



Evropske preporuke za dijagnostiku i lečenje akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Radna grupa Evropskog udruženja kardiologa za dijagnostiku i lečenja akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta



European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567

doi:10.1093/eurheartj/ehs215

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Ph. Gabriel Steg (Chairperson) (France)*, Stefan K. James (Chairperson) (Sweden)*, Dan Atar (Norway), Luigi P. Badano (Italy), Carina Bldmstrom-Lundqvist (Sweden), Michael A Borger (Germany), Carlo Di Mario (United Kingdom), Kenneth Dickstein (Norway), Gregory Ducrocq (France), Francisco Fernandez-Aviles (Spain), Anthony H. Gershlick (United Kingdom), Pantaleo Giannuzzi (Italy), Sigrun Halvorsen (Norway), Kurt Huber (Austria), Peter Juni (Switzerland), Adnan Kastrati (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Mattie J. Lenzen (Netherlands), Kenneth W. Mahaffey (USA), Marco Valgimigli (Italy), Arnoud van 't Hof (Netherlands), Petr Widimsky (Czech Republic), Doron Zahger (Israel)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (Chairman) (Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: David Hasdai (CPG Review Coordinator) (Israel), Felicity Astin (UK), Karin Åström-Olsson (Sweden), Andrzej Budaj (Poland), Peter Clemmensen (Denmark), Jean-Philippe Collet (France), Keith A. Fox (UK), Ahmet Fuat (UK), Olivija Gustiene (Lithuania), Christian W. Hamm (Germany), Petr Kala (Czech Republic), Patrizio Lancellotti (Belgium), Aldo Pietro Maggioni (Italy), Be' la Merkely (Hungary), Franz-Josef Neumann (Germany), Massimo F. Piepoli (Italy), Frans Van de Werf (Belgium), Freek Verheugt (Netherlands), Lars Wallentin (Sweden)

* Corresponding authors: Ph. Gabriel Steg (Chairperson), 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

† Other ESC entities having participated in the development of this document:

Associations: 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)

Working Groups: Acute Cardiac care, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis

Councils: Cardiovascular Imaging, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Surgery

The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford

University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.

Stefan K. James (Chairperson), 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

Disclaimer: The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them fully into account when exercising their clinical judgement. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

© The European Society of Cardiology 2012. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com

Sadržaj

Skraćenice i akronimi

1. Uvod
2. Opšta razmatranja
 - 2.1. Definicija akutnog infarkta miokarda
 - 2.2. Epidemiologija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
3. Hitno zbrinjavanje
 - 3.1. Inicijalna dijagnoza
 - 3.2. Smanjenje bola, otežanog disanja i anksioznosti
 - 3.3. Srčani zastoj
 - 3.4. Prehospitalna logistika zbrinjavanja
 - 3.4.1. Kašnjenja
 - 3.4.2. Služba hitne medicinske pomoći
 - 3.4.3. Umrežavanje
 - 3.4.4. Doktori opšte prakse
 - 3.4.5. Prijemne procedure
 - 3.4.6. Logistika
 - 3.5. Reperfuziona terapija
 - 3.5.1. Uspostavljanje koronarnog protoka i reperfuzije miokarda
 - 3.5.2. Izbor strategije za reperfuziju
 - 3.5.3. Primarna percutana koronarna intervencija
 - 3.5.4. Fibrinoliticka terapija i ostale intervencije
 - 3.5.5. Operacija aortokoronarnog premošćenja i revaskularizacija u višesudovnoj koronarnoj bolesti
 - 3.5.6. Bolesnici kod kojih nije sprovedena reperfuzija
 - 3.6. Lečenje hiperglikemije u akutnoj fazi akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
4. Lečenje tokom hospitalizacije i terapija pri otpustu
 - 4.1. Logistika nege u koronarnoj jedinici i monitoring
 - 4.1.1. Lečenje u koronarnoj jedinici
 - 4.1.2. Monitoring
 - 4.1.3. Mobilizacija
 - 4.1.4. Trajanje hospitalizacije
 - 4.2. Procena rizika i imidžing
 - 4.2.1. Indikacije i vreme sprovođenja
 - 4.3. Procena vijabilnosti miokarda
 - 4.4. Dugoročna terapija STEMI
 - 4.4.1. Promena životnog stila i kontrola faktora rizika
 - 4.4.2. Antitrombocitna terapija
 - 4.4.3. Beta-blokatori
 - 4.4.4. Terapija snižavanja masnoća
 - 4.4.5. Nitrati
 - 4.4.6. Antagonisti kalcijuma
 - 4.4.7. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatora angiotenzinskih receptora
 - 4.4.8. Antagonisti aldosterona
 - 4.4.9. Magnezijum, glukoza-insulin-kalijum, lidokain
5. Komplikacije akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom
 - 5.1. Hemodinamski poremećaji
 - 5.1.1. Srčana insuficijencija
 - 5.1.2. Lečenje srčane insuficijencije nakon infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
 - 5.1.3. Aritmije i poremećaji provođenja u akutnoj fazi
 - 5.2. Srčane komplikacije
 - 5.2.1. Mitralna regurgitacija
 - 5.2.2. Ruptura slobodnog zida srca
 - 5.2.3. Ruptura interventrikularnog septuma
 - 5.2.4. Infarkt desne komore
 - 5.2.5. Perikarditis
 - 5.2.6. Aneurizma leve komore
 - 5.2.7. Tromb u levoj komori
6. Nedostaci u dokazima i polja daljih istraživanja

Skraćenice i Akronimi

ACE	angiotenzin konvertujući enzim
AKS	akutni koronarni sindrom
ADP	adenozin difosfat
AF	atrijalna fibrilacija
AIM	akutni infarkt miokarda
AV	atrioventrikularni
AIDA-4	Abciximab Intrakoronarno vs. Intravenska aplikacija lekova
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Heart Evaluation II
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

aPTT	aktivirano parcijalnotromboplastinsko vreme
ARB	blokatori angitenzinskih receptora
ASSENT 3	Assesment 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 – dva puta na dan BDG blok desne grane
BLG	blok leve grane
BMI	indeks telesne mase
BMS	bare metal stent
BNP	B-tip natriuretskog peptida
Brave 3	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3
CAD	koronarna arterijska bolest

CAPITAL-AMI	ASSENT 3 Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention vs Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction	NORDISTEMI	Norveška studija o lečenju infarkta miokarda sa ST elevacijom
CHA2DS2-VASc	Cardiac failure, Hypertension, Age ≥ 75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled]- VAScular disease, Age 65-64 and Sex category [Female]	NRIM	nacionalni registar za infarkt miokarda
CHADS2	Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)	NSTE-AKS	akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segemnta
CK MB	kreatin kinaza izoenzim MB	OASIS	Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS
CLARITY-TIMI 28	Clopidogrel as Djuunctive Reperfusion Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 28	OAT	Occluded Artery Trial
COMMIT	Clopidogrel an Metoprolol in Myocardial Infarction Trial	ON-TIME 2'	ONgoing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation
CPG	Društvo za praktične vodiče	OPTIMAAL	OPTimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan per os – preko usta
CRISP AMI	Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction	p.o.	Primarna angioplastika u akutnom infarktu miokarda II
CRT	srčana resinhronizaciona terapija	PAMI II	pozitronska emisona tomografija
CT	kompjuterizovana tomografija	PET	perkutana koronarna intervencija
DATT	dvojna antitrombocitna terapija	PCI	PLATelet inhibition and patient Outcomes
DES	stent sa oslobađanjem leka	PLATO	Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction trial
DIGAMI	Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction	PRAMI	primarna perkutana koronarna intervencija
EAPCI	Evropsko udruženje za perkutane kardiovaskularne intervencije	Primarna PCI	PRavastatin Or atorVastatin Evolution and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22
EKG	elektrokardiogram	PROVE IT–TIMI 22	reteplaza
EPHESUS	Eplerenon Post- AIM Heart failure efficacy and Survival Study	r-PA	Radial Vs. Femoral randomized investigation In ST elevation Acute Coronary Syndrome
ESC	Evropsko udruženje kardiologa	RIFLE-STEACS	Radial Vs. Femoral access for coronary intervention
EXTRACT-TIMI 25	Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction treatment- Thrombolysis in Myocardial Infarction 25	RIVAL	sistolni krvni pritisak
FINESSE	Facilitated INTervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events	SKP	služba hitne medicinske pomoći
PMK	prvi medicinski kontakt	SHP	SHould we wmwegently revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic shock
GP	glikoprotein	SHOCK	infarkt miokarda sa ST elevacijom
GRACIA	Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda	STEMI	STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries	STREAM	tkivni plazminogen aktivator
HbA1C	glikolizirani hemoglobin	t-PA	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction	TACTICS	Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary intervention in Acute myocardial infarction
i.c.	intrakoronarno	TAPAS	tranzitorni ishemijski atak
i.v.	intravenski	TIA	tenekteplaza
IABP	intraaortna balon pumpa	TNK-tPA	Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial infarction
INFUSE-AMI	Intracoronary abciximab iNFUSion and aspiration thrombectomy for anterior ST-segment ElevAtion Myocardial Infarction	TRANSFER	TRITON-TIMI 38 Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38
IRA	arterija odgovorna za infarkt	TRITON-TIMI 38	nefrakcionisani heparin
ISIS-2	Second International Study of Infarct Survival	UFH	VALsartan In Acute myocardial iNFarction Trial
Lab	sala za kateterizaciju	VALIANT	ventrikularna fibrilacija
LDL	lipoprotein niske gustine	VF	ventrikularna tahikardija
LK	leva komora	VT	
LVAD	uređaji za potporu funkcije leve komore		

Uvod

Preporuke objedinjuju i procenjuju sve dostupne dokaze o određenom problemu, u momentu pisanja istih, sa ciljem da pomognu lekarima da odaberu najbolju strategiju u individualnom lečnju svakog pacijenta u datom stanju, uzimajući u obzir uticaj određene dijagnostičke procedure ili terapijske mere na ishod, kao i mogući rizik/korist efekat. Preporuke nisu zamena već dopuna za udžbenike i obuhvataju poglavlja iz *ESC Heart Curriculum*. One bi trebalo da pomognu lekarima pri donošenju odluka u njihovoj svakodnevnoj praksi. Ipak, konačnu odluku koja se odnosi na svakog posebnog pacijenta, treba da donese nadležni lekar.

Poslednjih godina Evropsko udruženje kardiologa, ali i druga udruženja i organizacije, izdali su veliki broj preporuka. Zbog njihovog uticaja na kliničku praksu utvrđen je kvalitet kriterijuma za razvoj preporuka kako bi sve odluke bile transparentne za korisnike. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC vodiča mogu se naći na ESC web-sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Preporuke ESC predstavljaju zvaničan stav ESC o određenom problemu i redovno se ažuriraju.

Članove Radne grupe odabrao je ESC da predstavljaju stručnjake sa iskustvom u medicinskom zbrinjavanju pacijenata sa određenom patologijom. Odabrani stručnjaci u određenoj oblasti obavili su detaljan pregled objavljenih dokaza o dijagnostici, lečenju i/ili prevenciji određenog stanja u skladu sa politikom ESC Društva za praktične vodiče (CPG). Sprovedena je kritična evaluacija dijagnostičkih i terapijskih procedura uključujući i procenu odnosa rizik/korist. Procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije su bile uključene tamo gde postoje podaci. Nivoi dokaza i snaga preporuka za konkretne terapijske opcije mereni su i ocenjivani prema predefinisanim skalama kao što je prikazano u tabelama 1 i 2.

Eksperti u pisanju i odborima za reviziju izveštaja mogu imati realni ili potencijalni sukob interesa. Izveštaji o tome prikupljeni su u jednom fajlu koji se može naći na ESC web-sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines>). Bilo koje promene u izveštajima koje proizilaze tokom perioda pisanja moraju se zabeležiti u ESC i ažurirati. Radna grupa prima potpunu finansijsku podršku od ESC bez učešća zdravstvene industrije. ESC CPG vrši nadzor i koordiniše pripremu novih Vodiča od strane Radne grupe, ekspertske grupe ili saglasnih odbora. Odbor je takođe odgovoran za odobravanje ovih Vodiča. ESC Vodiči podležu opširnoj reviziji CPG i spoljnih eksperata. Nakon adekvatne revizije, odobravaju ih svi eksperti uključeni u Radnu grupu. CPG je odobrio objavljivanje finalnog dokumenta u *European Heart Journalu*. Zadatak razvoja Vodiča pokriva ne samo integraciju najnovijih istraživanja već i stvaranje edukativnih sredstava i sprovođenje programa preporuka. Da bi se primenile smernice, proizvedene su i džepne verzije vodiča, zbirke slajdova, knjižice sa osnovnim porukama i elektronska verzija za digitalne aplikacije (smartfonove itd.). Ove verzije su skraćene, a ukoliko je potrebno, uvek može da se pogleda proširena verzija koja je besplatna i dostupna na web-sajtu. Nacionalna udruženja ESC se podstiču da prihvate, prevedu i sprovedu ESC preporuke. Implementacije programa su potrebne jer je pokazano da temeljna primena kliničkih preporuka doprinosi pozitivnom ishodu bolesti. Istraživanja i registri su potrebni da bi se proverilo da li je u svakodnevnom životu praksa u skladu sa preporukama u vodičima, što zatvara krug između kliničkog istraživanja, pisanja Vodiča i njihove implementacije u kliničkoj praksi. Vodiči ne prevazilaze individualnu odgovornost zdravstvenih radnika da donesu adekvatnu odluku u slučaju pojedinačnog pacijenta, u dogovoru sa tim pacijentom, i kada je adekvatno i potrebno, pacijentovim starateljem. Takođe odgovornost zdravstvenog radnika da proveri pravila i propise o primeni lekova i uređaja u vreme njihovog propisivanja.

Tabela 1. Klase Preporuka

Klase preporuka	Definicija	Predlog za korišćenje
Klasa I	Stanja kod kojih postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeni metod ili postupak, koristan i efikasan	Preporučuje se/ Indikovano
Klasa II	Stanja za koja postoje kontroverzni podaci i/ili razilaženje u mišljenjima o korisnosti/efikasnosti metoda ili tretmana (postupka)	
Klasa IIa	Dokazi ili mišljenja idu u prilog korisnosti/efikasnosti	Trebalo bi razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost nije sa sigurnošću potvrđena	Može se razmotriti
Klasa III	Stanja za koja postoje dolazi i/ili opšte slaganje da metod/tretman (postupak) nije koristan/efikasan, a u nekim slučajevima može biti i štetan	Ne preporučuje se

Tabela 2. Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Najmanje dve randomizovane studije na kojima se zasniva preporuka
Nivo dokaza B	Jedna randomizovana studija i/ili meta analiza na kojima se zasniva preporuka
Nivo dokaza C	Konsenzus eksperata zasnovan na studijama i kliničkom iskustvu

2. Opšta razmatranja

2.1. Definicija akutnog infarkta miokarda

Protokol za zbrinjavanje akutnog infarkta miokarda i dalje je podložan velikim promenama. Dobra klinička praksa bi trebalo da se zasniva na jasnim dokazima iz dobro vođenih kliničkih studija. S obzirom na veliki broj studija poslednjih godina o novim načinima lečenja, poslednjih godina, a u svetlu novih dijagnostičkih testova, ESC je donelo odluku da je pravo vreme za poboljšanje prethodnih vodiča i sastavilo je Radnu grupu. Prepoznato je da čak i kada se organizuju odlične kliničke studije, otvorena interpretacija njihovih rezultata je moguća a načini lečenja mogu biti ograničeni resursima. I zaista, odnos cena–korist sve više postaje veoma bitan faktor pri odlučivanju za određenu terapijsku strategiju.

Zahvaljujući većoj dostupnosti biomarkera za dijagnostikovanje, revidirani su kriterijumi za dijagnozu akutnog infarkta miokarda. Trenutno prihvaćeni međunarodni konsenzusi o definiciji infarkta miokarda naglašavaju da se termin „akutni infarkt miokarda“ (AIM) koristi kada postoji dokaz za nekrozu miokarda u situaciji kada klinička slika ukazuje na ishemiju miokarda.² Pod ovim uslovima bilo koji od kriterijuma opisanih u tabeli 3 dovoljan je za dijagnozu spontanog infarkta miokarda. Postojeći vodiči odnose se na pacijente koji se prezentuju sa simptomima ishemije i prezistentnom ST elevacijom u EKG-u. Najveći broj ovih pacijenata ima tipičan porast biomarkera nekroze miokarda i progresiju ka Q infarktu miokarda. Formulirani su posebni vodiči od strane Radne grupe ESC-a za lečenje bolesnika koji se prezentuju sa simptomima ishemije, ali bez perzistentne elevacije ST segmenta i pacijente koji se podvrgavaju revaskularizaciji miokarda.^{3,4}

2.2. Epidemiologija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Širom sveta koronarna arterijska bolest (CAD) je pojedinačni najčešći uzrok smrti. Preko sedam miliona ljudi godišnje umire od CAD, što čini 12,8% svih smrti.⁵ Svaki šesti muškarac i svaka sedma žena u Evropi umreće od

infarkta miokarda. Incidenca bolničkih prijema zbog AIM sa elevacijom ST segmenta (STEMI) varira među zemljama članicama ESC.⁶ Verovatno najobuhvatniji registar za STEMI nalazi se u Švedskoj, sa incidencom od 66 STEMI na 100000 pacijenata godišnje. Slični podaci su prijavljeni i u Češkoj Republici,⁷ Belgiji⁶ i SAD⁸: stope incidence (na 100000) STEMI su se smanjile od 1997. do 2005. sa 121 na 77, dok su se stope incidence non-STEMI povećale neznatno sa 126 na 132. Stoga se ima se utisak da se incidenca STEMI smanjuje, a da je prisutno povećanje incidence non-STEMI.⁹ Na mortalitet od STEMI utiču brojni faktori među kojima su: godine života, Kilip klasa, vreme kašnjenja do tretmana, vid lečenja, istorija bolesti pre infarkta miokarda, diabetes mellitus, bubrežna insuficijencija, broj zahvaćenih koronarnih arterija i ejekciona frakcija. Intrahospitalni mortalitet neselektovanih pacijenata sa STEMI po nacionalnim registrima zemalja članica ESC varira i kreće se između 6% i 14%.¹⁰ Nekoliko skorašnjih studija istaklo je pad akutnog i dugoročnog mortaliteta nakon STEMI, paralelno sa sve većom upotrebom reperfuzione terapije, primarne perkutane koronarne intervencije (primarna PCI), moderne antitrombotske terapije ili sekundarnih mera prevencije.^{6,8,11,12} Ipak, mortalitet ostaje značajan sa prosečno 12% smrtnih ishoda unutar 6 meseci,¹³ ali sa većim stopama mortaliteta kod visokorizičnih pacijenata¹⁴ što opravdava kontinuirane napore za poboljšanje kvaliteta zbrinjavanja u skladu sa preporukama i istraživanjima.

3. Hitno zbrinjavanje

3.1. Inicijalna dijagnostika

Zbrinjavanje AIM – koje uključuje i dijagnostikovanje i tretman – započinje pri prvom medicinskom kontaktu (PMK) koji se definiše kao mesto na kom je pacijenta inicijalno pregledao tehničar ili lekar hitne pomoći ili drugo medicinsko osoblje van bolnice ili se pacijent javlja u urgentni centar.¹⁵ Prvo se postavlja radna dijagnoza infarkta miokarda. Ona se najčešće zasniva na podatku o bolu u grudima koji je trajao 20 minuta ili više, i koji ne prestaje nakon upotrebe nitroglicerina. Značajne dokaze čine istorija o prethodnoj CAD i širenje bola u vrat,

Tabela 3. Univerzalna definicija infarkta miokarda^a

<p>Registrowanje porasta i/ili pada vrednosti srčanih biomarkera [pozeljno srčanog troponina (cTn)] sa najmanje jednom vrednositi iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti (URL) i sa najmanje jednim od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"> – simptomi ishemije; – novonastala ili pretpostavljena novonastala značajna promena ST-segmenta-T-talasa (ST-T) ili novonastali blok leve grane (BLG); – razvoj patološkog Q zupca u EKG-u; – imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti; – identifikacija intrakoronarnog tromba angiografijom ili na autopsiji.
<p>Srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali BLG, ali da je smrtni ishod nastupio pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti srčanih biomarkera.</p>
<p>Tromboza stenta u vezi sa IM otkrivena koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemije miokarda i porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera sa najmanje jednom vrednositi iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti (URL).</p>

EKG= elektrokardiogram; BLG = blok leve grane.

^a Isključuje se infarkt miokarda u vezi sa procedurama revaskularizacije ili kriterijumi za prethodni infarkt miokarda.

Tabela 4. Preporuke za inicijalnu dijagnostiku

Preporuke	Klasa	Nivo	Reference
12-kanalni EKG mora biti urađen što je pre moguće na mestu PMK, sa ciljnim kašnjenjem od ≤ 10 minuta	I	B	17,19
Potrebno je što pre započeti EKG monitoring kod svih pacijenata sa sumnjom na STEMI	I	B	20,21
Preporučuje se rutinsko uzimanje uzoraka krvi za markere u akutnoj fazi ali nije potrebno čekati njihove vrednosti za započinjanje reperfuzione terapije	I	C	-
Potrebno je razmotriti upotrebu dodatnih posteriornih odvoda ($V_7-V_9 \geq 0,05$ mV) kod pacijenata sa velikom sumnjom na infarkt miokarda inferobazalnog zida (okluzij cirkumfleksne arterije)	Ila	C	-
Ehokardiografija može da pomogne u dijagnostikovanju nesigurnih slučajeva ali ne treba da odlaže transfer do sale za kateterizaciju srca	Ilb	C	-

donju vilicu i levu ruku. Bol ne mora biti veoma jak. Neki pacijenti se javljaju sa manje tipičnim simptomima kao što su muka/povraćanje, gubitak daha, malaksalost, palpitacije i gubici svesti. Ovi pacijenti se obično javljaju kasnije i češće se radi o osobama ženskog pola, dijabetičarima i starijim osobama. Kod njih je ređe primenjena reperfuziona terapija i druga terapija zasnovana na dokazima u odnosu na pacijente sa tipičnim bolom u grudima. Registri pokazuju da se oko 30% pacijenata javlja sa atipičnim simptomima.¹⁶ Svest o ovim atipičnim prezentacijama i liberalniji pristup hitnoj angiografiji u ranoj dijagnozi može da popravi ishod u visokorizičnim grupama pacijenata.

