann FJ, Schomig A. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;**287**:210–215.
196. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;**268**:40–49.
197. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;**122**:1056–1067.
198. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;**118**:1626–1636.
199. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:3006–3016.
200. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;**25**:1880–1890.
201. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van 't Hof AW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;**124**:704–711.
202. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;**31**:1557–1564.
203. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose–insulin–potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;**298**:2399–2405.
204. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;**360**:1283–1297.
205. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes

and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**:88–136.
206. Senthinathan A, Kelly V, Dzingina M, Jones D, Baker M, Longson D. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2011;**343**:d6646.
207. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;**122**:2736–2744.
208. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;**25**:1990–1997.
209. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;**26**:1676–1682.
210. Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. *Arch Intern Med* 2004;**164**:733–740.
211. Berger AK, Duval S, Jacobs DR Jr., Barber C, Vazquez G, Lee S, Luepker RV. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. *Am J Cardiol* 2008;**101**:428–434.
212. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, Balestrini C, Stone G, Wharton T, Esente P, Spain M, Moses J, Nobuyoshi M, Ayres M, Jones D, Mason D, Sachs D, Grines LL, O'Neill W. Safety and costeffectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:967–972.
213. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, Ottervanger JP, Zijlstra F. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation* 2004;**109**:2737–2743.
214. Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Vazquez JM, Barge-Caballero E, Salgado-Fernandez J, Pineiro M, Freire-Tellado M, Varela-Portas J, Martinez L, Gomez S, Rodriguez JA, Vazquez N, Castro-Beiras A. Safety and feasibility of returning patients early to their originating centers after transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol* 2009;**62**:1356–1364.
215. Newby LK, Hasselblad V, Armstrong PW, Van de Werf F, Mark DB, White HD, Topol EJ, Califf RM. Time-based risk assessment after myocardial infarction. Implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J* 2003;**24**:182–189.
216. Kotowycz MA, Cosman TL, Tartaglia C, Afzal R, Syal RP, Natarajan MK. Safety and feasibility of early hospital discharge in ST-segment elevation myocardial infarction – a prospective and randomized trial in low-risk primary percutaneous coronary intervention patients (the Safe-Depart Trial). *Am Heart J* 2010;**159**:117. e111–e116.
217. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;**102**:2031–2037.
218. Fox KA, Anderson FA Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;**93**:177–182.
219. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; **91**:1659–1668.
220. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1151–1158.
221. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S et al.. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;**89:**68–75.
222. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2002–2012.
223. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, Milan E, Ceconi C, Gargano M, Lo Russo R, Ferrari R. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;**21**:1358–1367.
224. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Sirnes PA, Aboyans V, Ezquerra EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635–1701.
225. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;**45**:459–479.
226. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;**95**:976–978.
227. Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD, DeBusk RF. Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med* 1990;**113**:118–123.
228. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;**116**:682–692.
229. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;**346**:793–801.
230. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;**122**:2142–2151.
231. Gullikson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;**171**:134–140.
232. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;**162**(4):571–584 e572.
233. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD001800.
234. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2011;**98**:637–644.
235. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;**168**:2194–2204.
236. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2010;**340**:b5631.
237. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–1860.
238. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Kodali M, Tomasello SD, Capranzano P, Seecheran N, Darlington A, Tello-Montoliu A, Desai B, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;**4**:180–187.
239. Henry P, Vermillet A, Boval B, Guyetand C, Petroni T, Dillinger JG, Sideris G, Sollier CB, Drouet L. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011;**105**:336–344.
240. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;**95**:509–510.
241. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* 2007;**41**:61–67.

242. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, Mihalcsik L, Gavazzi A. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;**101**:786–789.
243. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
244. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;**115**:813–818.
245. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: 'EXCELLENT' Randomized, Multicenter Study. *Circulation* 2012;**125**:505–513.
246. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;**362**:1374–1382.
247. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, Zuffi A, Colombo F, Kubbajeh M, Cavazza C, Cangiano E, Tebaldi M, minarelli M, Arcozzi C, Scalone A, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J* 2010;**160:**804–811.
248. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Bangalore S, Cutlip DE, Pencina M, Massaro JM. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, doubleblind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010;**160**:1035–1041, e1031.
249. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;**358**:527–533.
250. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–2429.
251. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS2 score¼1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;**103**:683–685.
252. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, J. R, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1433–1441.
253. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary–a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;**31**:1311–1318.
254. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr., Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;**4**:522–534.
255. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, Gershlick AH, Schlitt A, Tse HF, Verheugt FW, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;**40**:428–436.
256. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focussed update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:2051–2066.
257. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:256–260.
258. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilhamn J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes with Clopidogrel and Ticagrelor: Insights from PLATO. *Circulation* 2012.
259. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;**374**:989–997.
260. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;**363**(20):1909–1917.
261. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, Lardoux H, Coste P, Lefevre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrieres J, Verstuyft C, Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation* 2010;**123**:474–482.
262. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;**366**:9–19.
263. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;**365**(8):699–708.
264. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GY, Gibson CM, Kovar F, Kala P, Garcia-Hernandez A, Renfurm RW, Granger CB. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;**32**:2541–2554.
265. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2781–2789.
266. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1622–1632.
267. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267–1278.
268. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;**286**:533–535.
269. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;**350**:1495–1504.
270. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Funck-Brentano C, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769–1818.
271. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm.

272. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;**354**:447–455.
273. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;**363**:2015–2026.
274. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;**122**:2152–2159.
275. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;**67**:1295–1297.
276. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1990;**66**:p33I–40I.
277. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II–DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;**66**:779–785.
278. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa mg, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:849–857.
279. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;**345**:669–685.
280. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan captopril on mortality morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;**360**:752–760.
281. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–1906.
282. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309–1321.
283. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411–2420.
284. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**:2388–2442.
285. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385–1390.
286. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651–1658.
287. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.
288. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7–13.
289. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782–788.
290. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–153.
291. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;**28**:2256–2295.
292. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009;**119**:1211–1219.
293. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Jiang X, Slater J, LeJemtel T, Hochman JS. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003;**24**:828–837.
294. Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**(Suppl A):1071–1076.
295. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, Steingart R, Gin K, White HD, Hochman JS. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation* 2003;**107**:279–284.
296. Engstrom AE, Vis MM, Bouma BJ, van den Brink RB, Baan J Jr., Claessen BE, Kikkert WJ, Sjauw KD, Meuwissen M, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:276–282.
297. Jeger RV, Lowe AM, Buller CE, Pfisterer ME, Dzavik V, Webb JG, Hochman JS, Jorde UP. Hemodynamic parameters are prognostically important in cardiogenic shock but similar following early revascularization or initial medical stabilization: a report from the SHOCK Trial. *Chest* 2007;**132**:1794–1803.
298. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, Hochman JS. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;**297**:1657–1666.
299. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:515–529.
300. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;**362**:779–789.
301. Jeger RV, Tseng CH, Hochman JS, Bates ER. Interhospital transfer for early revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock–a report from the SHould we revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK? (SHOCK) trial and registry. *Am Heart J* 2006;**152**:686–692.
302. Hussain F, Philipp RK, Ducas RA, Elliott J, Dzavik V, Jassal DS, Tam JW, Roberts D, Garber PJ, Ducas J. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;**78**:540–548.
303. Ohman EM, Nanas J, Stomel RJ, Leesar MA, Nielsen DW, O'Dea D, Rogers FJ, Harber D, Hudson MP, Fraulo E, Shaw LK, Lee KL. Thrombolysis and counterpulsation to improve survival in myocardial infarction complicated by hypotension and suspected cardiogenic shock or heart failure: results of the TACTICS Trial. *J Thromb Thrombolysis* 2005;**19**:33–39.
304. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010;**38**:152–160.
305. Bahekar A, Singh M, Singh S, Bhuriya R, Ahmad K, Khosla S, Arora R. Cardiovascular outcomes using intra-aortic balloon pump in high-risk acute myocardial infarction with or without cardiogenic shock: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;**17**:44–56.
306. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;**30**:2102–2108.
307. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1890–1898.
308. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ, Yip HK. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial

infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2010;**38**:1810–1817.
309. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:810–819.
310. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;**342**:821–828.
311. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:669–677.
312. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;**333**:1670–1676.
313. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351:**2049–2057.
314. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717.
315. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:675–683.
316. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;**294**:1664–1670.
317. Levy B, Perez P, Perny J, Thivilier C, Gerard A. Comparison of norepinephrinedobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011;**39**:450–455.
318. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LV, Platou ES, Becker D, Messier MD, Huikuri HV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;**122**:1258–1264.
319. Askari AT, Shishehbor MH, Kaminski MA, Riley MJ, Hsu A, Lincoff AM. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V. *Am Heart J* 2009;**158**:238–243.
320. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, Van de Werf F, Solomon SD, Califf RM, Velazquez EJ. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008;**102**:1427–1432.
321. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;**30**:1038–1045.
322. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, Jouven X. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;**123**:1587–1593.
323. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;**49**:47–59.
324. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;**16**:521–528.
325. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;**27**:2099–2140.
326. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, Deakin CD, Drajer S, Eigel B, Hickey RW, Jacobs I, Kleinman ME, Kloeck W, Koster RW, Lim SH, Mancini ME, Montgomery WH, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, O'Connor RE, Okada K, Perlman JM, Sayre MR, Shuster M, Soar J, Sunde K, Travers AH, Wyllie J, Zideman D. Part 1: Executive summary: 010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;**122**(Suppl 2):S250–275.
327. Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK, Senecal EL, Setnik GS, Stair TO, Ruskin JN, Ellinor PT. Amiodarone or procainamide for the termination of sustained stable ventricular tachycardia: an historical multicenter comparison. *Acad Emerg Med* 2010;**17**:297–306.
328. Link MS, Atkins DL, Passman RS, Halperin HR, Samson RA, White RD, Cudnik MT, Berg MD, Kudenchuk PJ, Kerber RE. Part 6: electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion, and pacing: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;**122**(Suppl 3):S706–719.
329. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;**149**:2694–2698.
330. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;**39**:78–83.
331. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Betriu A, Mulet J, Sanz G. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**(2):529–533.
332. Natale A, Sra J, Axtell K, Maglio C, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Jazayeri M, Akhtar M. Ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia with critical coronary artery stenosis: does bypass surgery suffice? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;**5**:988–994.
333. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1573–1582.
334. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237.
335. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Tendera M, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focussed Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;**31**:2677–2687.
336. Huikuri HV, Cox M, Interian A Jr., Kessler KM, Glicksman F, Castellanos A, Myerburg RJ. Efficacy of intravenous propranolol for suppression of inducibility of ventricular tachyarrhythmias with different electrophysiologic characteristics in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;**64**:1305–1309.
337. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Touboul P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;**26**:330–335.
338. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992;**93**:683–688.
339. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992;**70**:147–151.
340. Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M, Trinchero R, Adler Y, Spodick D. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;**103**:1525–1529.
341. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D, Agmon Y, Kapeliovich M, Kerner A, Grenadier E, Hammerman H, Nikolsky E, Roguin A. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J* 2009;**157:**1074–1080.
342. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjornerheim R, Aakhus S, Forfang K, Arnesen H. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2010;**106**:1197–1200.

343. Porter A, Kandalker H, Iakobishvili Z, Sagie A, Imbar S, Battler A, Hasdai D. Left ventricular mural thrombus after anterior ST-segment-elevation acute myocardial infarction in the era of aggressive reperfusion therapy–still a frequent complication. *Coron Artery Dis* 2005;**16**:275–279.
344. Reeder GS, Lengyel M, Tajik AJ, Seward JB, Smith HC, Danielson GK. Mural thrombus in left ventricular aneurysm: incidence, role of angiography, and relation between anticoagulation and embolization. *Mayo Clin Proc* 1981;**56**:77–81.
345. Keeley EC, Hillis LD. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996;**19**:83–86.
346. Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, Cairns JA, Skingley L, Hirsh J, Gent M. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;**320**:352–357.

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат: ДМТ – Продукт ЕООД