Pravovremena dijagnoza STEMI je ključ uspešnog zbrinjavanja. Što je pre moguće potrebno je započeti EKG monitoring kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na STEMI kako bi se otkrile životno ugrožavajuće aritmije i ukoliko je potrebno omogućila brza defibrilacija. Potrebno je uraditi i opisati 12-kanalni EKG što je pre moguće pri PMK (Tabela 4).¹⁷ Čak i u ranoj fazi, EKG je retko normalan. Tipično, kod akutnog infarkta miokarda elevacija ST segmenta, merena u J tački, postoji u dva susedna odvoda, $i \geq 0,25$ mV kod mušaraca mlađih od 40 godina, $\geq 0,2$ mV kod muškaraca starijih od 40 godina ili $\geq 0,15$ mV kod žena u odvodima V_2-V_3 i/ili $\geq 0,1$ mV u drugim odvodima (u odsustvu hipertrofije leve komore (LK) ili bloka leve grane (BLG)).² Kod pacijenata sa inferiornim infarktom miokarda, savetuje se da se snime desni prekordijalni odvodi (V_3R i V_4R) i traga za elevacijom ST segmenta kako bi se otkrio istovremeni infarkt desne komore.^{2,18} Takođe, depresija ST segmenta u odvodima V_1-V_3 upućuje na ishemiju miokarda, posebno kada je terminalni T talas pozitivan (ekvivalent ST elevaciji) i može biti potvrđena konkomitantnom elevacijom ST segmenta $\geq 0,1$ mV zabeleženoj u odvodima V_7-V_9 .²

Postavljenje dijagnoze uz pomoć EKG-a može biti teže u nekim slučajevima (Tabela 5), ali takođe neophodno je što brže zbrinjavanje. Među takvim slučajevima su:

- **Blok grane Hisovog snopa:** U prisustvu BLG, postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda uz pomoć EKG-a je teško, ali je često moguće ukoliko postoje značajne abnormalnosti ST segmenta. Predloženi su kompleksni algoritmi kao pomoć pri postavljanju dijagnoze²³, ali oni ne pružaju dijagnostičku tačnost.²³ Prisustvo konkordantne elevacije ST segmenta (npr. u

odvodima sa pozitivnom QRS defleksijom) predstavlja jedan od najboljih indikatora za postojanje infarkta miokarda sa okludiranom koronarnom arterijom.²⁴ Prethodni podaci iz studija sa trombolitičkom terapijom pokazali su da je reperfuziona terapija od koristi kod pacijenata sa BLG i suspektnim infarktom miokarda. Ipak, kod najvećeg broja pacijenata sa BLG pregledanih u urgentnim centrima nije nađena okluzija koronarne arterije i nije postojala potreba za primarnom PCI. Raniji EKG može biti od koristi u utvrđivanju da li se radi o novonastalom BLG (i prema tome sumnja da se radi o akutnom infarktu miokarda je visoka). Značajno je da je kod pacijenata sa kliničkom sumnjom za postojanje ishemije miokarda i novim ili pretpostavljenim novim BLG, potrebno što ranije započeti reperfuzionu terapiju, poželjno u vidu hitne angiografije i primarne PCI ili, ukoliko ona nije dostupna, intravenskom (i.v.) trombolizom. Pozitivna vrednost hitno uzetog troponina pri prvom kontaktu 1–2 sata nakon početka simptoma kod pacijenata sa BG nepoznatog porekla može da pomogne pri donošenju odluke da li da se obavi hitna angiografija i primarna PCI. Pacijenti sa infarktom miokarda i BDG takođe imaju lošu prognozu,²⁵ iako BDG obično ne ometa interpretaciju elevacije ST segmenta. Brzo zbrinjavanje je potrebno razmotriti kada se javi perzistentni simptomi ishemije u prisustvu BDG, bez obzira da li se za njega zna od ranije.

- **Komorski pejsing** takođe može da onemogući interpretaciju promena ST segmenta i može zahtevati hitnu angiografiju kako bi se potvrdila dijagnoza i započela terapija. Reprogramiranje pejsmejкера – omogućavanje evaluacija EKG promena tokom intrinzičkog ritma srca – može se razmotriti kod pacijenata kod kojih se zna da nisu zavisni od komorskog pejsinga, bez odlaganja invazivne dijagnostike.
- Pacijenti kod kojih ne postoji dijagnostički EKG: kod nekih pacijenata sa akutnom okluzijom koronarne arterije inicijalni EKG može biti bez elevacije ST segmenta, nekad zato što su pregledani veoma rano od početka simptoma (u tom slučaju, treba tražiti hiper-akutne T talase koji mogu prethoditi elevaciji ST segmenta). Važno je da se EKG ponavlja i da se vrši monitoring EKG promena. Dodatno, postoji bojazan da kod nekih pacijenata sa pravom okluzijom koronarne arterije i prisutnim infarktom miokarda (kao npr. oni kod kojih je okludirana cirkumfleksna koronarna arterija, (kao npr. oni kod kojih je

okludirana cirkumfleksna koronarna arterija,^{26,27} venski graft ili kod bolesti glavnog stabla) ne mora biti prisutna elevacija ST segmenta, te se kod njih ne sprovodi reperfuziona terapija i tako dolazi do povećanja zone infarkta i lošeg ishoda. Proširivanje standardnog 12-kanalnog EKG asa odvodima V_7-V_9 , iako može biti korisno, ne omogućava uvek identifikaciju ovih pacijenata. U svakom slučaju, ukoliko je i dalje prisutna sumnja u postojanje infarkta miokarda – i pored medikamentne terapije – postoji indikacija za hitnu koronarnu angiografiju sa mogućnošću revaskularizacije, čak i kod pacijenata bez dijagnostičke elevacije ST segmenta.³

- **Izolovani posteriorni infarkt miokarda:** Akutni infarkt miokarda inferobazalnog dela srca, obično odgovara perfuzionom području cirkumfleksne koronarne arterije i kod niega dominantan nalaz može predstavljati izolovana depresija ST segmenta $\geq 0,05$ mV u odvodima V_1-V_3 , i potrebno je da se tretira kao STEMI. Preporučuje se upotreba dodatnih zadnjih prekordijalnih odvoda [V_7-V_9 ($\geq 0,1$ mV kod muškaraca mlađih od 40 godina)] za otkrivanje elevacije ST segmenta koja se odnosi na inferobazalni infarkt miokarda.
- **Okluzija glavnog stabla koronarne arterije – elevacija ST segmenta u aVR odvodu i depresija ST segmenta inferolateralno:** Prisustvo depresije ST segmenta $> 0,1$ mV u osam ili više odvoda na površini tela, udruženo sa elevacijom ST segmenta u aVR i/ili V_1 u EKGu bez drugih značajnih promena, ukazuje da je ishemija posledica višesudovne koronarne bolesti ili obstrukcije glavnog stabla, posebno kod pacijenata koji su hemodinamski nestabilni.²⁸

Tabela 5. Atipična EKG prezentacija koja zahteva brzo zbrinjavanje pacijenata sa znacima prisutne ishemije miokarda

BLG
Ritam komorskog pejsinga
Pacijenti bez dijagnostikovane elevacije ST segmenta, ali sa simptomima ishemije
Izolovani posteriorni infarkt miokarda
Elevacija ST segmenta u odvodu aVR

Kod pacijenata sa suspektom ishemijom miokarda i elevacijom ST segmenta, ili novim, ili pretpostavljeno novim BLG, potrebno je započeti reperfuzionu terapiju što je pre moguće. Ipak, EKG može biti nepouzdan u prvim satima i, čak i kod dokazanih infarkta, ne mora nikada pokazati elevaciju ST segmenta ili novonastale Q zupce. Ukoliko je EKG dvosmislen ili ne pokazuje dokaz koji podržava kliničku sumnju da se radi o infarktu miokarda potrebno ga je ponoviti, i kada je to moguće trenutni EKG uporediti sa prethodnim. Snimanje dodatnih odvoda kao što su V_7 , V_8 i V_9 može biti od pomoći u postavljanju dijagnoze kod određenog broja slučajeva.

Uzimanje uzoraka krvi za serumske markere obavlja se rutinski u akutnoj fazi ali nije potrebno čekati rezultate da bi se započela reperfuziona terapija. Troponin (T ili I) je biomarker izbora zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti za nekrozu miokarda. Kod pacijenta kod kojih postoji i niska ili umerena klinička verovatnoća za ishemiju miokarda i kod kojih simptomi dugo traju, negativan nalaz troponina može pomoći da se izbege ne-

potrebna hitna angiografija kod nekih pacijenata.

Ukoliko postoji sumnja da se radi o evoluciji infarkta miokarda, hitno snimanje (nasuprot čekanju povišenih vrednosti biomarkera) omogućava pružanje pravovremene reperfuzione terapije ovim pacijentima. Ukoliko je dostupna, hitna koronarna angiografija je modalitet izbora, s obzirom da može biti praćena istovremenom primarnom PCI ukoliko se potvrdi dijagnoza. U bolnicama i okolnostima kada koronarna angiografija nije odmah dostupna – i ukoliko se transfer ne odlaže – hitna potvrda poremećaja regionalne kinetike zida komore dvo-dimenzionom ehokardiografijom može pomoći u odlučivanju da se pacijent hitno prebaci u PCI centar, budući da se poremećaji kinetike javljaju nekoliko minuta nakon okluzije koronarne arterije, pre nego što se razvije nekroza. Ipak poremećaji regionalne kontraktilnosti zidova komore nisu specifični za akutni infarkt miokarda i mogu se javiti uostred drugih razloga kao što su ishemija, stari infarkt miokarda ili komorski poremećaji provođenja. Dvodimenziona ehokardiografija je od posebnog značaja za dijagnozu drugih uzroka bola u grudima kao što su perikardni izliv, masivna embolija pluća ili disekcija ascendentne aorte (Tabela 4). Odsustvo poremećaja regionalne kontraktilnosti isključuje veliki infarkt miokarda. U hitnim uslovima, uloga kompjuterizovane tomografije (CT) trebalo bi da bude ograničena na diferencijalnu dijagnozu akutne disekcije aorte ili plućne embolije.

Stresom indukovana (Takotsubo) kardiomiopatija je sindrom koji je opisan u skorije vreme i koji može biti težak za razlikovanje od STEMI, s obzirom da simptomi i znaci, koji se kreću od blagog bola u grudima do kardiogenog šoka, mogu da prikriju akutni infarkt miokarda, ali EKG promene pri prezentaciji su obično male i ne korelišu sa težinom disfunkcije komore. Obično je uzrokovana fizičkim ili emotivnim stresom i karakteriše je tipična prolazna apikalna ili medijalna dilatacija i disfunkcija leve komore. Zbog toga što ne postoje specifični testovi koji bi isključili infarkt miokarda u ovim uslovima, ne treba odlagati koronarnu angiografiju, i u odsustvu infarkta miokarda neće se naći značajna infarktina okluzija koronarne arterije niti intrakoronarni tromb. Dijagnoza se potvrđuje snimkom prolaznog apikalnog ili medijalnog baloniranja leve komore sa kompenzatornom bazalnom hiperkinetikom i disproporcionalnošću između niskih nivoa srčanih biomarkera u plazmi imajući u vidu težinu disfunkcije miokarda i, konačno, oporavljanjem funkcije leve komore.²⁹

3.2. Smanjenje bola, otežano disanja i anksioznosti

Smanjenje bola je od velikog značaja, ne samo da bi se olakšalo pacijentu, već i zato što izražen bol povećava aktivaciju simpatikusa koja uzrokuje vazokonstrikciju i povećava opterećenje srca. U svrhu umanjanja bola najčešće se koristi i.v. infuzija opioida – tj. morfijuma (Tabela 6). Treba izbegavati intramuskularnu aplikaciju opioida, a kada je to potrebno i.v. aplikacija se može ponavljati. Neželjeni efekti su: mučnina, povraćanje, hipotenzija uz bradikardiju i depresija disanja. Antiemetici se daju uz opioide da bi se umanjila mučnina. Ukoliko se javi hipotenzija i bradikardija, intravenska primena atropina obično normalizuje puls i pritisak a za depresiju disanja primenjuje

se naloxon (0,1-0,2 mg i.v. svakih 15 min. kada je indikovano), te ovi lekovi moraju uvek biti dostupni.

Kiseonik (preko nazo-sonde ili maske) treba dati bolesnicima koji otežano dišu, koji su hipoksični ili koji su u srčanoj insuficijenciji. Da li kiseonik treba davati svim pacijentima bez obzira na simptome, diskutabilno je (nije sasvim sigurno). Neinvazivni monitoring saturacije kiseonika dosta pomaže u proceni za dodatnom potrebom za kiseonikom ili veštačkom ventilacijom.

Tabela 6. Prepruke za umanjeње bola, nedostatka vazduha i anksioznosti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
i.v. opoidi su indikovani za smanjenje bola	I	C
Kiseonik je indikovano kod pacijenata sa hipoksijom (SaO ₂ <95%), nedostatkom vazduha i akutnom srčanom insuficijencijom	I	C
Kod uznemirenih pacijenata kao sedative	Ila	C

i.v. = intravenski; SaO₂ = saturacija kiseonika
a = klasa preporuke, b = nivo dokaza

Anksioznost je prirodan odgovor organizma na bol i druge okolnosti koje su vezane za infarkt miokarda. Ohrabivanje pacijenta i njegovih najbližih je veoma značajno. Ukoliko bolesnik postane jako uznemiren, davanje ordiniranog sedativa je opravdano, ali opiodi su najčešće sasvim dovoljni.

3.3. Srčani zastoј

Zbog ventrikularne fibrilacije nastupa veliki broj smrtnih slučajeva i to u prvim satima STEMI-ja. S obzirom na to da ova aritmija nastaje najčešće u ranoj fazi, smrt se najčešće događa van bolnice. Zato je neophodno da sve medicinsko i paramedicinsko osoblje SHP imaju pristup opremi sa defibrilatorom, da budu obučeni za njeno korišćenje i da se sprovede EKG monitoring kod svih pacijenata sa sumnjom na akutni infarkt miokarda (Tabela 7).

Bolesnike koji su reanimirani nakon srčanog zastoja, a gde se na EKG-u beleži ST elevacija hitna koronarografija sa primarnom PCI je metoda izbora za lečenje u vremenskom intervalu koji se nalazi u preporukama.³¹⁻³³ S obzirom na veliku prevalencu okluzija koronarnih arterija i potencijalno teško tumačenje EKG nakon srčanog zastoja, hitnu koronarografiju treba razmotriti kod svih pacijenata koji su preživeli srčani zastoј a kod kojih postoji sumnja na postojeći infarkt miokarda (anamnestički podaci o bolu u grudima, prethodnoj kardiovaskularnoj bolesti i EKG promene). Postoje dokazi da komatozni bolesnici kojima se srčani zastoј desio van bolnice imaju bolji neurološki oporavak kada se primeni hlađenje i to što ranije (po završetku reanimacije). Zato bi na ovim pacijentima trebalo da se primeni hipotermija kao oblik terapije.³⁴⁻³⁶ Optimalni redosled hlađenja i primarne PCI kod ovih pacijenata nije još uvek sa sigurnošću utvrđen.

Tabela 7. Srčani zastoј

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Sve medicinsko i paramedicinsko osoblje koje radi sa pacijentima sa suspektnim akutnim infarktom miokarda moraju imati dostupan defibrilator i da budu obučeno za životnu potporu	I	C	-
Svim pacijentima sa suspektnim akutnim infarktom miokarda treba, pri prvom medicinskom kontaktu, slikati EKG	I	C	-
Terapijska hipotermija je indikovana rano nakon reanimacije pacijenata koji su u komi ili duboko sedirani usled srčanog zastoja	I	B	34-36
Hitna angiografija sa mogućnošću primarne PCI je savetovana kod pacijenata koji su izreanimirani usled srčanog zastoja, kod kojih se na EKGu vidi STEMI	I	B	31-33
Hitnu angiografiju sa mogućnošću primarne PCI treba razmotriti kod pacijenata koji su imali srčani zastoј kod kojih se u EKG ne vide znaci ST elevacije, a sa velikom sumnjom na infarkt miokarda	Ila	B	31-33

EKG = elektrokardiogram; PCI = perkutana koronarna intervencija;
STEMI = infarkt miokarda sa ST elevacijom
a = klasa preporuke, b = nivo dokaza, c = referenca

Primena lokalnih/regionalnih protokola za optimalno tretiranje vanhospitallnog srčanog zastoja je od suštinskog značaja za sprovođenje brze kardiopulmonalne reanimacije, rane defibrilacije (ukoliko je potrebna) i uspešnog naprednog oživljavanja nakon srčanog zastoja. Ključni faktor u povećanju preživljavanja je dostupnost spoljnog automatskog defibrilatora. Prevencija i poboljšanje zbrinjavanja vanhospitallnog srčanog zastoja su najbitniji faktori za smanjenje mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja. Za detaljniju diskusiju ove teme pogledati skorašnje preporuke Evropskog resuscitacionog saveta za resuscitaciju.³⁷

3.4. Logistika prehospitallnog zbrinjavanja

3.4.1. Kašnjenja

Prevencija kašnjenja je ključna kod bolesnika sa STEMI-jem iz dva razloga: prvi, najkritičnije vreme akutnog infarkta miokarda je u ranoj fazi tokom koje pacijent ima ozbiljne bolove i podložan je srčanom zastoju. Defi-

brilator mora biti dostupan svim pacijentima sa sumnjom na akutni infarkt miokarda što je pre moguće. Takođe, rana administracija terapije, naročito reperfuzione terapije, kritična je za uspešno lečenje. Dakle, minimiziranje kašnjenja je direktno povezano za poboljšanjem uspešnosti lečenja. Kašnjenje otpočinjanja lečenja je najlakše dostupan merljiv indeks kvaliteta nege STEMI-ja, trebalo bi da bude beleženo u svakoj bolnici koja pruža lečenje pacijentima sa STEMI-jem i da se regularno prati da bi se jednostavni indikatori kvaliteta lečenja vremenom ispunjavali i održavali vremenom. Iako još nije jasno usvojen princip, javno izveštavanje o vremenu kašnjenja bi moglo poslužiti kao dobar način za stimulaciju unapređenja performansi. Ukoliko se ne ostvare ciljevi, onda su potrebne intervencije da bi se popravile performanse. Postoji nekoliko komponenti kašnjenja u STEMI-ju i nekoliko načina za njihovo merenje i beleženje. Radi pojednostavljenja, korisno je opisati ih i zabeležiti, kao na slici 1:

- Kašnjenje pacijenta, tj. vremenski period od pojave simptoma i prvog medicinskog kontakta. Da bi se umanjilo kašnjenje pacijenta, javnost bi trebalo upoznati kako da prepozna uobičajene simptome akutnog infarkta miokarda i blagovremeno pozove hitnu pomoć, ali efikasnost javnih kampanja još nije jasno utvrđena. Pacijenti i porodice pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih bolesti, trebalo bi da se edukuju kako da prepoznaju simptome akutnog infarkta miokarda i koje praktične mere da preduzmu kod pojave akutnog koronarnog sindroma (AKS). Možda bi trebalo pacijentima sa stabilnom koronarnom bolešću obezbediti kopiju njihovog osnovnog EKG radi poređenja od strane medicinskog osoblja.
- Kašnjenje između prvog medicinskog kontakta i dijagnoze: dobar indeks kvaliteta usluge je vreme do prvog EKG. U bolnicama i centrima urgentne medicine koji učestvuju u zbrinjavanju pacijenata sa STEMI-jem, cilj je da se ovo vreme smanji na 10 minuta ili manje.
- Kašnjenje između prvog medicinskog kontakta i reperfuzione terapije: ovo je „kašnjenje sistema”. Lakše se modifikuje organizacionim merama nego kašnjenje pacijenta. Ono je pokazatelj kvaliteta usluge i prediktor ishoda. Ako je reperfuziona terapija primarna PCI, cilj treba da bude (od prvog medicinskog kontakta do prolaska vrha katetera u lumen arterije) <90 minuta (i u visokorizičnim slučajevima velikih anteriornih infarkta sa ranom prezentacijom, dva sata od početka simptoma, trebalo bi da bude <60 minuta). Ukoliko je reperfuziona terapija fibrinoliza, cilj je umanjiti ovo vreme (od prvog medicinskog kontakta do igle) na manje od 30 minuta.
- U bolnicama koje rade PCI cilj treba da bude da od „vrata do balona” prođe manje od 60 minuta, tj. od prezentacije do primarne PCI koja se definiše kao prolazak žice u infarktenu arteriju. Ovo kašnjenje oslikava organizaciju i performanse PCI centra.
- Iz perspektive pacijenta, kašnjenje između početka simptoma i reperfuzione terapije (bilo fibrinolitičke bilo PCI) najznačajnije je, s obzirom da se to reflektuje na ukupno ishemijsko vreme, te ga treba smanjiti što je više moguće.

3.4.2. Služba hitne medicinske pomoći (SHP)

Služba hitne medicinske pomoći sa lako pamtljivim i dobro izreklamiranim (poznatim) jedinstvenim telefonskim brojem je značajna u cilju izbegavanja kašnjenja transporta. Idealna, ali dosutpna samo u par zemalja, jeste telekomunikaciona konsultacija između urgentne medicine i kardiološkog centra. Zato su dobro obučena ekipa službe hitne medicinske pomoći i protokoli za STEMI, koji treba da su dostupni i aktuelni, veoma bitni. Iako korišćenje sistema urgentne medicine umanjuje kašnjenje i predstavlja najbolji način inicijalnog lečenja bolesnika sa suspektinim STEMI-jem, ovaj sistem je nerazvijen u mnogim državama i ne često pacijenti sami dolaze u odeljenja hitne službe. Služba hitne pomoći ima bitan značaj u tretiranju akutnog infarkta miokarda i ne treba da bude samo transport pacijenta već i mesto inicijalne dijagnoze, trijaže i lečenja. Prehospitalna dijagnoza, trijaža i inicijalno lečenje u Hitnoj pomoći se pokazalo povezano sa češćom upotrebom reperfuzione terapije, umanjnjem kašnjenja i boljim kliničkim ishodom. Takođe, transport bolesnika kolima sa ekipom urgentne medicine omogućava dijagnozu i lečenje srčanog zastoja. Kvalitet lečenja zavisi od obuke zaposlenih. Svi zaposleni bi trebalo da su obučeni da prepoznaju simptome akutnog infarkta miokarda, da ordiniraju kisonik, umanje bol i da pruže osnovnu pomoć (Tabela 8). Sva kola hitne pomoći trebalo bi da budu opremljena EKG aparatima, defibrilatorima i bar jednom obučenom osobom za naprednu životnu potporu. Postoje dokazi da dobro obučeno paramedicinsko osoblje može efikasno da identifikuje AIM i pruži pravovremenu reperfuziju, a da ekipe SHP sa prisutnim doktorom, koje su dostupne samo u nekim zemljama, nisu neophodne za efikasno prehospitalno tretiranje AIM. Paramedicinsko osoblje obučeno da ordinira trombolitičku terapiju čini to sigurno i efikasno. S obzirom da je prehospitalna trombolitička terapija značajna opcija kod pacijenata sa ranim početkom simptoma, pogotovo ako je vreme transporta produženo,^{40,44,45} obuka paramedicinskog osoblja za ovu vrstu terapije je preporučljiva čak i u eri primarne PCI. U nekim mestima vazdušni transport još više smanjuje kašnjenja i poboljšava ishod. Osoblje kola hitnih pomoći treba da slika EKG radi postavljanja dijagnoze i da ga ili tumači ili da ga pošalje na interpretaciju iskusnom osoblju koronarne jedinice. Slikanje, interpretacija i nekad teletransmisija EKG-a pre prijema u bolnicu umnogome ubrzava bolničko lečenje i povećava verovatnoću pravovremene reperfuzione terapije.

3.4.3. Umrežavanje

Optimalna terapija za STEMI bi trebalo da se zasniva na umreženju bolnica sa različitim stepenom tehnologije i efikasne službe hitne pomoći. Cilj ovog umreženja je pružanje optimalnog lečenja uz minimiziranje kašnjenja radi poboljšanja ishoda bolesti. Da bi se takva mreža ostvarila kardiolozi bi trebalo da aktivno sarađuju sa svima u sistemu hitne službe naročito doktorima hitne pomoći. Glavne osobine takve mreže su:

- jasno definisane geografske zone odgovornosti;
- zajednički protokoli bazirani na stratifikaciji rizika i transport obučanim paramedicinskim osobljem u

adekvatno opremljenim kolima hitne pomoći ili helikopterima;

- prehospitarna trijaža pacijenata sa STEMI-jem u adekvatne institucije zaobilaziće nePCI bolnice kada god primarna PCI može biti primenjena u okviru preporučenih vremenskih ograničenja;
- po prijemu u odgovarajuću bolnicu pacijent treba odmah da se odvede u salu za koronarografiju zaobilazeći odeljenje;
- pacijenti dovedeni u nePCI centre koji čekaju transport u PCI centar moraju biti odgovarajuće zbrinuti i monitorisani od strane obučenog osoblja;
- ukoliko osoblje hitne pomoći nije postavilo dijagnozu STEMI-ja i pacijent biva doveden u nePCI bolnicu, kola hitne pomoći treba da sačekaju postavljanje dijagnoze i, ukoliko je STEMI potvrđen, treba pacijenta da prevezu u PCI centar.

Da bi se povećalo iskustvo osoblja u centrima sa primarnom PCI, ove procedure bi trebalo da se rade 24h, sedam dana u nedelji (24/7) za sve pacijente sa STEMI-jem. Druge ne baš idealne mogućnosti su sedmične ili dnevne rotacije centara sa primarnom PCI ili postojanje više tih centara u jednom regionu. Bolnice koje ne mogu da omoguće 24/7 primarnu PCI treba da budu u mogućnosti za primarnu PCI kod pacijenata koju su razvili STEMI tokom hospitalizacije. Ove bolnice ne treba ohrabrivati za započinjanje primarne PCI koja je ograničena radnim vremenom jer to stvara zabunu operatera hitne pomoći i ne može se postići odgovarajuće vreme „od vrata do igle” i kvalitet intervencije pravih 24/7 primarnih PCI centara. U evropskim zemljama obuhvaćenost umreženih sistema koji pružaju primarnu PCI većini svoje populacije je 0,3/1000000 stanovnika. U centrima koji su zaduženi za manji broj stanovnika iskustvo nije optimalno zbog nedovoljnog broja pacijenata sa STEMI-jem. Ipak, optimalan broj stanovništva nije definisan. Takvi centri, gde očekivano vreme prevoza do primarnog PCI centra čini nemogućim da se ne prekorači maksimalno dozvoljeno kašnjenje koje se nalazi u preporukama (pogledati 3.4.6), trebalo bi da razviju sistem brze trombolitičke terapije, po mogućstvu u kolima hitne pomoći uz što je pre mogući transport u PCI centar.

Takve mreže umanjuju kašnjenje sa terapijom i povećavaju procenat pacijenata kojima je ordinirana reperfuziona terapija. U svakoj mreži kvalitet usluge, vreme kašnjenja i ishod bolesti treba meriti i upoređivati u regularnim vremenskim intervalima da bi se primenile adekvatne mere za poboljšanje. U velikoj studiji u SAD nekoliko strategija je dovelo do skraćivanja kašnjenja kao npr. mogućnost aktivacije sale za kateterizaciju telefonskim pozivom dok je pacijent na putu za bolnicu uz očekivano vreme dolaska osoblja u salu za kateterizaciju u okviru 20 minuta od poziva, uz pripravnog kardiologa kao i pravovremenu razmenu podataka između sale za kateterizaciju i koronarne jedinice. Najefikasnija strategija za povećanje procenta pacijenata koji primaju efikasnu reperfuzionu terapiju i umanjuju kašnjenje do primarne PCI razlikuju se od države do države. Da bi se rešio problem dostupnosti primarne PCI i efikasne primene mreže zdravstvenih sistema širom Evrope,⁶ radna grupa ESC za lečenje akutnih kardioloških stanja, Evropsko udruženje perkutanih kardiovaskularnih intervencija

(EAPCI) i EuroPCR su se udružili u inicijativu „Stent for life” kako bi unapredili pristup pravovremenoj efikasnoj primarnoj PCI kroz programe prilagođene svakom specifičnom nacionalnom zdravstvenom sistemu.⁵¹ Iskustvo stečeno kroz ovu inicijativu sakupljeno iz raznih evropskih zdravstvenih sistema se objavljuje se redovno i omogućava savete i izvore znanja za povećanje i poboljšanje primene primarne PCI (www.stentforlife.com).⁵²

3.4.4. Doktori opšte prakse

U nekim zemljama doktori opšte prakse imaju važnu ulogu u ranom lečenju akutnog infarkta miokarda i često su prvi koje pacijent zove po pojavi simptoma. Ukoliko lekari opšte prakse odreaguju brzo, to može biti veoma pozitivno za pacijenta, jer ga obično veoma dobro poznaju i mogu da slikaju i protumače njegov EKG. Njihov prvi zadatak posle dijagnoze postavljene na osnovu EKG-a je da obaveste SHP. Pored ovoga oni su takođe u mogućnosti da ordiniraju opioide i antitrombotične lekove (uključujući i fibrinolitike ukoliko je to u strateškom protokolu), a po potrebi mogu i da defibrilišu pacijenta. U većini slučajeva konsultacija lekara opšte prakse, umesto direktnog poziva SHP, povećava prehospitarno kašnjenje. Stoga javnost treba biti edukovana da zove SHP umesto da se javlja lekaru opšte prakse kada god simptomi ukazuju na moguću akutni infarkt miokarda.

3.4.5. Prijemne procedure

Obrada pacijenta po prijemu u bolnicu mora biti izuzetno brza, naročito postavljanje dijagnoze i ordiniranje fibrinolitičke terapije ili primarna PCI ukoliko je to indikovano. Kandidati za primarnu PCI bi trebalo da budu primljeni direktno u salu za kateterizaciju ne gubeći vreme na odeljenju, dok kandidati za fibrinolizu moraju biti tretirani u prebolničkim uslovima, u hitnoj službi ili koronarnoj jedinici.^{53,54}

3.4.6. Logistika

U optimalnim uslovima (Slika 2) pacijent zove centralni broj sistema urgentne medicine po pojavi bola u grudima. Tada se šalje potpuno opremljeno vozilo sa osobljem obučenim da slika i tumači dvanaestokanalni EKG. Ako se na EKG registruje ST elevacija ili novi LBBB najbliža PCI bolnica se obaveštava o očekivanom vremenu dolaska pacijenta. Tokom prevoza sala za kateterizaciju se priprema, okuplja osoblje i ukoliko je to neophodno pacijent se direktno prevozi u salu za kateterizaciju (zaobilazeći odeljenja hitne službe i koronarnu jedinicu). Ukoliko je dijagnostički EKG slikan negde drugde (ne PCI bolnici, ordinaciji opšte prakse, itd) služba urgentne medicine se poziva radi prevoza pacijenta i primenjuje se gore navedeni sistem. Ovaj scenario se najbolje postiže u regionalnoj mreži sa jednim većim PCI centrom okružen sa nekoliko PCI bolnica i jednim sistemom službe urgentne medicine. Takve regionalne meže moraju imati jasno definisane i usklađene protokole za pacijente sa STEMI-jem.

Tabela 8. Logistika prehospitalne nege

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Osoblje ambulantnih kola mora biti edukovano i opremljeno da prepozna STEMI, (korišćenjem EKG-a i telemetrije ukoliko je potrebno), kao i da ordinira inicijalnu terapiju, uključujući trombolizu	I	B	43
Prehospitalno zbrinjavanje pacijenta sa STEMI-jem mora biti bazirano na regionalnoj mreži koja je dizajnirana da obezbedi brzu i efikasnu reperfuziju, trudeći se da obezbedi primarnu PCI što većem broju bolesnika	I	B	47
Centri sa primarnom PCI moraju obezbediti svoje usluge 24/7 i da budu u mogućnosti da započnu primarnu PCI što je pre moguće, ali uvek u okviru od 60 minuta od poziva	I	B	6, 52, 55
U svim bolnicama i službama urgentne medicine koje učestvuju u zbrinjavanju bolesnika sa STEMI-jem, moraju snimati i registrovati kašnjenja i truditi se da postignu i održavaju sledeće ciljeve: <ul style="list-style-type: none"> • od prvog medicinskog kontakta do EKGa manje od 10 minuta; • od prvog medicinskog kontakta do reperfuzione terapije; • za fibrinolizu manje od 30 minuta; • za primarnog PCI manje od 90 minuta (manje od 60 ako se pacijent javio unutar 120 minuta od početka simptoma, ili ako se javio direktno u PCI centar). 	I	B	56, 57
Sve urgentne ambulante urgentne medicine i koronarne jedinice moraju imati najnoviji protokol za lečenje STEMI-ja koji mora da bude prilagođen i da se koristi u svim centrima koji su međusobno povezani	I	C	
Pacijenti koji se javljaju u nePCI centar i koji čekaju transport za primarnu ili spašavajuću PCI moraju biti adekvatno monitorisani	I	C	
Pacijenti koji se transportuju u PCI centar, radi primarne PCI, treba direktno transportovati u salu za kateterizaciju.	Ila	B	41, 50, 58

EKG = elektrokardiogram; PCI = perkutana koronarna intervencija; STEMI = infarkt sa ST elevacijom
a = klasa preporuke, b = nivo dokaza, c = referenca

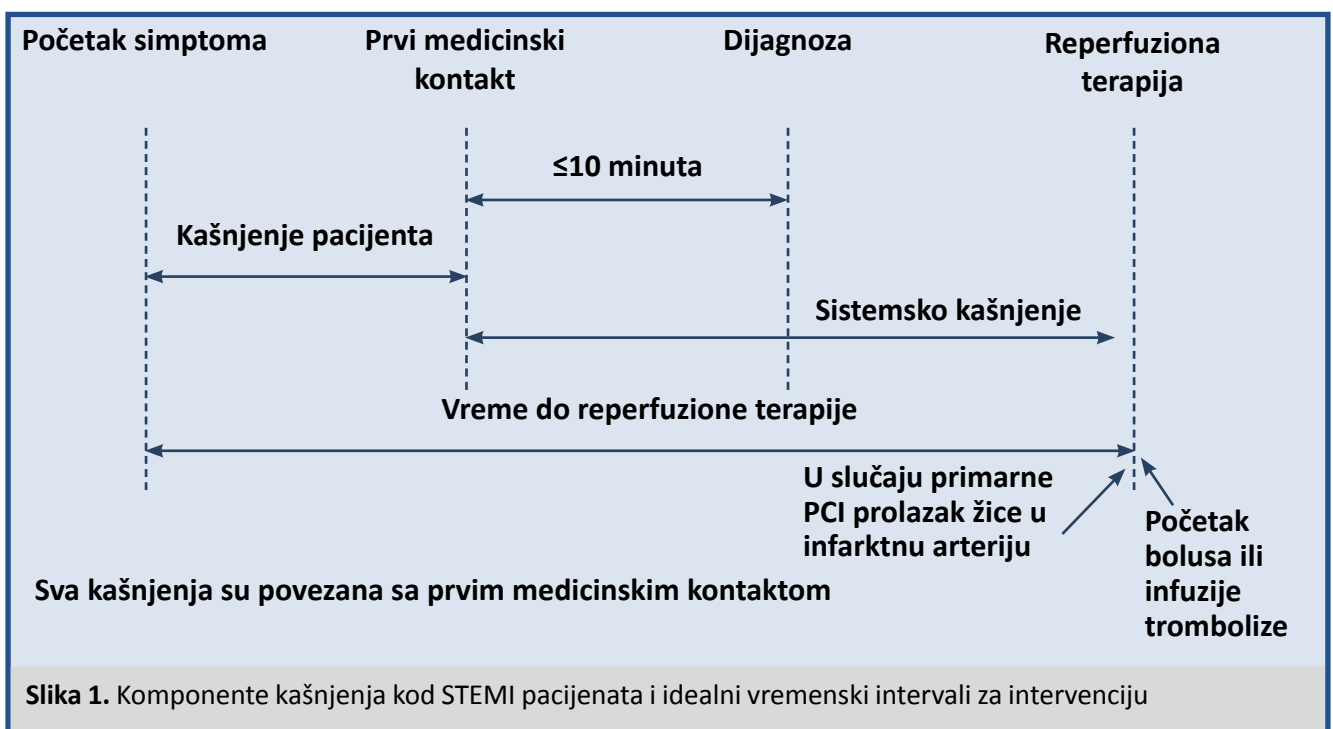
3.5. Reperfuziona terapija

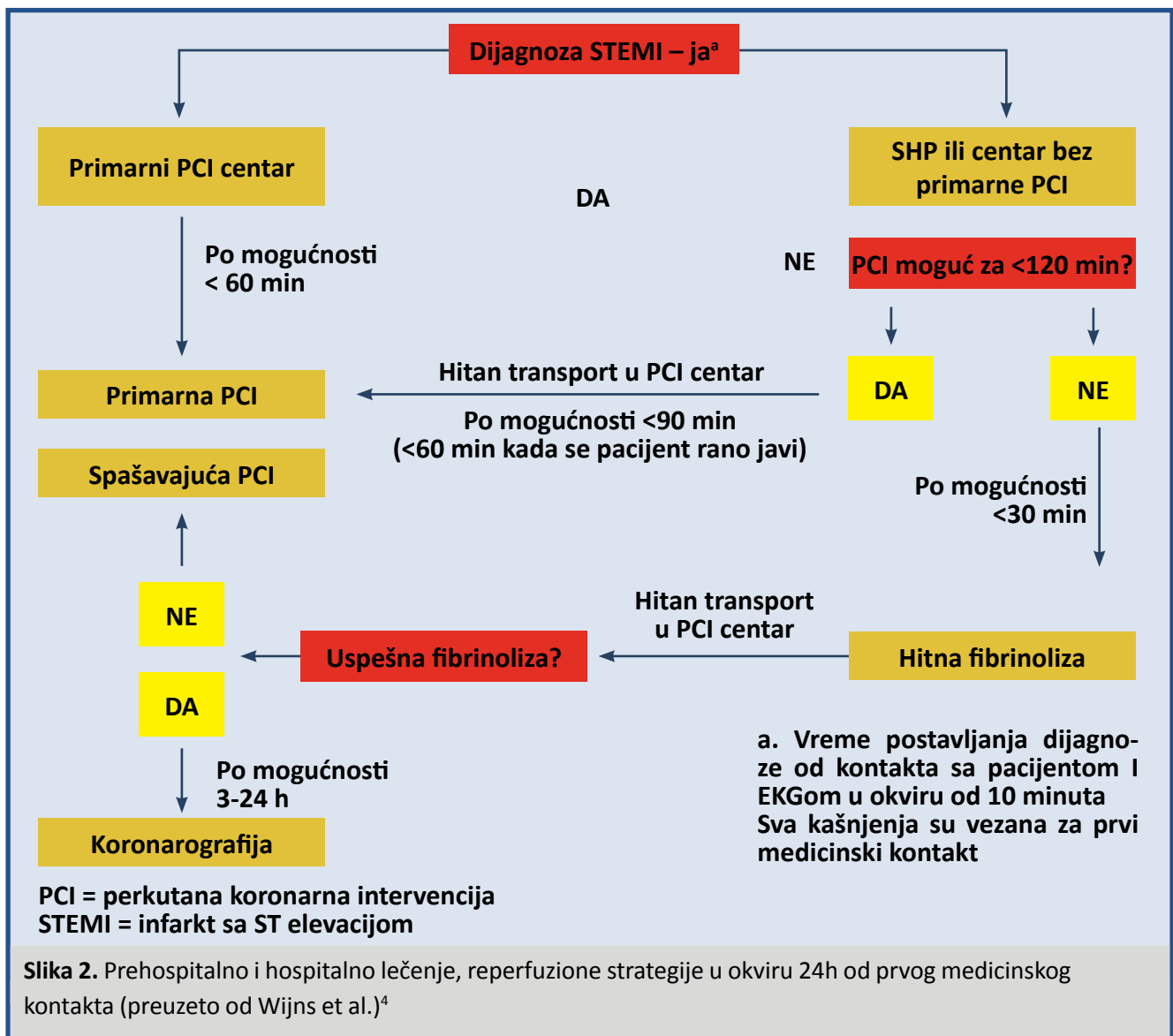
3.5.1. Uspostavljanje koronarnog protoka i reperfuzije miokarda

Kod pacijenta sa kliničkom slikom STEMI-ja u okviru 12 sati od početka simptoma sa perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim BLG, ranu mehaničku (PCI) ili farmakološku reperfuziju treba što pre sprovesti (Tabela 9).

Opšte je prihvaćeno da se reperfuziona terapija primenjuje i ukoliko postoje klinički i/ili EKG znaci prisutne ishemije miokarda, čak i ako su simptomi počeli pre više od 12 sati zato što je tačan početak simptoma često nejasno određen, ili kada se bol i promene na EKG-u održavaju.⁵⁹

Ne postoji konsenzus oko toga da li je PCI takođe korisna kod pacijenata koji se javljaju više od 12 sati od početka pojave simptoma, a kod kojih nije prisutan klinički ili EKG dokaz ishemije. Kod takvih asimptomatskih pacijenata





ta mala (n=347) randomizirana studija je pokazala očuvanja tkiva miokarda i bolje četvorogodišnje preživljavanje kod primene primarne PCI u odnosu na primenu konzervativne terapije, kod pacijenata bez perzistentih simptoma 12–48h od početka simptoma.^{60,61} Kod stabilnih pacijenata sa okludiranom arterijom velika (n=2166) studija „occluded artery trial OAT” nije pokazala kliničku korist od rutinske koronarne intervencije uz medikamentnu terapiju^{62,63} u odnosu na samu medikamentnu terapiju kada je okluzija identifikovana 3–28 dana posle akutnog infarkta miokarda.⁶⁴ Metaanaliza studija koja je ispitivala da li je kasna rekanalizacija okludirane arterije korisna, pokazala je rezultate iste kao OAT.⁵¹

3.5.2. Izbor strategije za reperfuziju

Primarna PCI se definiše kao hitna perkutana koronarna intervencija kod pacijenata sa STEMI-jem koji nisu prethodno dobili fibrinolitičku terapiju, to je lečenje izbora kod pacijenata sa STEMI-jem koje iskusni tim trebalo da brzo da izvede bez obzira da li se pacijent prvo javio u PCI centar (Slika 1). Ukoliko je prvi medicinski kontakt pacijenta sa službom urgentne medicine ili sa nePCI centrom, treba ga

hitno transportovati u PCI centar. Iskusan tim čine ne samo interventni kardiolozi već i ostalo osoblje koje mora biti dobro obučeno. To znači da samo one bolnice koje imaju program interventne kardiologije dostupan 24/7 treba da rade primarnu PCI kao rutinski oblik lečenja. Zabeležen je niži mortalitet kod pacijenata kojima je učinjena primarna PCI u centrima u kojima se izvodi veliki broj ovih procedura. Primarna PCI je efikasna u uspostavljanju i očuvanju protoka kroz koronarnu arteriju i nema toliki rizik od krvarenja kao fibrinoliza. Randomizovane kliničke studije su poredile hospitalno ordiniranje fibrinolize i primarnu PCI i dokazale su više puta da je primarna PCI superiornija u odnosu na hospitalnu fibrinolizu.⁶⁸⁻⁷¹ (U ovim studijama nije bilo rutinskog praćenja spašavajuće PCI ili angiografije). U koliko primarna PCI nije izvodljiva u okviru 120 min. od prvog medicinskog kontakta iskusnog tima, treba razmotriti fibrinolitičku terapiju pogotovo u prehospitalnim uslovima (npr u kolima HP)^{45,72,73} i u okviru 120 min od početka simptoma (Slika 2).^{40,74} Nakon toga treba razmotriti spašavajuću PCI ili rutinsku koronarografiju.

I randomizovane studije i registri su pokazali da je odlaganje primarne PCI u korelaciji sa lošijom kliničkim ishodom. Vremenska kašnjenja su definisana u delu

Tabela 9. Preporuke za reperfuzionu terapiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Reperfuziona terapija indicovana kod svih pacijenata kojima su simptomi počeli <12 sati, sa perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim LBBB	I	A	65, 66
Reperfuziona terapija (po mogućnosti primarna PCI) je indicovana kada postoje dokazi o i dalje prisutnoj ishemiji, čak i kada su simptomi počeli pre >12 sati ili ako se bol i EKG promene održavaju	I	C	67
Reperfuzionu terapiju, sa primarnom PCI, treba razmotriti kod svih stabilnih pacijenata koji su se javili 12–24 sati od početka simptoma	IIb	B	60, 61
Rutinska PCI okludirane arterije >24 h od početka simptoma, bez ishemije (bez obzira da li je fibrinoliza data ili ne), nije preporučljiva	III	A	62, 64

EKG = elektrokardiogram; i.v. = intravenski; LBBB = blok leve grane; PCI = perkutana koronarna intervencija; a = klasa preporuke, b = nivo dokaza, c = referenca

3.4.1. Kašnjenje vezano za PCI je u teoriji razlika između vremena od prvog medicinskog kontakta do balona i vremena od prvog medicinskog kontakta do fibrinolitičke terapije (door to balloon minus door to needle). Do koje mere kašnjenje vezano za PCI (PCI kašnjenje) umanjuje prednost PCI-ja nad fibrinolizom tema je mnogih razmatranja i debata. S obzirom na to da se nijedna specijalno dizajnirana studija se ne bavi ovim pitanjem, potrebno je sa rezervom tumačiti rezultate post hoc analiza. Iz randomizovanih studija izračunato je da PCI kašnjenje koje umanjuje benefit mehaničke intervencije varira između 60 i 110min. U drugoj analizi ove studije prednost primarne PCI nad fibrinolitičkom terapijom se ostvaruje čak kada je i PCI kašnjenje do 120 min.⁶⁶ U 192 509 pacijenata uključenih u Nacinolani registar akutnog infarkta miokarda u SAD (NRMI) od 2–4 registra,⁴¹ gde se poredi mortalitet ove dve vrste reperfuzije, izračunato je da je srednje vreme PCI kašnjenja 114 min. Ova studija je takođe pokazala da ovo kašnjenje u mnogome zavisi od godina pacijenta, trajanja simptoma i lokalizacije infarkta miokarda: manje od 60 min kod pacijenata sa prednjim infarkt miokarda koji imaju manje od 65 godina i koji se jave manje od dva sata od početka simptoma; do skoro 3 sata za infarkte koji nisu anteriorne lokalizacije kod pacijenata satrijih od 65 godina koji se javljaju dva i više sata od početka simptoma. Iako su svi rezultati dobijeni post hoc analizom registra i prijavljeno vreme kašnjenja nije uvek pouzdano, ova studija sugerira da individualni a ne ujednačeni pristup kod izbora optimalne reperfuzione terapije je mnogo bolje rešenje kada PCI ne može biti urađena u optimalnom vremenu. Uzimajući u obzir studije i registar, koji su gore navedeni, cilj kvalitetnog pristupa je da se primarna PCI (prolazak žice) izvede do 90 min nakon prvog medicinskog kontakta u svim slučajevima. Kod pacijenata koji se javljaju rano od pojave simptoma i kod kojih je velika zona miokarda zahvaćena ovo kašnjenje mora biti kraće (<60 min). Kod pacijenata dospelih direktno u PCI centar cilj je da se primarna PCI uradi do 60 min od prvog medicinskog kontakta. Iako nijedna specifična studija nije urađena makimalno vreme kašnjenja koje se postavlja kao cilj je 90 min posle prvog medicinskog kontakta. Treba znati da su kašnjenja do primarne PCI indikatori kvaliteta i ne treba ih mešati sa maksimalnim PCI kašnjenjem od 120 min, koje je korisno u odabiru terapije u smislu primarne PCI ili hitne trombolze (Tabela 10).

Tabela 10. Sažetak važnih kašnjenja i cilj u lečenju akutnog infarkta miokarda sa STElevacijom

Kašnjenja	Cilj
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do EKG-a i dijagnoze	≤10 min
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do fibrinolize (PMK do igle)	≤30 min
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do PCI u PCI centru („od vrata do balona“)	≤60 min
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do primarne PCI	≤90 min (≤60 min ako se bolesnik rano javi i sa velikom zahvaćenom zonom)
Prihvatljivo vreme za primarnu PCI nad fibrinolizom	≤120 min (≤90 min ako se bolesnik rano javi i sa velikom zahvaćenom zonom) ukoliko se ovo ne može postići razmotriti fibrinolizu
Poželjno vreme od uspešne fibrinolize do koronarografije	3 – 24 h

PCI = perkutana koronarna intervencija;
PMK = prvi medicinski kontakt

3.5.3. Primarna perkutana koronarna intervencija

3.5.3.1. Proceduralni aspekti primarne perkutane koronarne intervencije (Tabela 11)

Oko 50% pacijenata sa STEMI infarkt (infarct miokarda sa ST elevacijom) ima značajnu višesudovnu bolest. U toku inicijalne intervencije treba da bude tretirana jedino arterija odgovorna za infarkt. Trenutno ne postoje dokazi koji opravdavaju hitnu intervenciju lezija na koronarnim krvnim sudovima, koji nisu povezani sa infarkt.^{75,76} Izuzetak kada je PCI procedura opravdana na više koronarnih krvnih sudova, je kod pacijenata u kardiogenom šoku sa više značajnih stenoza (≥ 90 % dijametra) ili vrlo nestabilnih lezija (angiografski znaci nestabilne lezije) i u koliko perzistira ishemija i nakon PCI procedure na krvnom sudu na kom se pretpostavilo da postoji „culprit“ lezija (lezija odgovorna za infarkt). Ipak, pacijenti koji imaju višesudovnu bolest i kardiogeni šok „non culprit“ lezije koje nemaju

značajno suženje, ne treba rutinski tretirati stentom.⁷⁷ Vidi deo 3.5.4.9.

Zbog potrebe za veoma potentnom antikoagulantnom i antitrombocitnom terapijom krvarenje je češće kada se PCI vrši tokom AKS (posebno STEMI) u poređenju sa krvarenjem koje se javlja kod elektivnih procedura. Korišćenje lekova sa veoma potentnim antikoagulantnim efektom često je praćeno povećanim rizikom od krvarenja, što se naročito odnosi na arterijsko mesto punkcije. Pristup preko radijalne arterije pokazao je smanjenje incidence krvarenja, posebno u AKS; u Radial vs. femoral access for coronary intervention (RIVAL) studija pokazala je da korišćenje radijalnog, pre nego femoralnog, pristupa smanjuje mortalitet u podgrupi pacijenata sa STEMI infarktom.⁷⁸ Slični rezultati su dobijeni u RIFLE STEACS studiji.⁷⁹ Ipak RIVAL studija je pokazala da benefit od pristupa preko radijalne arterije zavisi od iskustva operatora (interventnog kardiologa), ukazujući da prednost radijalnog nad femoralnim pristupom zavisi (uslovljena je) od iskustva (veštine) samog operatora.

U primarnoj PCI proceduri stent sa oslobađanjem leka (DES) u poređenju sa metalnim stentom (BMS) smanjuje rizik od ponovne revaskularizacije ciljnog krvnog suda.⁸⁰ Postojala je zabrinutost od povećenog rizika od kasne tromboze stenta i reinfarkta kod pacijenata sa DES u odnosu na pacijente sa BMS.⁸⁰ Međutim, upotreba DES nije bila udružena sa povećanim rizikom od smrti, infarkta miokarda, ili tromboze stenza u dugoričnom praćenju.⁸² Problem sa rutinskom upotrebom DES je u tome što je često teško pouzdano utvrditi sposobnost pacijenta da redovno uzima, ili toleriše dugotrajnu upotrebu dvojnje antitrombocitne terapije (DAPT). U toku nje studija prati da li će nova generacija DES poboljšati kliničke ishode – u poređenju sa starijom generacijom DES ili BMS.

U jednom centru sprovedena je randomizovana studija (The Thrombus Aspiration during Percutaneous coro-

nary intervention in Acute myocardial infarction – TAPSE)⁸³ koja je pokazala poboljšanje indeksa miokardijalne reperfuzije (rezolucija ST segmenta i) pri rutinskoj manualnoj aspiraciji tromba pre balon dilatacije ili implantacije stenta u koronarnu arteriju. Jednogodišnje praćenje pokazalo je redukciju mortaliteta sa tromboaspiracijom kao sekundarni „endpoint“⁸⁴ Metaanaliza TAPAS studije i nekoliko manjih studija pokazale su (dobili su) slične rezultate.⁸⁵ Nije pokazano da embolektomija, kao i korišćenje uređaja za protekciju obezbeđuju sličnu korist (daju slične rezultate). Međutim razlika u kliničkom značaju između različitih modela još uvek je nejasna.⁸⁶ U nedavno objavljenoj (Intracoronary abciximab infusión and aSpiration thrombectomy in patient undergoing percutaneous coronary intervention for Anterior ST segment elevation Myocardial Infarction (INFUSE – AIM) randomizovanoj studiji aspiracija tromba nije uticala na veličinu infarkta.⁸⁷ Nekoliko velikih randomizovanih studija pokrenute su sa idejom da potvrde rezultate TAPAS studije.^{88,89}

Operator (interventni kardiolog) koji izvodi primarnu PCI proceduru u akutnom STEMI infarktu treba da bude svestan koliko je važno da se izabere stent odgovarajuće veličine. Kod većine pacijenata sa STEMI infarktom registruje se određen stepen spazma koronarnog krvnog suda, pa se preporučuje intrakoronarno davanje nitrata pre izbora veličine stenta. Prisustvo tromba može da uslovi izbor stenta neadekvatne veličine, što je čest razlog restenoze ili tromboze stenta u svakodnevnoj praksi.

Preliminarne kliničke studije su ispitivale značaj pre- i postkondicioniranog miokarda za poboljšanje oporavka srčanog mišića. Mala randomizovana studija ispitivala je značaj udaljenog kondicioniranja koristeći periodičnu ishemiju ruke, napumpavanjem i isumpavanjem manžetne za krvni pritisak u četiri ciklusa od po 5 minuta.⁹⁰ Ispitivanje je bilo udruženo sa merenjem markera miokardnog oporavka perfuzionim imidžing tehnikama za 30 dana. Nije poznato da li je postojao klinički benefit.

Tabela 11 Primarna PCI: indikacije i proceduralni aspekti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Indikacije za primarnu PCI			
Primarna PCI je preporučena reperfuziona terapija, ako je izvodi iskusan tim 120 min. od FMC	I	A	69,99
Primarna PCI indikovana je kod pacijenata sa značajnom akutnom srčanom slabošću, kardiogenim šokom, izuzev ako je očekivano kašnjenje udruženo sa PCI i ako se bolesnik javio neposredno nakon početka tegoba.	I	B	100
Proceduralni aspekti primarne PCI			
U primarnoj PCI preporučena je implantacija stenta (pre nego samo balon dilatacija)	I	A	101,102
Primarna PCI treba da bude ograničena na krvni sud odgovoran za akutni infarkt miokarda, sa izuzetkom kardiogenog šoka i perzistentne ishemije nakon PCI pretpostavljene culprit lezije	Ila	B	75, 103 105
Radijalni pristup ima prednost nad femoralnim ukoliko ga obavlja operator sa prethodnim iskustvom u tom pristupu	Ila	B	78,79
Ukoliko ne postoji kontraindikacija za DAPT(indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju, procena rizika od krvarenja), DES ima prioritet nad BMS	Ila	A	80,82 106,107
Rutinska aspiracija tromba treba da se razmotri	Ila	B	83-85
Rutinska upotreba uređaja za protekciju nije preporučena	III	C	86, 108
Rutinska upotreba IABP (kod pacijenata koji nisu u kardiogenom šoku) nije preporučena	III	A	97,98

BMS – metalni stent; DAPT = dvojnja antitrombocitna terapija; DES = stent sa oslobađanjem leka (obložen lekom); IABP = intra aortna balon pumpa; PCI = prkutana koronarna intervencija.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^creference

Uloga postkondicionirano miokarda ispitivana je u malim studijama, koristeći ili ponavljanu balon kompresiju ili infuziju ciklosporina. Rezultati su oprečni.⁹¹⁻⁹⁵ Prema preliminarnim rezultatima nalaza i maloj veličini studije, potvrda o kliničkom benefitu pre i postkondicioniranog miokarda, u randomizovanoj studiji je opravdana, pre nego procedura bude preporučena u rutinskoj kliničkoj praksi.

The Conterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction (CRISP AIM) studija nije pokazala da postoji prednost u rutinskom korišćenju intra aortne balon pumpe (IABP) kod pacijenata sa akutnim infarktom prednjeg zida bez kardiogenog šoka⁹⁷ i porast broja krvarenja, što je u skladu sa raspoloživim podacima o ulozi IABP kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez kardiogenog šoka.

3.5.3.2. Periproceduralna farmakoterapija (Tabela 12)

Pacijent koji se priprema za primarnu PCI proceduru treba da primi kombinaciju DAPT aspirin i blokatore ADP receptora što je pre moguće, pre angiografije i antikoagulantne terapije parenteralno. Nema studija koje su ocenjivale početak primene DAPT, primena pre hospitalizacije, više nego primena u bolnici, niti njihova ranija upotreba, primena u toku intervencije u sklopu STEMI infarkta, ali je u Evropi uobičajena klinička praksa udružena sa farmakokinetikom antitrombotičnih lekova. Poželjna je što ranija primena leka radi postizanja ranijeg efekta.

Poželjno je da aspirin bude dat oralno (150-300 mg), da se sažvaće, što obezbeđuje kompletnu inhibiciju TXA2 – zavisne agregacije trombocita, ali može biti dat i intravenski kod pacijenata koji ne mogu da gutaju. Malo je kliničkih podataka o optimalnoj intravenskoj dozi aspirina, ali farmakološki podaci ukazuju da manje doze od doze pri oralnoj primeni leka mogu da izostave inhibiciju prostaciklina, pa su preporučene bolus doze 80–150 mg kod intravenskog davanja aspirina.

Prioritetan blokator ADP receptora je prasugrel (60 mg per os udarna doza, 10 mg doza održavanja) ili ticagrelor (180 mg udarna doza, 90 mg doza održavanja bis in die (b.i.d)); ovi lekovi imaju brži početak delovanja, potentniji su i dokazano superiorniji od klopidogrela, ishod je velikih studija.^{109,110} U Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON – TIMI 38) studiji prasugrel je redukovao više primarnih „endpoints“ (kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, šlog) kod clopidogrel-naive pacijenata podvrgnutih PCI, bilo primarnoj ili sekundarnoj PCI u STEMI ili umerenom ili visokorizičnom AKS bez elevacije ST segmenta (NSTE AKS) u slučaju kada je urađena koronarna angiografija.¹⁰⁹ U celoj kohortnoj grupi registrovan je značajan porast broja non CABG povezanih TIMI major krvarenja. U podgrupi pacijenata sa STEMI infarktom koji su išli na primarnu ili odloženu PCI, benefit je bio jasan, bez značajnog porasta non CABG povezanog rizika od krvarenja.¹¹¹ Prasugrel je kontraindikovano kod pacijenta koji je prathodno imao šlog ili tranzitorni ishemijski atak (TIA). Njegovo korišćenje genetalno nije preporučeno kod pacijenata preko 75 godina starosti, kod pacijenata sa malom telesnom težinom (< 60 kg) jer nije

povezan sa kliničkim benefitom u ovoj podgrupi. Evropska oznaka (uputstvo) ukazuje da ako se lek koristi u ovoj grupi pacijenata udarna doza je slična, ali treba razmatrati redukovanu dozu održavanja od 5 mg. Ne postoje podaci o ishodu ove doze, ali postoje i drugi blokatori ADP receptora u ovoj grupi.¹¹² U PLATO studiji, tikagrelor je redukovao više primarnih endpointa (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, šlog) i kardiovaskularni mortalitet kod clopidogrel-naive ili prethodno lečenih pacijenata sa STEMI (planirana ili primarna PCI) ili NSTE – AKS umerenog rizika.^{109,110} Iako prema PLATO studiji nije bilo značajne razlike u ukupnoj stopi značajnog krvarenja između grupe pacijenata koji su uzimali klopidogrel i koji su uzimali tikagrelor, PLATO i TIMI major krvarenja koja nisu bila povezana sa CABG hirurģijom bila povećana su u grupi bolesnika koji su uzimali tikagrelor. U podgrupi pacijenata sa STEMI infarktom benefit je bio jasan.¹¹³

Tikagrelor može da prouzrokuje tranzitornu dispneju na početku uzimanja terapije, što nije udruženo sa morfološkom i funkcionalnom abnormalnošću pluća i retko vodi do prekida uzimanja terapije.¹¹⁴ U PLATO studiji pacijenti sa dispnejom imali su korist od uzimanja tikagrelora u pogledu mortaliteta, kao i celokupna populacija uključena u studiju. Tikagrelor može takođe biti povezan sa pojavom asimptomatske bradikardije u prvoj nedelji terapije. Nijedan od potentnih lekova (prasugrel, tikagrelor) ne bi trebalo da se koristi kod pacijenata koji su ranije imali hemoragijski šlog, kao i kod pacijenata sa umereno teškim do teškim oboljenjem jetre. Kada ni jedan od ovih lekova nije dostupan (ili kada su kontraindikovani), treba dati klopidogrel 600 mg per os.¹¹⁵ Ni u jednoj velikoj studiji nije poređeno dejstvo klopidogrela sa placebom, ali režim davanja većih doza klopidogrela (600 mg udarna doza / 150 mg doza održavanja) tokom prve nedelje terapije pokazalo je bolje rezultate u odnosu na režim davanja nižih doza 300mg/75 mg u grupi pacijenata koji su išli na PCI proceduru u OASIS 7 studiji, a dokazano je da upotreba visokih udarnih doza klopidogrela postiže bržu inhibiciju ADP receptora. To je u skladu sa farmakokinetikom klopidogrela, proleka koji ima kompleksan metabološki put pre nego što dostigne aktivnu formu leka, te ga je zbog toga neophodno davati u većoj dozi i što ranije moguće, kako bi bio primenjivan u hitnoj PCI proceduri. Štaviše, opservacionom studijom je pokazano da je prethodna primena viših doza klopidogrela imala bolji rezultat u odnosu na laboratorijsku primenu (primenu u sali za kateterizaciju).^{116,117} Sve blokatore ADP receptora treba koristiti oprezno kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili sa značajnom anemijom.

Izbor antikoagulantne terapije za primarnu PCI uključuje nefrakcionisani heparin (UFH), enoksaparin i bivalirudin. Upotreba fondaparina u primarnoj PCI bila je povezana sa mogućim štetnim dejstvom u OASIS 6 studiji i zbog toga se ne preporučuje.¹¹⁸ Ne postoji placebo kontrolisana studija koja je ispitivala upotrebu (UFH) u primarnoj PCI, ali postoji veliko prethodno terapijsko iskustvo sa ovim lekom. Doziranje treba da prati standardne preporuke za PCI (tj. inicijalni bolus 70–100 U/kg kada se ne planira primena GP IIb/IIIa inhibitora, ili 50–60 U/kg

kod primene GP IIb/IIIa). Ne postoje pouzdani podaci koji preporučuju korišćenje aktivnog vremena koagulacije u određivanju ili praćenju doze UFH, a ako se ta analiza koristi, ona ne treba da odlaže rekanalizaciju arterije odgovorne za infarkt. Enoksaparin (0,5 mg/kg s.c. ili i.v. primena) je preporučen iz nekoliko nerandomizovanih studija kao efikasniji u odnosu na UFH u primarnoj PCI. Njegovo dejstvo je upoređivano u randomizovanoj otvorenoj studiji (ATOLL). Smrtnost u okviru 30 dana, komplikacije miokardnog infarkta, neuspelost procedure, obilno krvarenje su značajno redukovani (17 % smanjenje, $p=0,063$). Ono što je važno, primena enoksaparina nije uzrokovala češća krvarenja u odnosu na UFH. Na osnovu ovih rezultata, kao i na osnovu iskustva sa enoksaparinom u drugim PCI¹⁰⁹⁻¹¹¹ procedurama, enoksaparin ima prednost u odnosu na UFH.

Jedna velika otvorena studija pokazala je prednost u primeni bivalirudina u odnosu na kombinaciju UFH + GP IIb/IIIa inhibitora,¹²³ na osnovu značajnog smanjenja krvarenja, udruženog sa inicijalnim porastom in-stent tromboze, što se gubi nakon 30 dana. Važno je reći da je u studiji postojalo smanjenje kako ukupnog, tako i kardiovaskularnog 30-dnevnog mortaliteta, što se održavalo tri godine.⁸² Veliki broj pacijenata u HORIZONS-AIM studiji randomizovano je dobilo UFH, a oko 10 % GP IIb/IIIa inhibitor. Ovo je značajno jer je tumačenje rezultata studije

pomalo nejasno zbog interakcije između prerandomizovane upotrebe UFH i upotrebe udarnih doza klopidogrela 600 mg i smanjenja rizika od tromboze stenta.¹²⁵

Nekoliko studija iz perioda pre rutinske primene DAPT, u kojima je uglavnom korišćen abciximab, su pokazale su kliničku korist od primene GP IIb/IIIa blokatora kao dodatak primarnoj PCI sa UFH.¹²⁶ FINESSE studija¹²⁷ je pokazala da rutinsko povećanje upotrebe abciximaba pre primene primarne PCI nije imalo kliničku korist, već je povećelo rizik od krvarenja u poređenju sa rutinskom primenom u sali za kateterizaciju, ukazujući da za pacijente koji se podvrgavaju primarnoj PCI, prethodna primena GP IIb/IIIa ne donosi značajnu korist, već samo štetu. Naknadne analize u okviru FINESSE studije pacijenata koji su se javili u prva 4h od pojave simptoma u bolnice bez PCI, a koji su zahtevali intervenciju (kod kojih je intervencija bila indikovana), ukazale su da bi oni mogli imati koristi od upotrebe abciximaba u pogledu preživljavanja.¹²⁸ Nedavno je (ON-TIME 2) studija¹²⁹ pokazala poboljšanje u markerima reperfuzije u korišćenju tirofibanu prehospitalno pre primarne PCI procedure i u nastavku 18h nakon procedure. Na kraju, u velikoj HORIZONS-AIM studiji¹²⁴ nije pokazano da postoji jasan benefit, jasna korist od korišćenja kombinacije GP IIb/IIIa inhibitora + UFH u poređenju sa bivalirudinom (veliki broj pacijenata primao je UFH pre randomizacije), a

Tabela 12. Periproceduralna antitrombotična terapija u primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Antitrombotična terapija			
Preporuka je aspirin oralno ili i.v. (ukoliko pacijent ne može da guta)	I	B	133, 134
Preporučeni su blokatori ADP receptora kao dodatak aspirinu, Opcije su:	I	A	135, 136
-prasugrel u „clopidogrel-naive“ pacijenata, ako ne postoje podaci o prethodnom šlogu ili TIA, starost <75 god	I	B	109
– tikagrelor	I	B	110
– klopidogrel prioritet, ako su prasugrel ili tikagrelor ili nedostupni ili kontraindikovani	I	C	-
GP IIb/IIIa treba razmatrati kao rezervnu terapiju ako angigrafski podaci ukazuju na masivnu trombozu, usporen protok, no-reflow fenomen	IIa	C	-
Rutinska upotreba GP IIb/IIIa inhibitora kao dodatak u primarnoj PCI uz nefrakcionisani heparin, treba razmatrati ako ne postoje kontraindikacije	IIb	B	137-141
Povećana upotreba GP IIb/IIIa inhibitora treba da bude razmatrana kod visokorizičnih pacijenata	IIb	B	127,128 137,142
Vrste GP IIb/IIIa inhibitora su (sa LoE za svaki tip)			
– abciximab		A	137
– eptifibrat (dupli bolus)		B	138, 139
– tirofiban (sa visokim bolus dozama)		B	140, 141
Antikoagulantna terapija			
Intravenski antikoagulant treba da se koristi u primarnoj PCI	I	C	-
Bivalirudin (uz GP IIb/IIIa blokatore samo u posebnim „bailout“ situacijama) ima prednost u odnosu na nefrakcionisani heparin i GP IIb/IIIa	I	C	124
Enoksaparin (sa ili bez rutinskom upotrebom GP IIb/IIIa blokatora ili bez nje) ima prednost u odnosu na nefrakcionisani heparin	IIb	B	122
Nefrakcionisani heparin, sa ili bez rutinskom upotrebom GP IIb/IIIa blokatora ili bez nje, treba da se koristi kod pacijenata koji nisu primili bivalirudin i enoksaparin	I	C	I
Fondaparinuks nije preporučen u primarnoj PCI	III	B	118
Fibrinolitikna terapija pre planirane PCI procedure nije preporučena	III	A	127,143

ADP = adenozin difosfat; GP = glikoprotein; i.v. intravenski; lab = sala za kateterizaciju; PCI = perkutana koronarna intervencija; TIA = transitorni ishemijski atak; UFH = nefrakcionisani heparin.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

BRAVE-3 studija nije pronašla dokaze o redukciji veličine infarkta, vezano za lečenje sa aciximabom u primarnoj PCI kod pacijenata koji su lečeni sa 600mg klopidogrela.¹³⁰ Dakle, ne postoji definitivan odgovor u pogledu rutinske upotrebe GP IIb/IIIa inhibitora u primarnoj PCI u eri potentnih (moćnih) DAPT, posebno prasugrela i tikagrelora i značaj od povećanog korišćenja u sali za katekterizaciju je u najboljem slučaju nejasan. Korišćenje GP IIb/IIIa inhibitora kao spasavajuće terapije u angiografski dokazanoj velikoj trombozi usporen protok, no-reflow fenomena i drugim trombotskim komplikacijama opravdano je, mada o tome ne postoje randomizovane studije. Dakle, postojeći podaci ukazuju da, ako je bivalirudin izabran kao antikoagulant, ne postoji korist od rutinskog dodavanja GP IIb/IIIa inhibitora, a primena samog bivalirudina (sa privremenim, spasavajućim korišćenjem GP IIb/III inhibitora) vodi ka smanjenju nivoa krvarenja i redukcije mortaliteta. Ako je UFH ili enoksaparin izabran za antikoagulantnu terapiju, primena rutinske terapije GP IIb/IIIa inhibitora zahteva raspravu.

Intrakoronarno (i. c.) pre nego intravensko davanje GP IIb/IIIa inhibitora ispitivano je u nekoliko manjih studija i udruženo je sa nekim benefitima.¹¹³ INFUSE-AIM studija⁸⁷ randomizacijom je uključila 452 pacijenta, koji su upućeni na PCI sa bivalirudinom i aciximabom i bez aciximaba. Intrakoronarno dat aciximab je redukovao veličinu infarkta u 30-dnevnom praćenju (evalucija rađena magnetnom rezonancom), ali nije poboljšao kontraktilnost miokarda, rezoluciju ST-segmenta, koronarni protok posle PCI, ili perfuziju miokarda. AIDA-4 randomizovana studija koja je uključila 2065 pacijanata (i.e više nego sve prethodne studije) nije dokazala značajnu kliničku korist (ali ni štetu) u ovom načinu primene leka, u pogledu smrti, reinfarkta i srčane slabosti i pokazalo je graničnu redukciju sekundarnih uzroka srčane slabosti.¹³² Zato intravenski put davanja GP IIb/IIIa inhibitora ostaje standardni put davanja, dok intrakoronarni put davanja može da se razmatra.

Rutinska primena antikoagulantne terapije nakon primarne PCI procedure nije indikovana, izuzev ako postoje posebne indikacije ili za primenu punih doza (npr. atrijalna fibrilacija, mehanička valvula, tromb u levoj komori) ili primena proflaktičkih doza kao prevencija duboke venske tromboze kod pacijenata koji zahtevaju duže ležanje.

3.5.3.3. Prevencija i lečenje mikrovaskularne stenozе i no-reflow fenomena

Neadekvatna perfuzija miokarda nakon uspešnog mehaničkog otvaranja arterije odgovorne za infarkt miokarda često se naziva no-reflow fenomen. Dijagnoza no-reflow fenomena obično se postavlja kada se nakon procedure registruje TIMI protok manji od 3, ili u slučaju kada je TIMI protok 3, ali miokardni „blush“ nivo je 0-1, ili kada je rezolucija ST segmenta u okviru 4h od početka tegoba manja od 70 %. Druge neinvazivne procedure su: kontrastna ehokardiografija, PET, MRI.

Bilo je mnogo pokušaja lečenja no-reflow fenomena intrakoronarnim davanjem vazodilatatora, i.v. davanjem adenzina i abciximaba, ali ne postoje krajnji dokazi da ova terapija utiče na klinički ishod. Takođe, iako je široko primenjena u kliničkoj praksi, ne postoje dokazi da manuelna aspiracija tromba redukuje distalnu embolizaciju.^{83-86,145}

3.5.4. Fibrinolitička terapija i ostale intervencije

3.5.4.1. Prednosti fibrinolitičke terapije

Fibrinolitička terapija je značajan oblik lečenja, posebno u situacijama (mestima) u kojima, u odgovarajućem vremenskom okviru, primarna PCI nije dostupna za pacijente sa STEMI infarkt. Korist od fibrinolitičke terapije kod bolesnika sa STEMI infarkt je značajna (jasno utvrđena)¹⁴⁶: u poređenju sa placebo grupom prevenirano je oko 30 ranih smrti na 1000 bolesnika koji su tretirani fibrinolitičkom terapijom unutar 6h od početka tegoba. Iako je populacioni benefit sličan, najveća korist se vidi kod pacijenata sa najvećim rizikom (najtežih pacijenata). Benefit je takođe registrovan i kod starijih: u podgrupi od 3300 pacijenata starijih od 75 godina kod kojih je registrovana ST elevacija ili blok grane, a fibrinolitičku terapiju su dobili 12h od početka tegoba, mortalitet je bio značajno redukovano.

3.5.4.2. Vreme do lečenja (terapije)

Analiza studije od preko 6000 pacijenata koji su randomizovani prema prehospitalnoj i intrahospitalnoj primeni trombolitičke terapije pokazala je značajnu redukciju mortaliteta (17%) u grupi prehospitalne trombolize.⁷² Metaanalize 22 studije pokazale su značajno veću redukciju mortaliteta kod pacijenata lečenih u prva 2h od početka tegoba, u odnosu na one koji su terapiju dobili kasnije. Ovi podaci potkrepljuju inicijativu prehospitalne trombolize kao reperfuzione terapije ukoliko je ona indikovana. Skorije post-hoc analize, nakoliko randomizovanih studija i podaci iz registara potvrdili su kliničku korist od prehospitalne trombolize.^{40,44,47,143} Većina ovih studija je dobila slične podatke onima u primarnoj PCI, pod uslovom da su rane angiografije i PCI procedure bile izvedene kod onih bolesnika kod kojih je intervencija bila neophodna (naročito kod onih kod kojih tromboliza nije uspela (nije dala očekivane rezultate). Međutim, nije rađena dovoljno velika randomizovana prospektivna studija koja bi odgovorila da li je prehospitalna tromboliza udružena sa sličnim ili boljim kliničkim ishodom u odnosu na primarnu PCI kod rano-prezentujućih bolesnika. U toku je STREAM studija koja se bavi ovim pitanjem.¹⁴⁸

3.5.4.3. Neželjena dejstva fibrinolitičke terapije

Fibrinolitička terapija udružena je sa malim, ali značajnim brojem cerebrovaskularnih komplikacija¹⁴⁶, a većina neželjenih događaja javlja se prvog dana nakon terapije. Ranije se javljaju uglavnom cerebralne hemoragije, a kasnije su češće ishemijske embolizacije. Starija životna dob, ženski pol, manja telesna težina, sistolna i dijastolna hipertenzija u toku davanja leka, značajni su prediktori intracerebralne hemoragije.¹⁴⁹ U poslednjoj studiji intrakranijalna krvarenja imalo je 0,9 %-1,0 % ukupne populacije.^{150,151} Velika nemoždana krvarenja (krvarenja koja zahtevaju transfuziju) registrovana su u 4–13 % bolesnika koji su dobili trombolizu.¹⁵⁰⁻¹⁵² Primena streptokinaze može biti udružena sa alergijom, ali ozbiljne alergijske reakcije su retke. Ponovno davanje streptokinaze treba izbegavati zbog antitela koja pogoršavaju njenu aktivnost, a postoji i rizik od alergijske reakcije.

3.5.4.4. Poređenje fibrinolitičkih preparata

U GUSTO studiji¹⁵³ poređen je tkivni aktivator plazminogena, primenjivan sa UFH, doza prilagođena prema

Tabela 13. Kontraindikacije za fibrinolitičku terapiju

Apsolutne kontraindikacije
Prethodna intrakranijalna hemoragija ili šlog nepoznate etiologije u bilo koje vreme
Ishemijski šlog u prethodnih 6 meseci
Oštećenje centralnog nervnog sistema ili neoplazma ili atrioventrikularna fistula
Skorija velika trauma, operacija, povreda glave (u prethodne tri nedelje)
Gastrointestinalno krvarenje u prethodnih mesec dana
Poznat poremećaj koagulacije (isključuje se menstrualno krvarenje)
Disekcija aorte
Nekompresibilne punkcije u prethodna 24h (npr. biopsija jetre, lumbalna punkcija)
Relativne kontraindikacije
TIA u prethodnih 6 meseci
Oralna antikoagulantna terapija
Trudnoća ili prva nedelja posle porođaja
Uporna hipertenzija (sistolni pritisak > 180 mmHg ili dijastolni >110 mmHg)
Uznapredovala bolest jetre
Infektivni endokarditis
Aktivan peptički ulkus
Prolongirana ili traumatska reanimacija

Tabela 14. Fibrinolitička terapija

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Fibrinolitička terapija se preporučuje u okviru 12 sati od početka simptoma kod bolesnika koji nemaju kontraindikacije, ukoliko primarna PCI ne može da se uradi od strane iskusnog tima u okviru 120 min od PMK	I	A	1, 41
Kod bolesnika sa velikim infarktom i malim rizikom od krvarenja, a koji su se javili rano (<2h od početka simptoma), treba razmotriti primenu fibrinolize ukoliko je vreme od PMK do inflacije balona >90min	Ila	B	40,41,73
Ukoliko je moguće, započeti fibrinolizu prehospitalno	Ila	A	72,73,155
Preporučuje se primena fibrin specifičnog preparata (tenekteplaza, aplteplaza, reteplaza) u odnosu na fibrin nespecifične	I	B	150,153
Aspirin se mora se dati oralno ili i.v.	I	B	133
Indikovano je dati klopidigrel uz aspirin	I	A	156,157
Anritrombinska koterapija uz fibrinolizu			
Antikoagulansi se preporučuju kod bolesnika sa STEMI koji su lečeni fibrinolizom do revaskularizacije (ukoliko se ona izvrši) ili tokom trajanja hospitalizacije, a do 8 dana. Antikoagulans može biti:	I	A	118,153 158-164
• enoksaparin i.v., nastavak s.c. (koristeći dole opisani režim) (prednost u odnosu UFH)	I	A	158-163
• UFH se daje u i.v. bolusu koji je korigovan prema telesnoj masi i u infuziji	I	C	153
Kod bolesnika lečenih streptokinazom, fondaparinux se daje u i.v. bolusu, uz nastavak s.c. doze 24h posle	Ila	B	118,164
Transport u PCI centar nakon fibrinolize			
Indikovano za sve bolesnike nakon fibrinolize	I	A	165-167 168-171
Intervencije nakon fibrinolize			
Spašavajuća (rescue) PCI je indikovana ako je fibrinoliza bila neuspešna (rezolucija ST segmenta <50%)	I	A	165,166
Hitna PCI je indikovana u slučaju ponovne ishemije ili ako postoji dokaz o reokluziji nakon incijalno uspešne fibrinolize	I	B	165
Hitna angiografija sa mogućnošću revaskularizacije je indikovana kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom/šokom	I	A	167
Angiografija sa mogućnošću revaskularizacije (infarktne arterije) je indikovana nakon uspešne fibrinolize	I	A	168-171
Optimalno vreme za angiografiju za stabilne bolesnike nakon uspešne trombolize: 3–24h	Ila	A	172

aPTT = aktivisano arcijalno tromboplastinsko vreme; PMK = prvi medicinski kontakt; i.v. = intravenozno; s.c. = supkutano; UFH = nefrakcionisani heparin
^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

vrednosti a PTT-a, a u odnosu na streptokinazu i zabeleženo je 10 smrtnih ishoda manje na 1000 lečenih bolesnika uz pojavu tri dodatna događaja od kojih je jedan rezidualni neurološki deficit. Ispitivano je nekoliko tipova tPA. Dupli bolus r-PA (reteplaze) nije pokazao prednost u odnosu na ubrzan protokol primene tPA izuzev lakše primene.¹⁵¹ Bolus tenekteplaze, prilagođen telesnoj masi, ekvivalent je ubrzanog davanja tPA, u 30-dnevnom mortalitetu je udružen sa značajno nižim nivoom necerebralnih krvarenja i ređom potrebom za transfuzijom krvi.¹⁵⁰ Primena trombolitičke terapije u bolusu je lakša za prehospitalne uslove.

3.5.4.5. Kontraindikacije za primenu fibrinolitičke terapije

Apsolutne i relativne kontraindikacije za primenu fibrinolitičke terapije date su u tabeli 13. Uspešna reanimacija nije kontraindikacija za fibrinolitičku terapiju. Međutim kod ponavljanih reanimacija fibrinolitička terapija nije indikovana jer je manje efikasna, povećava rizik od krvarenja. Prolongirana reanimacija, kao i traumatski događaji u toku reanimacije povećavaju rizik od krvarenja i relativna je kontraindikacija za fibrinolitičku terapiju.¹⁵⁴

Fibrinolitička terapija je preporučena 12h od početka tegoba, ukoliko PCI procedura nije dostupna unutar 90 minuta od trenutka mogućeg davanja fibrinolize i unutar 120 minuta od FMC (videti poglavlje 3.4.6 i grafikon 1) i ukoliko ne postoje kontraindikacije (Tabela 14). Što se bolesnik kasnije javi od početka tegoba, (naročito kasnije od 6h) treba više razmatrati mogućnost primarne PCI (prednost u odnosu na fibrinolitičku terapiju) jer efekat i klinički benefit fibrinolitičke terapije opada sa vremenom.⁷⁴

Kada postoje uslovi, sa utreniranim medicinskim ili paramedicinskim osobljem koje je obučeno da na licu mesta analizira EKG ili ga šalje na uvid supervizoru, fibrinolitičku terapiju treba započeti prehospitalno. Cilj je otpočeti fibrinolitičku terapiju 30 minuta od FMC za pacijenta koji je prispeo u bolnicu, a realan cilj je otpočinjanje fibrinolitičke terapije 30 minuta od dolaska u bolnicu (vreme vrata-igla). Doze fibrinolitičkih preparata pokazane su u tabeli 15.

Tabela 15. Doze fibrinolitičkih preparata

	Incijalno lečenje	Posebne kontraindikacije
Sterptokinaza (SK)	1,5 miliona jedinica za 30-60 minuta i.v.	Prethodna SK ili anistreplaza
Alteplaza (tPA)	15 mg i.v. bolus 0,75mg/kg za 30 minuta (do 50mg), onda 0,5mg/kg za 60 minuta (do 35mg)	
Reteplaza (r-PA)	10 jedinica+10 jedinica i.v. bolus dati u razmaku od 30 minuta	
Tenekteplaza (TNK-tPA)	Jedan i.v. bolus 30 mg ukoliko je <60kg 35 mg ukoliko je 60 do <70kg 40 mg ukoliko je 70 do <80kg 45 mg ukoliko je 80 do <90kg 50 mg ukoliko je ≥90 kg	

i.v. = intravenozno

3.5.4.6. Dodatna antitrombocitna i antikoagulantna terapija

Doze antitrombocitnih i antitrombinskih koterapija date su u tabeli 16.

Ubedljiv dokaz o efikasnosti aspirina dodatnoj fibrinolitičkoj terapiji prikazan je u studiji Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) u kojoj je korist aspirina i streptokinaze bila aditivna.¹³³ Prva doza od 150–300 mg treba da se sažvaće ili da se da intravenski (mada je dozni opseg manji), a niža doza od 75–100 mg dnevno per os daje se nakon toga. U studiji Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28) klopidogrel dodat uz aspirin redukovao je rizik za pojavu kardiovaskularnih događaja kod bolesnika ≤75 godina koji su lečeni fibrinolizom, a u studiji Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial infarction Trial (COMMIT) klopidogrel je redukovao ukupni mortalitet kod ovih bolesnika.^{156,157} Prema tome, postoji dobar razlog za rutinsku primenu klopidogrela uz aspirin kao dodatak fibrinolitičkoj terapiji. Prasugrel i tikagrelor nisu analizirani kao dodatak fibrinolizi i ne trebaju se davati.

Nejasna je uloga inhibitora GP IIb/IIIa receptora koji su dati uz ranu rutinsku PCI nakon trombolize. U studiji Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA-3)¹⁷³, 436 bolesnika sa STEMI koji su lečeni tenekteplazom, enoksaparinom i aspirinom randomizovani su u grupe koje primaju ili ne primaju tirofiban. Nije bilo dokaza da je primena tirofibana poboljšala epikardnu ili miokardnu perfuziju.

Parenteralna antikoagulanatna terapija široko se upotrebljavala u toku ili nakon fibrinolize i poželjno je davati je do revaskularizacije (ukoliko se ona izvrši). Inače, treba da se primenjuje najmanje 48h ili dok traje hospitalizacija, do 8 dana. Nađeno je da UFH poboljšava prohodnost koronarnih arterija nakon alteplaze, ali ne i nakon streptokinaze.^{174,175} Obavezno je pažljivo doziranje i praćenje terapije UFH; vrednost aPTT >70s povezana je sa većom verovatnoćom za pojavu krvarenja, reinfarkta i smrtnog ishoda. Uprkos povećanom riziku za pojavu velikih (major) krvarenja, u više skorašnjih studija neto klinička korist išla je u prilog enoksaparinu u odnosu na UFH: u studiji Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3 (ASSENT 3) (n=6095), enoksaparin davan u standardnoj dozi uz tenekteplazu, a najduže 7 dana, smanjio je rizik za intrahospitalnu pojavu reinfarkta ili intrahospitalnu pojavu refraktarne ishemije u poređenju sa UFH.¹⁵⁸ Ipak u ASSENT-3 PLUS studiji (n=1639),¹⁵⁹ prehospitalna primena iste doze enoksaparina dovela je do značajnog povećanja intrakranijalnog krvarenja kod starijih bolesnika. U velikoj studiji Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment – Thrombolysis In Myocardial Infarction 25 (EXTRACT-TIMI 25) (n=20506) manja doza enoksaparina davana je bolesnicima >75 godina i onima sa poremećajem bubrežne funkcije (procenjen klirens kreatinina < 30 mL/min). Enoksaparin je bio povezan sa smanjenjem rizika za pojavu smrtnog ishoda i reinfarkta na 30 dana u poređenju sa UFH čije su doze bile korigovane prema telesnoj masi, ali po cenu značajnog povećanja necerebralnih krvare-

Tabela 16. Doze antitrombotične i antitrombinske koterapije

Doze antitrombotične koterapije	
Aspirin	Udarca doza 150–300 mg oralno ili 80–150 mg i.v. ukoliko nije moguće oralno uzimanje, potom doza održavanja 75–100 mg/dan
Klopidogrel	Udarca doza 600 mg oralno, potom doza održavanja od 75mg/dan
Prasugrel	Udarca doza 60 mg oralno, potom doza održavanja 10 mg/dan Kod bolesnika sa telesnom težinom <60kg, preporučuje se doza održavanja 5mg Kod bolesnika > 75 godina, prasugrel se generalno ne preporučuje, ali dozu od 5mg treba dati ukoliko se smatra neophodnom
Tikagrelor	Udarca odza od 180mg oralno, potom doza održavanja 90mg d.p.d.
Abciximab	Bolus 0,25 mg/kg i.v. i 0,125 µg/kg/min infuzija (maximum 10 µg/min) narednih 12 sati
Eptifibatid	Dvostruki bolus od 180 µg/kg i.v. (dati u intervalu od 10 minuta), potom infuzija 2,0 µg/kg/min u toku 18 sati
Tirofiban	25 µg/kg za 3 minuta i.v., potom infuzija održavanja 0,15 µg/kg/min u toku 18 sati
Uz fibrinolitičku terapiju	
Aspirin	Početna doza 150–500 mg oralno ili i.v. doza 250 mg ukoliko oralno davanje nije moguće
Klopidogrel	75 mg oralno dnevno
Bez reperfuzione terapije	
Aspirin	Početna doza 150-500 mg oralno
Klopidogrel	75 mg oralno dnevno
Doze antitrombinske koterapije	
Uz primarnu PCI	
Nefrakcionisani heparin	70–100 jed./kg i.v. bolus kada se ne planira davanje blokatora GP IIb/IIIa
Enoksaparin	0,5mg/kg i.v.bolus
Bivalirudin	0,75mg/kg i.v. bolus, nastaviti i.v. infuziju 1,75mg/kg/h do 4 sata nakon intervencije ako kliničko stanje zahteva. Nakon prekida 1,75mg/kg/h infuzije, može se nastaviti infuzija smanjenom dozom od 0,25mg/kg/h narednih 4-12 sati ukoliko postoji klinička potreba.
Sa fibrinolitičkom terapijom	
Nefrakcionisani heparin	60 jed/kg i.v. bolus sa maksimalno 4000 jed., nastaviti i.v. infuziju 12 jed/kg, maksimalno 1000jed/h naredna 24-48h. Ciljno aPTT: 50-70sec, ili 1,5-2,0 puta veće od kontrole, pratiti na 3, 6, 12 i 24h.
Enoksaparin	Ukoliko je pacijent mlađi od 75 godina: 30mg i.v. bolus, nastaviti 15 minuta kasnije 1mg/kg s.c. na 12 sati do otpusta iz bolnice, najviše 8 dana. Prve dve doze na smeju prelaziti 100mg Kod pacijenta starijih od 75 godina: Bez i.v. bolusa, početi sa prvom s.c. dozom 0,75mg/kg, maksimalno 75 mg za prve dve s.c. doze. Kod bolesnika sa klirensom kreatinina <30ml/min, nevezano za godine s.c. doze se daju svaka 24 sata
Fondaparinux	2,5mg i.v. bolus, nastaviti s.c. dozu od 2,5mg jednom dnevno do 8 dana ili otpusta iz bolnice
Bez reperfuzione terapije	
Nefrakcionisani heparin	Iste doze kao i uz fibrinolitičku terapiju
Enoksaparin	Iste doze kao i uz fibrinolitičku terapiju
Fondaparinux	Iste doze kao i uz fibrinolitičku terapiju

aPTT = aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme; d.p.d. = dva puta dnevno; GP = glikoprotein; i.v. = intravenski; PCI = perkutana koronarna intervencija; s.c. = subkutano; UFH = nefrakcionisani heparin

nja. Neto klinička korist (odsustvo smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta i intrakranijalne hemoragije) išla je u prilog enoksaparinu.^{160,161} Konačno u velikoj OASIS-6 studiji pokazano je da je fondaparinux bio superiorniji u odnosu na placebo ili UFH u prevenciji smrtnog ishoda i reinfarkta,^{118,164} naročito kod bolesnika koji su primili streptokinazu.

U velikoj studiji sa streptokinazom¹⁷⁶ nije registrovano smanjenje mortaliteta na 30 dana, ali je registrovano značajno manje reinfarkta sa bivalirudinom (direktni inhibitor trombina dat u toku 48h) u poređenju sa UFH, ali ipak po ceni umerenog, neznačajnog povećanja neocerebralnih krvarenja. Bivalirudin nije analiziran u studijama sa fibrin specifičnim preparatima. Stoga nema do-

kaza koji bi podržali primenu direktnih inhibitora trombina kao dodatnu terapiju fibrinolizi.

Tenekteplaza, aspirin, enoksaparin i klopidogrel čine antitrombotičnu kombinaciju koja je najekstenzivnije proučavana kao deo farmakoinvazivne strategije, viz. Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial infarction (TRANSFER),¹⁶⁸, NORwegian study in District treatment of ST-elevation Myocardial Infarction (NORDSTEMI),¹⁷⁰, GRACIA-2¹⁷⁷ i GRACIA-3.¹⁷³

3.5.4.7. Angiografija nakon fibrinolize

Nakon započinjanja fibrinolitičke terapije bolesnike bi trebalo transportovati u PCI centar (videti Odjeljak

3.4.6). U slučaju neuspele fibrinolize, ili ukoliko postoje dokazi o reokluziji ili reinfarktu sa ponovnom elevacijom ST segmenta, bolesnik se mora uputiti na neodložnu angiografiju i spašavajuću (rescue) PCI.¹⁶⁵ Ponovno davanje fibrinolitika nije se pokazalo korisnim. Čak i ukoliko izgleda da će fibrinoliza biti uspešna (rezolucija ST segmenta >50% za 60–90 minuta; tipične reperfuzione aritmije; prestanak bola u grudima), preporučuje se strategija rutinske rane angiografije ukoliko nema kontraindikacija. Nekoliko randomizovanih studija^{168-171,178,179} i tri uporedne metaanalize^{172,180} pokazale su da rana rutinska posttrombolitička angiografija sa PCI (ukoliko je ona potrebna) smanjuje rizik za pojavu reinfarkta i ponovne ishemije u poređenju sa „strategijom praćenja i čekanja“ u kojoj su angiografija i revaskularizacija bile indikovane samo kod bolesnika sa spontanom ili provociranom ishemijom ili disfunkcijom LK. Korist od rane, rutinske PCI nakon trombolize registrovana je i u odsustvu povišenog rizika za pojavu neželjenih događaja (šlog ili veliko krvarenje). Stoga, rano upućivanje na angiografiju sa PCI (ukoliko je indikovano) nakon trombolize treba da bude standard u lečenju; takozvana „farmakoinvazivna“ strategija. Ključno pitanje je optimalno odlaganje između (fibrinolize) i PCI. U studijama postoje velike varijacije u odlaganju (PCI), od prosečno 1,3h u studiji Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL-AMI) do 16,7h u studiji GRACIA-a.^{171,179} Preporučuje se vremenski prozor od 3-24h nakon uspešne fibrinolize, zasnovan na tri najskorije studije u kojima je srednje odlaganje između početka trombolize i angiografije bilo 2-3h.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Studije u toku STREAM¹⁴⁸ i GRACIA-a istražuju da li se (fibrinolizom, uz savremenu dodatnu terapiju, i zatim naknadnom PCI, može postići sličan ili bolji ishod u poređenju sa primarnom PCI.

3.5.4.8. Dodatna antitrombozna terapija za odloženu perkutano koronarnu intervenciju nakon fibrinolize

Bolesnicima koji se upućuju na PCI nekoliko sati nakon fibrinolize treba dati DAAT (aspirin i ADP antagonista) i antitrombinsku terapiju u dozama koje su slične onima koje se koriste u primarnoj PCI.

3.5.4.9. Strategija revaskularizacije u infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta i višesudovnom koronarnom bolesti

Osim kod bolesnika u kardiogenom šoku i bolesnika kod kojih se održava ishemija nakon otvaranja pretpostavljene infarktne lezije, izvođenje PCI na neinfarktним krvnim sudovima u akutnoj fazi u principu se ne podržava. Najbolji pristup kod bolesnika sa STEMI i višesudovnom bolesti, koji su u akutnoj fazi podvrgnuti primarnoj PCI na infarktnoj arteriji i kod kojih je zaostala višesudovna bolest, još uvek nije dobro ustanovljen. Između mogućih pristupa, dva koja se najčešće koriste su ili **konzervativni pristup** – u kome se primenjuje medikamentna terapija nakon primarne PCI, a revaskularizacija na drugim arterijama izvodi se samo ukoliko postoje simptomi ili znaci ishemije u toku provokacionih testova – ili pristup **revaskularizacije po stadijumima** u kome se izvodi PCI ili operacija

aortokoronarnog premošćenja na neinfarktним arterijama nekoliko dana ili nedelja nakon primarne PCI, često nakon potvrde značajja stenozе merenjem frakcione rezerve protoka (FFR). Multidisciplinarni pristup je često potreban uključujući "Heart team" i informisani pristanak bolesnika.

Kod bolesnika sa STEMI sa višesudovnom bolesti koji su inicijalno lečeni primarnom ili posttrombolitičkom PCI infarktne arterije i potvrđenim prisustvom ishemije u zoni vaskularizacije neinfarktne arterije, revaskularizacija po stadijumima može se uraditi pre otpusta ili u toku nekoliko dana ili nedelja nakon inicijalne PCI.¹⁸¹ Poređenje između intrahospitalne kompletne revaskularizacije (infarktne arterije (IRA) i neinfarktne arterije (non-IRA)) vs. konzervativni pristup (IRA samo) urađeno je u studiji Complete vs Lesion-only Primary PCI Trial (CVLPRIT) i, takođe, u studiji Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction (PRAMI). Obe studije su utvrđivale korist/rizik od lečenja neinfarktних lezija. Isto tako, studija DANish study of optimal acute treatment with ST-elevation Myocardial Infarction 3 (DANAMI-3) trenutno ispituje da li treba ili ne treba lečiti neinfarktne lezije kod bolesnika prethodno lečenih primarnom PCI.

3.5.5. Operacija aortokoronarnog premošćenja i revaskularizacija u višesudovnoj koronarnoj bolesti

Broj bolesnika koji zahtevaju operaciju CABG u akutnoj fazi STEMI je mali, ali CABG može biti indikovana u bolesnika koji imaju nepogodnu anatomiju za izvođenje PCI, ali kod kojih je prohodna infarktne arterije, s obzirom da prohodnost ove arterije obezbeđuje vremenski period za transport do hirurškog tima. Ona (CABG), takođe, može biti indikovana u bolesnika sa kardiogenim šokom ukoliko anatomija koronarnih arterija nije adekvatna za PCI ili kod bolesnika sa mehaničkim komplikacijama u vremenskom okviru za korekciju. CABG se retko izvodi i njena korist nije sigurna kod bolesnika sa neuspehom PCI, koronarnom okluzijom koja nije pogodna za PCI i u prisustvu refraktornih simptoma nakon PCI, s obzirom da će u većini ovih slučajeva vreme za sprovođenje hirurške reperfuzije biti dugo, a rizici u vezi sa hirurškom intervencijom su najviši u ovakvim okolnostima.

3.5.5.1. Obustavljanje inhibitora adenozin difosfata zbog hirurške intervencije

Rizik od krvarenja u vezi sa hirurškom intervencijom mora se izbalansirati sa rizikom od ponovnih ishemijskih događaja koji su u vezi sa prekidom terapije, imajući u vidu prirodu operacije, rizik za ishemiju i težinu koronarne bolesti, vremenski period od akutnog događaja, vreme od PCI i rizik od tromboze stenta. Klopidogrel je povezan sa povišenim rizikom od krvarenja ukoliko je prekinut kraće od 5 dana pre operacije. Prasugrel je takođe povezan sa značajnim povećanjem rizika za pojavu krvarenja.¹⁰⁹ Što se tiče tikagrelora, rezultati iz PLATO studije¹¹⁰ sugerišu da tikagrelor prekinut 3–5 dana pre CABG dovodi do slične pojave velikih krvarenja i transfuzija u toku CABG, kao i klopidogrel. Iako incidence nefatalnog infarkta miokarda i šloga nisu bile značajno razli-

čite u ovoj kohorti, mortalitet je bio prepolovljen u tikagrelor grupi. Kod stabilnih bolesnika razumno je prekinuti klopidogrel najmanje 5 dana pre operacije, a prasugrel prekinuti 7 dana pre operacije. Na osnovu dobijenih podataka iz PLATO studije, tikagrelor se može prekinuti 3–5 dana pre operacije.

Da li treba ponovo započeti terapiju ADP anatagonistima nakon CABG operacije, nije ispitivano ni u jednoj posebnoj studiji i optimalno vreme ponovnog započinjanja terapije ostaje nejasno. Međutim, s obzirom na smanjenje primarnog cilja i mortaliteta sa tikagrelorom u PLATO studiji i održavanje povišenog rizika za pojavu ishemijskih događaja kod bolesnika nakon CABG, razumno je ponovno uvođenje DATP što pre ako se smatra bezbednim u odnosu na rizik od krvarenja. Kod vrlo rizičnih bolesnika kod kojih prekid antitrombocitne terapije pre operacije izgleda nosi visok rizik (npr. prve nedelje nakon implantacije stenta), sugerise se njihovo preoperativno prebacivanje na kratkodelujući i reverzibilni antitrombocitni lek, npr. blokator GP IIb/IIIa receptora tirofiban ili eptifibatid,¹⁸² ali nema kliničkih dokaza da podrže ovaj pristup baziran isključivo na farmakokinetičkim i farmakodinamskim studijama. U budućnosti bi upotreba kangrelora, i.v. reverzibilnog antagoniste ADP receptora, mogla omogućiti održavanje inhibicije trombocita do same operacije kod bolesnika kod kojih je prekinuta oralna antitrombocitna terapija.

3.6. Bolesnici kod kojih nije sprovedena reperfuzija

3.5.6.1. Primena antitrombocitnih lekova

Kod bolesnika koji su se javili u okviru 12 sati od početka simptoma i kod kojih nije primenjena reperfuziona terapija, ili kod bolesnika koji su se javili nakon 12 sati, aspirin, klopidogrel i antitrombinski preparat (UFH, enoksaparin ili fondaparinux) treba dati što je pre moguće (videti odeljak 3.4.6).^{1,156,184} U studiji OASIS-6 fondaparinux se pokazao boljim u odnosu na UFH u podgrupi od 1641 ovakvih bolesnika i mogao bi biti antitrombinski lek izbora za ovu indikaciju.¹⁸⁵ Ukoliko je potrebna PCI kod bolesnika koji primaju fondaparinux, i.v. UFH treba dati za vreme intervencije, u istim dozama kao i kod primarne PCI da bi se minimalizovao rizik od tromboze katetera.¹⁸⁶ Preporučene doze date su u tabeli 16. Nijedan od oralnih preparata nije bio ispitivan u ovoj posebnoj grupi bolesnika, ali u studiji Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE)¹⁸⁷ kod bolesnika sa AKS korist klopidogrela u poređenju sa placebom je jasna, nevezano za način revaskularizacije. Tikagrelor je bio superiorniji u odnosu na klopidogrel kod bolesnika sa AKS koji su randomizovani za rani neinvazivni pristup, a sličan trend je bio i kod onih koji nisu revaskularizovani u toku hospitalizacije.¹⁸⁸

3.5.6.2. Invazivna evaluacija i revaskularizacija

Bolesnici ponekad potraže medicinsku pomoć isuviše kasno i/ili ne dobijaju reperfuzionu terapiju ili su podvrgnuti neuspešnoj reperfuzionoj terapiji. Sugerisano je da postizanje prohodnosti koronarne arterije u svakoj od ovih situacija može i dalje imati koristan efekat sprečavanjem lošeg remodelovanja LK, poboljšanjem funk-

cije LK, povećanjem električne stabilnosti i indukcijom kolateralnih krvnih sudova prema drugom koronarnom koritu u cilju zaštite od budućih neželjenih događaja (hipoteza „otvorene arterije“). Nekoliko studija je evaluiralo ovu hipotezu, od kojih je najveća do sada bila studija OAT (vidi gore)⁶² u kojoj 20% bolesnika je primilo fibrinolitiknu terapiju u inicijalnom događaju. PCI nije smanjila pojavu smrtnog ishoda, reinfarkta ili srčane insuficijencije u poređenju sa samo medikamentnom terapijom. Takođe, postojao je i trend ka povećanoj pojavi reinfarkta u toku 4-godišnjeg praćenja u grupi lečenoj invazivnom terapijom u poređenju sa grupom lečenom medikamentnom terapijom. Metaanaliza svih studija u vezi sa ovakvom situacijom pokazala je slične rezultate.⁶³ Ove studije su pokazale da kasna PCI okludirane infarktne arterije nakon infarkta miokarda kod stabilnih bolesnika nema veću korist u poređenju sa optimalnom medikamentnom terapijom. Stoga kod bolesnika koji se javio nekoliko dana nakon akutnog događaja sa „završenim“ infarktom miokarda, kada je okludirana infarktne arterije, revaskularizacija se može razmatrati samo kod onih sa rekurentnom anginom ili dokumentovanom ishemijskom miokarda i kada je neinvazivnim testovima dokazana vijabilnost na velikoj teritoriji miokarda.⁴

Posebne podgrupe bolesnika

Nekoliko podgrupa bolesnika zaslužuje posebno razmatranje (Tabela 17).

Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Bolesnici oba pola moraju biti isto lečeni	I	C	-
Visoka sumnja na infarkt mora postojati kod žena, dijabetičara i starijih bolesnika sa atipičnim simptomima	I	B	189
Posebna pažnja mora se posvetiti adekvatnom doziranju antitrombocitnih lekova kod starih bolesnika i bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom	I	B	190

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

- U odnosu na muškarce, žene imaju tendenciju da se javljaju kasnije i mogu imati nešto češće atipične simptome.¹⁹¹ Infarkt miokarda još uvek ostaje vodeći uzrok smrtnog ishoda kod žena i stoga je važno da se održava visok stepen sumnje na postojanje infarkta miokarda kod žena sa mogućim simptomima ishemijske. Dodatno, nekoliko opservacionih studija pokazalo je da postoji manja tendencija da se žene podvrgnu intervencijama u odnosu na muškarce i da one ređe dobijaju reperfuzionu terapiju.¹⁹² Takođe, ovaj nalaz ne može biti objašnjen razlikom u godinama, tj. žene doživljavaju infarkt miokarda u kasnijim godinama od muškaraca.^{193,194} Kada se kod žena primeni efikasna reperfuziona terapija kao što je primarna PCI, isti je rizik od smrtnog ishoda kao i kod muškaraca.¹⁹⁵ Stoga je ključalno da se

obezbedi efektivna reperfuziona terapija ženama kao i muškarcima. Žene generalno imaju nižu telesnu težinu i više su sklone pojavi krvarenja, i zbog toga primena antitrombocitne terapije i njeno doziranje zahteva pažljivo praćenje rizika za pojavu krvarenja.

- Stariji bolesnici se često prezentuju sa atipičnim ili blagim simptomima koji mogu dovesti do kašnjenja ili propuštanja dijagnoze infarkta miokarda (IM).¹⁸⁹ Stariji imaju posebno visok rizik za pojavu krvarenja i drugih komplikacija zbog primene terapije u akutnoj fazi zato što se rizik za pojavu krvarenja povećava sa godinama, zato što bubrežna funkcija ima tendenciju smanjivanja i zato što je prevalenca komorbiditeta visoka. Dodatno, opservacione studije su ukazale na često predoziranje antitrombocitnom terapijom.¹⁹⁰ Stoga je ključno da postoji visok stepen sumnje na infarkt miokarda kod starijih osoba koji se prezentuju sa atipičnim tegobama i da se poklanja posebna pažnja adekvatno doziranju antitrombocitnoj terapiji, posebno u odnosu na bubrežnu funkciju.
- Bubrežna disfunkcija je prisutna kod oko 30-40 % bolesnika sa AKS i povezana je sa lošijom prognozom i povećanim rizikom za pojavu krvarenja.¹⁹⁶ Odluka o primeni reperfuzione terapije kod bolesnika sa STEMI donosi se pre nego što je dostupna bilo kakva procena bubrežne funkcije, ali je važno da se proceni jačina glomerulske filtracije što je pre moguće nakon prijema. Bolesnici sa AKS i hroničnom bubrežnom bolesti često su predozirani antitrombocitnim lekovima, što dovodi do povećanog rizika za pojavu krvarenja.¹⁹⁰ U studiji PLATO korist od primene tikagrelora je bila prisutna ili povećana kod bolesnika sa bubrežnom disfunkcijom: GFR<60 ml/min.¹⁹⁷ Kod bolesnika sa poznatim ili početnim smanjenjem bubrežne funkcije treba se suzdržavati od primene ne-

kih antitrombocitnih lekova ili se njihova doza mora adekvatno redukovati (Tabela 18). Obezbeđivanje optimalne hidratacije za vreme i nakon primarne PCI i ograničavanje doze kontrastnog sredstva je neophodno da bi se minimalizovao rizik za pojavu kontrastne nefropatije.

- Bolesnici sa dijabetesom imaju visok rizik od smrtnog ishoda i pojave komplikacija, ali izbor antitrombocitne i reperfuzione terapije je isti kao i kod bolesnika koji nemaju dijabetes. Korist potentnih oralnih inhibitora receptora P2Y₁₂ (prasugrel ili tikagrelor) vs. klopidogrel je ista ili naglašenija kod bolesnika sa dijabetesom.^{198, 199}

3.6. Lečenje hiperglikemije u akutnoj fazi akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Hiperglikemija pri prijemu je uobičajna kod bolesnika sa AKS i snažan je prediktor mortaliteta i intrahospitalnih komplikacija. Povećana koncentracija glukoze je povezana sa lošom prognozom kod dijabetičara i nedijabetičara. Ipak, povećana koncentracija glukoze može takođe da bude znak dugoročno poremećenog metabolizma glukoze, zbog nedijagnostikovanog dijabetesa ili neadekvatne tolerancije na glukozu.²⁰⁰ Ranije je bilo pokazano da su kod STEMI bolesnika bez podataka o dijabetesu hiperglikemija i povišen hemoglobin A1c (HgbA1c) bili povezani sa lošom prognozom putem različitih mehanizama, pri čemu je hiperglikemija, naročito bila prediktor kratkoročne prognoze u kombinaciji sa većim infarktom, dok je HgbA1c bio povezan sa uticajem na dugoročni ishod preko većeg inicijalnog rizika.²⁰¹

Iako korekcija hiperglikemije insulinom može da bude korisna, kliničke studije koje su ispitivale metaboličke in-

Tabela 18. Incijalno doziranje antitrombocitnih lekova kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti (procenjeni klirens kreatinina <60 ml/min)

	Preporuke
Aspirin	Nema korekcije doze
Klopidogrel	Nema korekcije doze
Prasugrel	Nema korekcije doze. Nema iskustva u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji/dijalizi
Tikagrelor	Nema korekcije doze. Nema iskustva u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji/dijalizi
Enoksaparin	Nema korekcije bolus doze. Nakon trombolize kod bolesnika sa klirensom kreatinina <30ml/min s.c. doze se daju jednom, svaka 24h
Nefrakcionisani heparin	Nema korekcije bolus doze
Fondaparinux	Nema korekcije doze. Nema iskustva kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom ili na dijalizi
Bivalirudin	<ul style="list-style-type: none"> • Kod bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (GFR 30-59ml/min) treba dati nižu inicijalnu brzinu infuzije 1.4mg/kg/h. Bolus doza ne treba da se menja. • Kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR<30ml/min) i kod dijalizno zavisnih bolesnika bivalirudin je kontraindikovano
Abciximab	Nema posebnih preporuka. Pažljiva analiza rizika za pojavu krvarenja.
Eptifibatid	<ul style="list-style-type: none"> • Kod bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (GFR ≥30 do 50ml/min) treba dati i.v.bolus 180µg nakon čega se daje infuzija u dozi od 1.0 µg/kg/min dok traje terapija • Kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR<30 ml/min) eptifibatid je kontraindikovano
Tirofiban	Kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR <30 ml/min) doza infuzije treba da se smanji za 50%.

Tabela 19. Lečenje hiperglikemije u infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Merenje glikemije je indikovano pri inicijalnoj evaluaciji svih bolesnika i treba da se ponovi kod bolesnika sa poznatim dijabetesom ili hiperglikemijom	I	C	-
Mora se odrediti plan za optimalnu vanbolničku kontrolu glikemije i sekundarnu prevenciju kod bolesnika sa dijabetesom pre otpusta	I	C	-
Ciljevi kontrole glikemije u akutnoj fazi treba da budu održavanje glikemija <11.0mmol/l (200mg/dl) uz sprečavanje pada glikemije <5mmol/L (<90ng/dl). Kod nekih bolesnika ovo može zahtevati doziranu primenu insulinske pumpe sa praćenjem glikemije uz izbegavanje hipoglikemija	IIa	B	202,204,207
Merenje glikemije našte i HgbA1c u nekim slučajevima, test tolerancije glukoze nakon otpusta treba razmotriti kod bolesnika sa hiperglikemijom, a bez anamneze o dijabetesu	IIa	B	208
Rutnska primena infuzije glukoze-insulin-kalijum nije indikovana	III	A	118,203

HgbA1c = hemoglobin A1c

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

tervencije kod bolesnika sa STEMI dale su konfliktne rezultate.²⁰² Korist krute kontrole glikemije primenom i.v. insulina naročito je pokazana u studiji Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), ali nije bila potvrđena u narednoj DIGAMI-2 studiji. U kombinovanoj analizi dve velike randomizovane studije nađeno je da infuzija glukoza-insulin-kalijum nema značajja i potencijalno je opasna.²⁰³ Kod životno ugroženih bolesnika dodatno postoji visok rizik za pojavu neželjenih događaja povezanih sa hipoglikemijom kada se koristi intenzivirana insulinska terapija.²⁰⁴ Nedostaje definitivni odgovor u vezi sa kontrolom glikemije kod bolesnika sa STEMI, uključujući prag za lečenje i ciljne vrednosti glikemije i shodno tome strategija „striktna, ali ne previše striktna“ kontrola glikemije u STEMI-ju izgleda da je najpraktičniji pristup. U akutnoj fazi razumno je da se leči hiperglikemija (tj. održavanje koncentracije glukoze u krvi ≤ 11.0 mmol/L), ali apsolutno izbegavati hipoglikemiju.^{205,206} Ovo može zahtevati dozno prilagođenu insulinsku infuziju sa praćenjem glikemije kod nekih bolesnika.

S obzirom na učestalost neprepoznatog dijabetesa i poremećenog metabolizma glukoze kod bolesnika sa STEMI, razumno je da se meri HgbA1c i glukoza našte kod svih bolesnika sa poznatim dijabetesom kod kojih je registrovana hiperglikemija u akutnoj fazi (*Tabela 19*). Ukoliko postoji sumnja, može biti potreban oralni test tolerancije glukoze nakon otpusta. Ovo po mogućstvu treba izmeriti 4 dana nakon akutne faze. Nije sigurno koja je najbolja terapijska strategija za konkretno snižavanje povišenog mortaliteta u vezi sa HgbA1c, pored strategija sekundarne prevencije (antitrombocitna terapija, agresivna kontrola lipidemije, kontrola krvnog pritiska, promena načina života i kardiološka rehabilitacija), a koju treba primenjivati kod svih preživelih bolesnika nakon akutne faze infarkta. Da li će rezultati intenzivnije rane terapije hiperglikemije sa oralnim agensima obezbediti kardiovaskularnu zaštitu nije poznato i zahteva dalje ispitivanje.²⁰⁷

4. Lečenje tokom hospitalizacije i terapija pri otpustu

4.1. Logistika nege u koronarnoj jedinici i monitoring

4.1.1 Lečenje u koronarnoj jedinici

Nakon reperfuzione terapije bolesnike sa STEMI treba primiti u intenzivnu kardiološku ili koronarnu jedinicu (*Tabela 20*) ili ekvivalentnu jedinicu sa monitoringom. Koronarna jedinica je jedinica intenzivne nege, namenjena (dizajnirana) pružanju stručne nege bolesnicima sa kardiovaskularnim bolestima koje zahtevaju stalno praćenje. Osoblje treba da bude detaljno upoznato sa lečenjem AKS, aritmija, srčane insuficijencije, mehaničkom cirkulatornom potporom, i kompleksnim invazivnim i neinvazivnim monitoringom (arterijski pritisak i pritisak u plućnoj arteriji), monitoringom respiracija (kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima i bifazni pozitivni pritisak u disajnim putevima), respiratornom potporom, kao i sa tehnikama hlađenja. Jedinica treba da zbrinjava bolesnike sa ozbiljnim bubrežnim i plućnim bolestima. Poželjna organizacija, struktura i kriterijumi koronarne jedinice opisani su u odgovarajućem dokumentu Evropskog udruženja kardiologa.²⁰⁹

4.1.2. Monitoring

Kod svih bolesnika sa STEMI treba nastaviti EKG monitoring aritmija i promena ST segmenta najmanje 24h od pojave simptoma. Kasniji (dalji, dodatni) monitoring aritmija zavisi od prepoznatog rizika i dostupne opreme. Kada bolesnik napusti koronarnu jedinicu, monitoring se može nastaviti telemetrijski.

4.1.3. Mobilizacija

Bolesnici sa značajnim oštećenjem LK treba da budu u postelji do prve procene ekstenzivnosti infarkta i registrovanja rane srčane slabosti i aritmija. U nekomplikovanim slučajevima bolesnik obično može da sedi van postelje prvog dana, da koristi toalet, da se stara o ličnim potrebama i samostalno hrani. Pokretanje često

Tabela 20. Logistika tokom hospitalizacije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo dokaza ^b	Referenca ^c
Sve bolnice koje zbrinjavaju bolesnike sa STEMI treba da imaju koronarnu jedinicu opremljenu za sve aspekte nege bolesnika sa STEMI, uključujući i lečenje ishemije, teške srčane slabosti, aritmija i čestih komorbiditeta.	I	C	-
Dužina boravka u koronarnoj jedinici			
Bolesnike lečene nekomplikovanom upešnom reperfuzijom treba zadržati u koronarnoj jedinici najmanje 24h, nakon čega se mogu premestiti u poluintenzivnu negu sa monitoringom u postelji narednih 24–48h.	I	C	-
Prevod u nadležnu bolnicu bez PCI			
Rani prevod (istog dana) može se razmotriti za određene nisko-rizične bolesnike nakon uspešne primarne PCI bez registrovanih aritmija	IIb	C	-
Otpust iz bolnice			
Rani otpust (nakon 72h) je opravdan za određene niskorizične bolesnike ako su obezbeđeni rana rehabilitacija i adekvatno praćenje.	IIb	B	212,215,216

PCI = perkutana koronarna intervencija; STEMI = infarkt miokarda sa ST elevacijom

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

može započeti rano (posebno kod bolesnika koji su lečeni radikalnim pristupom). Bolesnici koji su imali komplikacije treba da ostanu u krevetu duže, uz nastavak fizičke aktivnosti u zavisnosti od simptoma i ekstenzivnosti oštećenja miokarda.

4.1.4 Trajanje hospitalizacije (Dužina boravka)

Optimalnu dužinu boravka u koronarnoj jedinici treba odrediti individualno, uzimajući u obzir bolesnikov medicinski i socijalni status, kao i prethodno zdravstveno stanje. Tokom godina došlo je do progresivnog skraćivanja dužine hospitalizacije nakon infarkta miokarda – posebno nakon uspešne primarne revaskularizacije – bez povećanja naknadnog mortaliteta, što sugeriše da raniji otpust nije povezan sa kasnim mortalitetom.^{210,211} Štaviše, studija PAMI-II (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction II) pokazala je da niskorizični bolesnici nakon uspešne primarne PCI mogu biti otpušteni trećeg dana bez neinvazivnog testiranja.²¹² Rani otpust niskorizičnih bolesnika (unutar 72 sata) generalno je izvodljiv i bezbedan za bolesnike sa STEMI bez komplikacija i uspešnom primarnom PCI.²¹¹⁻²¹³ Za identifikovanje ovih nisko-rizičnih bolesnika mogu pomoći šeme kao što su PAMI-II kriterijumi ili indeks *Zwolle primary PCI*.^{212,213} Prema PAMI-II kriterijumima niskorizični su bolesnici mlađi od 70 godina, sa ejakcionom frakcijom leve komore >45%, sa jednosudovnom ili dvosudovnom bolešću, uspešnom PCI i bez perzistentnih aritmija. Ipak, kratka dužina hospitalizacije ograničava vreme za odgovarajuću edukaciju bolesnika i pripremu za sekundarnu prevenciju. Stoga ovim bolesnicima treba ponuditi rano nakon otpusta pregled kardiologa ili lekara opšte prakse i mogućnost rehabilitacije, hospitalno ili ambulantno.

Aktuelna praksa takođe podrazumeva i prevod u regionalnu bolnicu nakon uspešne primarne PCI. Za bolesnike sa malim rizikom (bolesnici koji su asimptomatski bez aritmija, hemodinamski stabilni, koji ne zahtevaju vazoaktivnu i mehaničku podršku i kojima nije predviđena dodatna revaskularizacija) rani prevod (istog dana) je bezbedan i izvodljiv pod adekvatnim monitoringom i supervizijom.²¹⁴

4.2. Procena rizika i imidžing

4.2.1. Indikacije i vreme (Tabela 21)

Nakon reperfuzije važno je identifikovati bolesnike sa visokim rizikom za nastanak novih događaja kao što u reinfarkt ili smrtni ishod, u cilju sprečavanja ovih događaja. S obzirom da se rizik od nastanka ovih događaja vremenom smanjuje, indikovana je rana procena rizika. Pre otpusta treba proceniti veličinu infarkta i funkcije LK u miru, obično ehokardiografski. Pravo vreme sprovođenja daljih ispitivanja zavisice od lokalnih kapaciteta i da li su angiografija i PCI sprovedene uspešno. Povećanjem broja primarnim PCI, procena rizika za ishemiju pre otpusta je postala manje važna, jer se pretpostavlja da je lečena i stabilizovana infarktna lezija koronarne arterije, a da je procenjeno postojanje ili odsustvo značajnih lezija na drugim arterijama. Napravljeno je nekoliko skrova rizika, baziranih na osnovu parametara koji se lako identifikuju u akutnoj fazi pre reperfuzije.²¹⁷⁻²¹⁹ Klinički indikatori visokog rizika u akutnoj fazi su starije životno doba, visoka frekvencija, hipotenzija, Killip klasa >1, infarkt prednjeg zida, prethodni infarkt, povišen ulazni kreatinin i prethodna srčana insuficijencija. Maligne aritmije, perzistentni bol u grudima i rana angina pri minimalnom naporu, takođe su povezane sa lošim ishodom.

Ako uprkos urađenoj angiografiji u akutnoj fazi, postoji zabrinutost za nastanak indukovane ishemije ambulantno se izvodi test fizičkim opterećenjem ili stres-imidžing test (scintigrafski, ehokardiografski ili magnetnom rezonancom) u periodu 4–6 nedelja (Tabela 9). S obzirom na dostupnost i nisku cenu, EKG test opterećenja se često koristi. Međutim, njegova tačnost je kod bolesnika sa prethodnim infarktomiokarda ograničena. Stres imidžing testovi su tačniji i omogućavaju lociranje ishemije. Najvalidniji testovi su scintigrafija i stres ehokardiografija. Nakon infarkta miokarda, detekcija rezidualne ishemije predstavlja izazov, s obzirom na postojeće abnormalnosti pokretljivosti zidova. CT angiografija je senzitivna tehnika za detekciju koronarnih lezija, ali kao anatomske test ne procenjuje ishemiju, što je esencijalno za odluku o terapiji. Ako je glavna brigaa aritmija, dodatno elektrofiziološko

Tabela 21. Sažetak indikacija za imidžing i stres-testiranje

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Referenca ^c
Pri prijemu			
U akutnoj fazi, kada je dijagnoza nesigurna, hitna ehokardiografija može biti korisna. Međutim, ako je nekonkluzivna ili nedostupna uz perzistentnu sumnju, hitnu angiografiju treba razmotriti	I	C	-
Nakon akutne faze			
Svi bolesnici treba da imaju ehokardiografiju za procenu veličine infarkta i funkciju LK u miru.	I	B	220,221
Ako ehokardiografija nije izvodljiva, NMR može biti alternativa	IIb	C	-
Za bolesnike sa višesudovnom bolešću ili kod kojih se razmatra revaskularizacija drugih krvnih sudova, stres testiranje ili imidžing (npr. korišćenje stres miokardne perfuzione scintigrafije, stres ehokardiografije, pozitron emisione tomografije ili NMR) indikovani su za ishemiju i vijabilnost	I	A	4,220,222
CT angiografija nema ulogu u rutinskom lečenju bolesnika sa STEMI	III	C	-

Ehokardiografija = transtorakalna ehokardiografija, ili transezofagealna ako je potrebno:

LK = leva komora; NMR=nuklearna magnetna rezonanca; STEMI=infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

^aKlasa preporuka, ^b Nivo dokaza, ^c Reference

testiranje može biti potrebno pre otpusta, a ponavljana procena ejskacione frakcije leve komore nakon otpusta može biti važna za izbor kandidata za implantaciju kardioverter defibrilatora kao primarna prevencija (videti dole).

Svim bolesnicima treba uraditi markere metaboličkog rizika pri prijemu, uključujući ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceride natašte i glikemiju, kao i renalnu funkciju. S obzirom da se vrednosti LDL smanjuju prvih dana nakon infarkta miokarda, najbolje je meriti što pre po prijemu.

4.3. Procena vijabilnosti miokarda

Disfunkcija LK nakon akutnog infarkta miokarda može nastati zbog nekroze, ošamućenog vijabilnog miokarda u infarktnoj zoni, hibernisanog vijabilnog miokarda, ili kombinacijom sva tri. Jednostavni ošamućeni miokard se oporavlja u periodu od dve nedelje od akutnog ishemijskog insulta ako ishemija ne perzistira, a ako perzistira, onda rekurentni ošamućeni miokard postaje hibernisani i zahteva revaskularizaciju u cilju oporavka funkcije. Ovaj koncept je od najvećeg značaja za bolesnike sa teško oštećenom funkcijom LK nakon infarkta, kada se razmatra potreba za revaskularizacijom u cilju poboljšanja funkcije (npr. nakon uspešne fibrinolize).

Mnogobrojne imidžing tehnike, uključujući PET, SPECT i dobutaminsku stres-ehokardiografiju, detaljno su razmatrane u proceni vijabilnosti i predikcije kliničkog ishoda nakon revaskularizacije miokarda. Generalno, nuklearne imidžing tehnike imaju visoku senzitivnost, dok tehnike za procenu kontraktilne rezerve imaju nešto nižu senzitivnost, ali veću specifičnost. NMR ima visoku dijagnostičku tačnost za procenu transmuralne ekstenzivnosti ožiljka miokarda, ali mogućnost detektovanja vijabilnosti i predikcije oporavka kontraktilnosti nije superiorna u odnosu na ostale imidžing tehnike.²²³ Razlike u izvođenju različitih imidžing tehnika su male, a iskustvo i dostupnost obično određuju tehniku koja se koristi. Aktuelni dokazi su uglav-

nom bazirani na opservacionim studijama ili metaanalizama, uzusev dve randomizovane kliničke studije koje se odnose na PET.²²² Bolesnici sa značajnom disfunkcijom vijabilnog miokarda verovatno imaju benefit od revaskularizacije miokarda i mogu pokazati poboljšanje u regionalnoj i globalnoj kontraktilnoj funkciji, simptomima, fizičkoj kondiciji i dugoročnoj prognozi.²²⁰

4.4. Dugoročna terapija STEMI

Ishemijska bolest srca je hronično stanje i bolesnici koji su se oporavili nakon STEMI imaju visoki rizik za nove događaje i prevremenu smrt. U stvari, u dugoročnom praćenju kohorti, većina bolesnika sa STEMI umire po otpustu nakon prvog događaja.¹⁴ Nekoliko na dokazima zasnovanih intervencija može poboljšati prognozu. Iako su za dugoročno lečenje ove velike grupe bolesnika odgovorni lekari opšte prakse, velika je šansa da se ove intervencije implementiraju ako se započnu tokom hospitalizacije. Zatim, bolesnicima pre otpusta treba objasniti i predložiti promene životnog stila. Međutim, životne navike se ne manjaju lako, a implementacija i praćenje ovih promena se dugotrajno sprovode. U tom smislu, bliska saradnja između kardiologa i lekara primarne zdravstvene zaštite je vrlo važna. Uz sve kraću dužinu hospitalizacije bolesnika sa STEMI, više nema jasne razlike između akutne i hronične terapije STEMI. Ovo poglavlje je sažetak promena životnog stila i terapije lekovima koje treba razmotriti i primeniti pre otpusta (Tabela 22).

4.4.1. Promena životnog stila i kontrola faktora rizika

Ključne promene životnog stila uključuju prestanak pušenja i strogu kontrolu krvnog pritiska, savet za dijetu i kontrolu telesne mase, i podsticaj fizičke aktivnosti. Detaljne preporuke su dostupne u preporukama za prevenciju EUK.²²⁴ Iako su za dugoročno lečenje ove velike grupe bolesnika odgovorni lekari opšte prakse, velika je šansa da se ove intervencije implementiraju ako se za-

počnu tokom hospitalizacije. Zatim, bolesniku koji je ključni igrač, pre otpusta treba objasniti i predložiti benefite i značaj promena životnog stila. Međutim, životne navike se ne manjaju lako, a implementacija i praćenje ovih promena se dugotrajno sprovode. U tom smislu je vrlo važna bliska saradnja kardiologa i lekara opšte prakse, medicinskih sestra na rehabilitaciji, farmaceuta, dijetetičara, fizioterapeuta.

4.4.1.1. Prestanak pušenja

Bolesnici sa AKS koji puše imaju dva puta veću šansu da imaju STEMI u poređenju sa nepušačima, što ukazuje na jaki protrombotski efekat pušenja. Opservacione studije pokazuju da bolesnici koji prestanu da puše redukuju mortalitet u narednim godinama u poređenju sa onima koji nastave da puše. Prestanak pušenja je potencijalno najefikasnija mera sekundarne prevencije²²⁵ i dosta truda treba posvetiti tome. Bolesnici ne puše u akutnoj fazi STEMI i period oporavka je idealan za zdravstvene radnike da pomognu pušačima u ostavljanju pušenja. Međutim, nastavak pušenja je uobičajan nakon otpusta, i stalna podrška i saveti su potrebni tokom rehabilitacije. Zamena nikotina, bupropion i antidepresivi mogu pomoći. Nikotinski flasteri su se pokazali bezbednim u bolesnika sa AKS.²²⁶ Randomizovana studija je takođe pokazala efektivnost programa koje vode medicinske sestre.²²⁷ Svaka bolnica treba da usvoji protokol prestanka pušenja.

4.4.1.2. Dijeta i kontrola telesne mase

Aktuelne preporuke za prevenciju preporučuju:²²⁴ (I) konzumiranje raznovrsne hrane; (II) prilagođavanje unosa kalorija u cilju sprečavanja gojaznosti; (III) veći unos voća i povrća, uz žitarice celog zrna i hleb, ribu (posebno masne sorte), nemasno meso i mlečne proizvode niske masnoće; (IV) zamena zasićenih i trans-masti nezasićenim mastima iz povrća i plodova mora, i redukcija ukupnih masti (od kojih manje od jedne trećine treba biti zasićena) na <30% ukupnog unosa kalorija, i (V) redukcija unosa soli ako je povišen krvni pritisak. Mnogo obrađene i pripremljene hrane je bogato solju i mastima sumnjivog kvaliteta. Nema dokaza za upotrebu antioksidanasa, dijetete sa niskom glikemijom ili terapiju snižavanja homocisteina nakon STEMI.

Gojaznost je rastući problem u bolesnika sa STEMI. Aktuelne ESC preporuke definišu indeks telesne mase (BMI) <25 kg/m² kao optimalan, a preporučuju smanjenje telesne mase kada je BMI 30 kg/m² ili veći, i kada je obim struka >102 cm u muškaraca ili >88 cm u žena, jer gubitak telesne mase može smanjiti mnoge faktore rizika vezane za gojaznost. Međutim, nije ustanovljeno da redukcija telesne mase smanjuje mortalitet per se.

4.4.1.3. Fizička aktivnost

Terapija vežbanjem se dugo koristi u cilju rehabilitacije nakon STEMI i dobro je utvrđen benefit dobijen regularnom fizičkom aktivnošću kod bolesnika sa stabilnom IBS. To može smanjiti anksioznost vezanu za životnougrožavajuću bolest i poboljšati bolesnikovo samopouzdanje. Četiri mehanizma se smatraju važnim medijatorima u smanjenju učestalosti kardioloških događaja: (I) poboljšanje endotelne funkcije; (II) smanjena progresija koronarnih

lezija; (III) smanjen trombogeni rizik i (IV) poboljšane kolaterale. U velikoj meta-analizi, fizičko vežbanje kao deo rehabilitacionih programa bilo je povezano sa smanjenjem mortaliteta od srčanih bolesti za 26% u bolesnika sa IBS.²²⁸ Treba uzeti u obzir da osim uticaja na mortalitet, rehabilitacija vežbanjem može imati i druge korisne efekte. Takođe kondicija, kardiorespiratorni fitness i percepcija blagostanja dovode do poboljšanja, barem tokom perioda treniranja, čak i kod starijih bolesnika. Preporučuje se 30 minuta aerobnog vežbanja umerenog intenziteta najmanje pet puta nedeljno.²²⁴ Svaki nivo povećanja maksimalne kondicije povezan je sa redukcijom svukupnog mortaliteta za 8–14 %.

4.4.1.4. Kontrola krvnog pritiska

U hipertenzivnih bolesnika sa STEMI, krvni pritisak treba dobro kontrolisati. Podaci iz retrospektivne analize PROVE IT-TIMI 22 (the PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) studije sugerišu da, nakon AKS, ciljani sistolni krvni pritisak treba da bude <140 mmHg, ali ne <110 mmHg.²³⁰ Farmakoterapija (beta-blokatori, ACE inhibitori ili antagonisti At-1 receptora) preporučeni nakon STEMI uz modifikacije životnog stila (smanjen unos soli, povećana fizička aktivnost i gubitak telesne mase), obično pomaže u postizanju ovih ciljeva. Dodatna farmakološka terapija može biti potrebna.

4.4.1.5. Uticaj na psihosocijalne faktore

Postoje dokazi da je redukcija stresa korisna u ovom slučaju: u studiji sa 362 bolesnika, ne starijih od 75 godina, sa akutnim infarktom miokarda, PCI ili CABG u poslednjih 21 meseci koji su randomizovani da budu tradicionalno lečeni ili da budu tradicionalno lečeni uz kognitivnu bihevioralnu terapiju fokusiranu na redukciju stresa. Tokom prosečnog perioda praćenja od 94 meseca, grupa sa intervencijom je imala 41 % manju stopu fatalnih i nefatalnih rekurentnih kardiovaskularnih događaja (45 % ređi akutni infarkt miokarda) i nesignifikantno za 28 % niži sveukupni mortalitet u odnosu na kontrolnu grupu nakon podešavanja drugih varijabli koje utiču na ishod. Takođe je postojao jaki dozni odgovor između stope prisustvovanja grupnim sesijama i stope ishoda.²³¹

4.4.1.6. Rehabilitacioni program zasnovan na vežbanju

Rehabilitacioni program zasnovan na vežbanju pokazao se efikasnim u smanjenju ukupnog mortaliteta i rizika od reinfarkta, kao i u smanjenju faktora rizika, poboljšanju kondicije i kvaliteta života nakon infarkta miokarda.^{232,233} Ipak, ove prednosti su ustanovljene u periodu koji je prethodio modernom lečenju STEMI, a nedavna britanska randomizovana studija nije pokazala benefite rehabilitacionog programa na kliničke ishode ili kvalitet života.²³⁴

U drugoj, većoj, randomizovanoj studiji, dugotrajna multifaktorijalna, edukativna i bihevioralna intervencija se pokazala kao izvodljiva i održiva nakon infarkta miokarda, a smanjila je neke kliničke događaje (posebno reinfarkt) i sveukupni kardiovaskularni rizik.²³⁵ Dodatni benefit programa rehabilitacije treba da omogući odgovarajuću

titraciju i monitoring ključne, na dokazima zasnovane terapije nakon STEMI. U današnje vreme, bolesnicima sa nekomplikovanim tokom, može se ponuditi ambulantna rehabilitacija sa sličnom efikasnošću kao u centralizovanim kardiološkim rehabilitacijama.²³⁶

4.4.1.7. Nastavak aktivnosti

Nema generalizovanih preporuka o odlaganju dnevnih aktivnosti. Odluke treba da budu individualne, zavisno od funkcije leve komore, potpunosti revaskularizacije i kontrole ritma. Produženo bolovanje je obično negativno, pa treba podstaći laku do umerenu fizičku aktivnost nakon otpusta. Seksualna aktivnost se može nastaviti rano ako je prilagođena fizičkim mogućnostima. Treba izbegavati duge letove 4-6 nedelja ako postoji rezidualna ishemija ili disfunkcija leve komore.

4.4.2. Antitrombocitna terapija

4.4.2.1. Aspirin

Obzirom na utvrđeni benefit u sekundarnoj prevenciji,²³⁷ aspirin treba koristiti trajno u svih bolesnika sa STEMI. O dozi aspirina se raspravlja. Kada se porede niske doze (75–100 mg dnevno) ili relativno visoke doze od 300–325 mg dnevno, prvih nekoliko dana lečenja, velika randomizovana studija CURRENT/OASIS 7 (*Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events—Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes*) nije pokazala razliku u teškim kliničkim ishodima.¹¹⁵ Međutim, bilo je manje gastro-intestinalnih krvarenja pri primeni manjih doza. Generalno, dugotrajno se koriste niske doze (70–100 mg). Podaci o agregaciji trombocita ukazuju da brz obrt trombocita kod dijabetičara može zahtevati veće doze ili češće doziranje aspirina za postizanje inhibicije trombocita,^{238,239} ali nema dokaza za kliničku korist ovakve strategije. Bolesnici sa hipersenzitivnošću na aspirin mogu biti podvrgnuti desenzitizaciji i nastaviti terapiju trajno.²⁴⁰⁻²⁴² Bolesnici koji su zaista intolerantni na aspirin mogu (umesto aspirina) dobiti klopidogrel (75 mg dnevno) za dugotrajnu sekundarnu prevenciju.²⁴³

4.4.2.2. Dužina dvojne antitrombocitne terapije i kombinacija antitrombotičnih terapija nakon infarkta miokarda sa ST elevacijom

Dvojna antitrombocitna terapija, kombinacija aspirina i blokatora ADP-receptora (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), preporučuje se bolesnicima sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI (do 12 meseci), fibrinolizom (do 12 meseci, mada se dostupni podaci odnose samo na jedan mesec dvojne antitrombocitne terapije) i bolesnicima kojima nije urađena revaskularizacija (najmanje mesec dana do 12 meseci). O izboru blokatora ADP-receptora se govorilo prethodno. I pored toga što nema studija koje podržavaju produženu DATT, lečenje 12 meseci nakon implantacije stenta i 9–12 meseci nakon STEMI tradicionalno se preporučuje prema konsenzusu u prethodnim preporukama, zavisno od stenta koji je korišćen (BMS ili DES).^{1,4,244} Neke studije sugerišu da za prevenciju ishemijskih događaja i stent tromboze nema

koristi od produžene DATT nakon 6 ili 12 meseci nakon implantacije DES,²⁴⁵⁻²⁴⁷ ali ove studije, čak i kada se objedine, uključuju relativno mali broj bolesnika sa STEMI. Nekoliko velikih studija koje su u toku, uključujući i DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*) studiju,²⁴⁸ ispituju da li produžena dvojna antitrombocitna terapija nakon implantacije stentova ima klinički benefit. Jasno je da nakon implantacije stenta u AKS, naročito u STEMI, produžena DATT smanjuje rizik od tromboze stenta, reinfarkta i kardiovaskularnog mortaliteta,²⁴⁹ a potentnija DATT povezana je da većim kliničkim benefitom nakon bilo koje forme AKS.^{109,110,188} Zavisno od rezultata studija koje su u toku, preporučuje se DATT u trajanju od 9 do 12 meseci, **sa striktnim minimumom od mesec dana za bolesnike koji su dobili BMS i 6 meseci za bolesnike koji su dobili DES.** Važno je informisati bolesnike i njihove lekare o sprečavanju prevremenog prekida DATT.

Kod bolesnika sa STEMI i atrijalnom fibrilacijom i potrebom za permanentnom antikoagulacijom nakon primarne PCI [bazirano na CHADS₂ (Cardic failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)) ili CHA₂DS₂-VASc (Cardic failure, Hypertension, Age ≥75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) – VASc disease, Age 65-74 and Sex category (Female)) skorovima ≥2],^{250,251} „trojna terapija“, kombinacija aspirina, antagonista ADP-receptora i oralne antikoagulantne terapije, preporučuje se u cilju smanjenja tromboembolijskih komplikacija povezanih sa atrijalnom fibrilacijom i smanjenja rizika od tromboze stenta.⁴ Međutim, takođe je povezana sa učestalim komplikacijama krvarenja, te zbog toga treba da traje najkraće moguće.^{252,253} Ovo je oblast kontroverzi, sa nedovoljno podataka i nekoliko konsenzus dokumenata koji su pokažali da ponude algoritme u odlučivanju.²⁵³⁻²⁵⁵ Čak, kod bolesnika sa STEMI koji imaju indikaciju za antikoagulantnu terapiju, i kojima su potrebni stentovi, izbor BMS pre nego DES smanjuje trajanje trojne terapije, a time i rizik od krvarenja. Ove prednosti treba uporediti sa prednostima DES u prevenciji restenoza.^{4,253}

Zaštitu želuca, poželjno inhibitorima protonske pumpe, treba razmotriti kod bolesnika sa prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem. Ona je pogodna i za bolesnike sa multiplim faktorima rizika za krvarenje, kao što su starost, istovremena upotreba antikoagulanasa, steroida ili NSAIL (uključujući visoke doze aspirina) i infekcija *Helicobacter pylori*.²⁵⁶ Nema interakcije između farmakokinetike, inhibitora protonske pumpe i novih potentnih inhibitora P2Y₁₂ receptora i nema jasnog dokaza da farmakokinetička interakcija klopidogrela sa nekim inhibitorom protonske pumpe ima značajne kliničke posledice.²⁵⁷⁻²⁶¹ U svakom slučaju, prednost sprečavanja i minimiziranja krvarenja kod visokorizičnih bolesnika prevazilazi brigu o farmakokinetičkoj interakciji.

Nedavna studija 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*) ispitala je dodatak rivaroksabana, antagonist faktora Xa u aspirinu i klopidogrelu nakon AKS.²⁶² U toj studiji, mala doza rivaroksabana (2,5 mg dva puta dnevno) smanjila je primarni ishod (kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda i

cerebrovaskularni insult), ali i ukupni mortalitet. Zanimljivo, tromboze stenta su smanjene za trećinu. Ovo je bila povezano sa tri puta većim rizikom za *major* krvarenja nevezana za CABG i intrakranijalnu hemoragiju. Važno je da visoka doza rivaroksabana (5mg dva puta dnevno) nije bila povezana sa sličnim prednostima, ali jeste sa značajnim povećanjem rizika od krvarenja. ATLAS ACS 2 – TIMI 51 studija nije ispitivala kombinaciju rivariksabana sa prasugrelom i tikagrelorom, što bi moglo biti povezano čak i sa više krvarenja. Ova studija sugerše da se za odabrane bolesnike sa niskim rizikom od krvarenja, može razmotriti rivaroksaban u dozi od 2,5 mg za bolesnike koji uzimaju aspirin i klopidogrel nakon STEMI. Međutim, III klinička faza studije sa drugim antagonistom faktora Xa (apiksabanom), the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE-2) studija,²⁶³ nije pokazala slične prednosti dodavanjem visoke doze apiksabana jednostrukoj ili DATT u visokorizičnoj populaciji bolesnika sa AKS. Najzad, dareksaban i dabigatran su ispitivani u II fazi studija sa različitim dozama u bolesnika nakon AKS,^{264,265} što je dalo u oba slučaja dozno zavisno povećanje major krvarenja, bez naznaka dodatne efikasnosti pri dodavanju antikoagulantne terapije antitrombotičnoj terapiji u ovim okolnostima. Zaključujemo da uloga novih antikoagulanasa u kombinaciji sa DATT u sekundarnoj prevenciji STEMI ostaje predmet diskusije. Značajno smanjene mortaliteta viđeno pri kombinovanju malih doza rivaroksabana sa aspirinom i klopidogrelom je intrigantno, ali je teška interpretacija sveukupnih dokaza za klasu.

4.4.3 Beta-blokatori

Korist od dugotrajne terapije beta-blokatorima nakon STEMI je dobro utvrđena, iako većina studija datira pre pojave moderne reperfuzione terapije i farmakoterapije. Sa druge strane, uloga rane rutinske i.v. administracije je manje utvrđena. Peroralna terapija beta blokatora povezana je sa prednostima, ali je rano intravensko davanje u visokim dozama povezano sa ranim rizikom i povećanjem mortaliteta u velikoj COMMIT studiji.²⁶⁶ Dakle, rana intravenska upotreba beta-blokatora je kontraindikovana u bolesnika sa kliničkim znacima hipotenzije ili kongestivne srčane insuficijencije. Rana upotreba može biti povezana sa umerenim benefitom u niskorizičnih, hemodinamski stabilnih bolesnika. Kod većina bolesnika, pametno je čekati stabilizaciju bolesnika pre započinjanja terapije beta-blokatorima, i to peroralnom pre nego intravenskom administracijom. U aktuelnim studijama sa primarnom PCI, beta-blokatori nisu ispitivani, iako nije nerazumno ekstrapolirati njihovu korist u ovim okolnostima.

4.4.4. Terapija snižavanja masnoća

Koristi od statina u sekundarnoj prevenciji su nedvosmisleno pokazane,²⁶⁷ i posebne studije su pokazale korist od rane i intenzivne terapije statinima.^{268,269} Nedavna metaanaliza, koja poredi više ili manje intenzivno snižavanje LDL holesterola statinima, ukazala je da, u poređenju sa manje intenzivnim režimima, intenzivnija terapija statinima smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti, ne-

fatalnog infarkta miokarda, ishemijskog cerebrovaskularnog insulta i koronarne revaskularizacije. Za svako snižavanje LDL holesterola za 1 mmol/L smanjenje rizika je bilo slično proporcionalnoj redukciji u studijama koje porede statin i kontrolu. Zbog toga statine treba dati svim bolesnicima sa akutnim infarktomiokarda, nezavisno od koncentracije holesterola. Ovo lečenje treba početi rano pri prijemu, što povećava pridržavanje terapije nakon otpusta, i dati u visokim dozama, što je povezano sa ranim i održivim kliničkim prednostima.²⁷⁰ Ciljna terapijska koncentracija LDL holesterola je <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). Terapiju nižim dozama statina treba razmotriti za bolesnike sa povećanim rizikom na neželjena dejstva zbog statina (npr. stari, bolesnici sa hepatičkim i renalnim oštećenjem, sa prethodnim neželjenim dejstvima na statine ili potencijalna interakcija sa esencijalnom konkomitantnom terapijom).²⁷⁰ Lipide treba proveriti 4–6 nedelja nakon AKS, da bi se odredilo da li su postignuti ciljni nivoi i zavisno od bezbednosti; doza statina se prema tome može prilagoditi. Dati rezultati istraživanja sa visokim dozama atorvastatina i simvastatina i rizicima povezanim sa visokim dozama simvastatina,²⁷¹ najznačajniji podaci iz istraživanja do sada, favorizuju atorvastatin u dozi od 80mg dnevno, sem ukoliko je prethodno taj bolesnik loše tolerisao visoku dozu statina. Kod bolesnika koji su intolerantni na bilo koju dozu statina, treba razmotriti lečenje ezetimibom.

U jednoj ranijoj studiji konzumiranje n-3 polinezasićenih masnih kiselina smanjilo je mortalitet u preživelih od infarkta miokarda,²⁷² ali nije uticalo na klinički ishod u druge dve skorašnje studije koje koriste moderne, na dokazima zasnovane terapije prevencije, zbog čega se ne može preporučiti u rutinskoj praksi.^{273,274}

4.4.5. Nitrati

Rutinska upotreba nitrata nije se pokazala korisnom u STEMI i zbog toga se ne preporučuje. **Intravenski nitrati mogu biti korisni** u akutnoj fazi u bolesnika sa hipertenzijom ili srčanom slabošću, **pod uslovom da nema hipotenzije, infarkta desne komore ili korišćenja inhibitora fosfodiesteraze tip-5 u prethodnih 48 sati**. U akutnoj i stabilnoj fazi, nitrati ostaju značajni agensi za kontrolu anginoznih simptoma.

4.4.6. Antagonisti kalcijuma

Metaanaliza studija, sa kalcijumskim antagonistima rano u STEMI, pokazuje trend ka štetnosti.²⁷⁵ Nije bilo slučajeva korišćenja antagonista kalcijuma u profilaktičke svrhe u akutnoj fazi. U hroničnoj fazi, verapamil može biti koristan za prevenciju reinfarkta i smrti.^{276,277} Tako za bolesnike sa kontraindikacijama za primenu beta-blokatora, posebno u prisustvu opstruktivne bolesti disajnih puteva, antagonisti kalcijuma su razumna opcija za bolesnike koji nemaju srčanu slabost, uz oprez za bolesnike sa oštećenom funkcijom LK. Rutinska upotreba dihidropiridina, s druge strane, nije pokazala benefit nakon STEMI i njih treba propisati samo za jasne indikacije kao što su hipertenzija ili angina.²⁷⁸

4.4.7. Inhibitori angiotenzin-konvertujućih enzima i blokatora angiotenzinskih receptora

Dobro je ustanovljeno da, bolesnicima sa oštećenom ejectionom frakcijom (<40%) ili bolesnicima koji su imali srčanu slabost u ranoj fazi, treba dati inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE). Sistematski pregled istraživanja ACE inhibitora rano u STEMI ukazuje da je ova terapija bezbedna, dobro tolerisana i povezana sa malom ali značajnom redukcijom 30-dnevnog mortaliteta, sa najvećom koristi u toku prve nedelje.²⁷⁹ I dalje se razlikuju mišljenja da li ACE inhibitore dati svima ili samo visoko-rizičnim bolesnicima. Bolesnicima koji ne tolerišu ACE inhibitore treba dati blokatore angiotenzinskih receptora (ARB).²⁸⁰ Upotrebu ACE inhibitora treba razmotriti kod svih bolesnika sa arterosklerozom, ali obzirom na relativno skroman efekat, **njihova dugotrajna upotreba nije obavezna nakon STEMI za normotenzivne bolesnike, bez srčane slabosti ili one koji nemaju ni disfunkciju leve komore, ni dijabetes.** Dva istraživanja su ocenila ARB kao alternativu ACE inhibitorima u okviru STEMI: studija OPTIMAAL (the Optimal Trial In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) sa losartanom (50mg) nije pokazala superiornost ni neinferiornost u poređenju za kaptoprilom (50mg tri puta dnevno).²⁸⁰ Nasuprot tome, the VALsartan In Acute myocardial infarction Trial poredila je valsartan (160mg dva puta dnevno), punu dozu kaptoprila (50mg tri puta dnevno), i oba (80mg dva puta dnevno i 50mg tri puta dnevno).²⁸¹ Mortalitet je bio sličan u tri grupe, ali su prekidili bili češći u grupama koje su dobijale kaptopril. Zbog toga valsartan, u dozi korišćenoj u studiji, predstavlja alternativu ACE inhibitorima za bolesnike koji imaju kliničke znake srčane slabosti i/ili ejectionu frakciju ≤40%, posebno za bolesnike koji ne tolerišu ACE inhibitore.

4.4.8. Antagonisti aldosterona

The Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) studija randomizovala je 6642 bolesnika nakon STEMI sa disfunkcijom LK (ejectiona frakcija <40%) i srčanom slabošću ili dijabetesom, na eplerenon, selektivni blokator aldosterona, ili placebo.²⁸² Nakon prosečnog praćenja od 16 meseci, za 15% je relativno smanjenje u ukupni mortalitet i za 13% ukupna smrtnost i hospitalizacija zbog kardiovaskularnih događaja. Značajna hiperkalijemija je bila češća u grupi koja je primala eplerenon. Rezultati ukazuju da se blokada aldosterona može razmotriti nakon STEMI u bolesnika sa ejectionom frakcijom ≤40% i srčanom slabošću ili dijabetesom, pod uslovom da je vrednost kreatinina <221 μmol/L (2,5mg/dL) za muškarce i <177 μmol/L (2,0mg/dL) za žene, a kalijum <5,0 mEq/L. Rutinsko praćenje kalijuma u serumu je opravdano.

4.4.9. Magnezijum, glukoza-insulin-kalijum, lidokain

Nema koristi pri rutinskom davanju magnezijuma, glukoze-insulina-kalijuma ili lidokaina u bolesnika sa STEMI.

5. Komplikacije akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom

5.1 Hemodinamski poremećaji

5.1.1. Srčana insuficijencija

Disfunkcija miokarda se često dešava u akutnoj i subakutnoj fazi STEMI. Brz oporavak komorske funkcije se obično vidi kod uspešne rane revaskularizacije arterije koja je dovela do infarkta perkutanom koronarnom intervencijom ili trombolizom. Ipak, ako je posledica infarkta transmuralna povreda i/ili opstrukcija malih krvnih sudova, naročito prednjeg zida, insuficijencija pumpe sa patološkim remodelovanjem, i klinički simptomi i znaci srčane insuficijencije, mogu komplikovati akutnu fazu i dovesti do hronične srčane insuficijencije. Srčana insuficijencija može biti posledica i upornih aritmija ili mehaničkih komplikacija infarkta.

Postavljanje kliničke dijagnoze srčane insuficijencije tokom akutne i subakutne faze STEMI, zasniva se na tipičnim simptomima kao što je dispneja, znacima, kao što je sinusna tahikardija, ritam galopa i pukoti na plućima, i nekim objektivnim pokazateljima srčane disfunkcije, kao što je dilatacija leve komore i snižena ejectiona frakcija. Natriuretski peptidi [B-tip natriuretski peptid (BNP) i N pro-BNP] rastu kao odgovor na pojačano istezanje zida miokarda i pokazali su se kao korisni biomarkeri u zbrinjavanju bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Na osnovu dokaza utvrđena je njihova uloga u dijagnostici, proceni, donošenju odluka o prijemu/otpustu i identifikacija onih bolesnika koji su pod povećanim rizikom za razvoj neželjenih događaja. Normalne vrednosti imaju jaku negativnu prediktivnu vrednost. Njihova vrednost u akutnoj srčanoj insuficijenciji koja prati infarkt miokarda je manje poznata, zbog naglih promena u sistolnoj i dijasistolnoj funkciji leve komore koje prate IM i relativno dugog poluživota ovih peptida. Ono što je važno, stanja kao što su hipertrofija leve komore, tahikardija, ishemija, bubrežna disfunkcija, uznapredovale godine, gojaznost i terapija mogu uticati na nivoe peptida. Ne postoje definitivne granične vrednosti kod bolesnika sa znacima i simptomima srčane insuficijencije u sklopu akutnog IM, a rezultate treba tumačiti u skladu sa kliničkom slikom.²⁸¹

Disfunkcija leve komore je najjači pojedinačni prediktor mortaliteta od STEMI. Mehanizmi odgovorni za disfunkciju leve komore u akutnoj fazi su gubitak miokardnog tkiva i remodelovanje, ishemijska disfunkcija (ošamućeni miokard), pretkomorske i komorske aritmije i valvularne disfunkcije (već postojeće ili novonastale). Često postoji i sistolna i dijasistolna disfunkcija. Udružena oboljenja kao što su infekcija, oboljenja pluća, bubrežna disfunkcija, dijabetes ili anemija često doprinose kliničkoj slici. Step en srčane insuficijencije koji prati infarkt miokarda, može se podeliti prema Killipovoj klasifikaciji: klasa I – nema pukota i galopa, klasa II – plućna kongestija sa pukotima na manje od polovine plućnih polja, sinusna tahikardija ili ritam galopa; klasa III – edem pluća sa pukotima na više od polovine plućnih polja i klasa IV – kardiogeni šok.

Hemodinamska procena se zasniva na detaljnom fizičnom pregledu, kontinuiranom EKG praćenju, saturaciji

Tabela 22. Rutinska terapija u akutnoj i subakutnoj fazi dugoročnom lečenju infarkta miokarda sa ST elevacijom

Preporuke	Klasa preporuka ^a	Nivo dokaza ^b	Referenca ^c
Aktivni pušači moraju dobiti savet i biti upućeni na program za prestanak pušenja.	I	B	225
Svaka bolnica koja učestvuje u nezi bolesnika sa STEMI mora imati protokol za prestanak pušenja	I	C	
Preporučuje se rehabilitacija vežbanjem	I	B	232,233
Antitrombocitna terapija sa niskom dozom aspirina (75–100mg) je trajno indikovana nakon STEMI	I	A	237
Za bolesnike koji ne tolerišu aspirin, klopidogrel je indikovano kao alternativa	I	B	243
Preporučuje se DATT kao kombinacija aspirina i prasugrela ili aspirina i tikagrelora (pre nego aspirina i klopidogrela) za bolesnike lečene PCI	I	A	109,110
DATT sa aspirinom i antagonistom ADP receptora mora se nastaviti do 12 meseci nakon STEMI, najmanje:	I	C	245-247,283
1 mesec za bolesnike kojima je implantiran BMS	I	C	
6 meseci za bolesnike kojima je implantiran DES	IIb	B	
Za bolesnike sa trombom u levoj komori, antikoagulantna terapija se daje najmanje tri meseca	IIa	B	344-346
Bolesnicima sa jasnom indikacijom za oralnu antikoagulantnu terapiju (npr. atrijalna fibrilacija sa CHA2DS2-VASc Score ≥ 2 ili mehanička valvula), oralna antikoagulantna terapija se dodaje antitrombocitnoj terapiji.	I	C	
Ako bolesnici zahtevaju trostruku antitrombotsku terapiju, kombinovanjem DATT i OAKT, npr. zbog implantacije stenta i indikacije za obaveznu OAKT, trajanje DATT treba skratiti da bi se smanjio rizik od krvarenja.	I	C	
Za odabrane bolesnike koji dobijaju aspirin i klopidogrel, niska doza rivaroksabana (2,5 mg dva puta dnevno) može se razmotriti ako je nizak rizik od krvarenja.	IIb	B	262
DATT treba dati do godinu dana bolesnicima sa STEMI koji nisu dobili stent	IIa	C	-
Gastroprotekciju inhibitorima protonske pumpe u trajanju DATT treba razmotriti kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja	IIa	C	256
Peroralnu terapiju beta blokatorima treba razmotriti tokom hospitalizacije i nastaviti posle kod svih bolesnika sa STEMI u odsustvu kontraindikacija	IIa	B	1,266
Peroralna terapija beta-blokatorima je indikovana kod bolesnika sa srčanom slabošću ili disfunkcijom LK	I	A	284-288
Kod bolesnika sa hipotenzijom ili srčanom insuficijencijom mora se izbeći intravenski beta blokator	III	B	266
Intravenski beta blokator treba razmotriti pri prijemu kod bolesnika sa visokim krvnim pritiskom, tahikardijom i bez znakova srčane slabosti	IIa	B	266
Lipidni profil se mora uraditi natašte kod svih bolesnika sa STEMI po prijemu, čim bude moguće	I	C	-
Preporučuje se započinjanje ili nastavljjanje visokih doza statina rano po prijemu kod svih bolesnika sa STEMI bez kontraindikacija ili prethodnom intolerancijom, bez obzira na početne vrednosti holesterola	I	A	267
Ponovnu analizu LDL holesterola treba razmotriti nakon 4-6 nedelja u cilju provere da li je dostignuta ciljna vrednost $\leq 1,8$ mmol/L (70mg/dL)	IIa	C	270
Verapamil se može razmotriti u sekundarnoj prevenciji za bolesnike sa apsolutnim kontraindikacijama za beta-blokatore i bez srčane slabosti	IIb	B	276
Indikovano je započeti terapiju ACE inhibitorima u prvih 24 sata od STEMI kod bolesnika sa srčanom slabošću, disfunkcijom LK, dijabetesom ili infarktom prednjeg zida	I	A	279
ARB, poželjno valsartan je alternativa ACE inhibitorima za bolesnike sa srčanom slabošću ili disfunkcijom LK posebno za one koji ne tolerišu ACE inhibitore	I	B	280,281
Treba razmotriti ACE inhibitore kod svih bolesnika u odsustvu kontraindikacija	IIa	A	289,290
Antagonisti aldosterona npr. eplerenon, indikovani su kod bolesnika sa ejakcionom frakcijom $\leq 40\%$ i srčanom slabošću ili dijabetesom, u odsustvu bubrežne slabosti ili hiperkalijemije	I	B	282

ACE = angiotenzin konvertujući enzim; AKS = akutni koronarni sindrom; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; BMS = metalni stent; DATT = dvojna anti-trombocitna terapija; DES = stent sa oslobađanjem leka; LDL = lipoproteini male gustine; LK = leva komora; STEMI = infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

^aKlasa preporuka

^bNivo dokaza

^cReference

kiseonikom, praćenju krvnog pritiska i satne diureze. Bolesnicima kod kojih se sumnja na srčanu insuficijenciju treba, u ranoj fazi, uraditi transtorakalni ehokardiografski pregled/doppler. Ehokardiografija je glavno dijagnostičko sredstvo koje treba koristiti za procenu funkcije i volumena leve komore, valvularnu funkciju, stepen oštećenja miokarda i uočavanje mehaničkih komplikacija. Pregled Dopplerom omogućava procenu protoka, gradijenata, dijastolne funkcije i pritiska punjenja. Teleradiografijom grudnog koša proceniće se stepen plućne kongestije i registrovati druga oboljenja od značaja kao što je upala pluća, hronični bronhitis ili pleuralni izliv. Neočekivano pogoršanje kliničkog statusa bolesnika, uz znake hemodinamske nestabilnosti, zahteva ponovni ehokardiografski pregled, sa posebnim osvrtom na znake progresivnog popuštanja leve komore ili mehaničke komplikacije.

Kod one grupe bolesnika, koji ne reaguju adekvatno na klasične terapijske mere i kod kojih postoje znaci ishemije koja je u toku, ST elevacije koja se održava ili novonastali blok leve grane treba razmotriti potrebu za dodatnom revaskularizacijom.

Bolesnici sa ekstenzivnim oštećenjem miokarda tokom akutne faze mogu razviti simptome i znake hronične srčane insuficijencije. Ova dijagnoza zahteva lečenje prema preporukama za lečenje hronične srčane insuficijencije.²⁸⁴ Bolesnici sa simptomatskom hroničnom srčanom insuficijencijom i smanjenom ejakcionom frakcijom ili električnom disinhronijom, koja se ogleda u produženom trajanju QRS kompleksa, mogu biti kandidati za implanatciju kardioverter defibrilatora, srčanu resinhronizacionu terapiju (CRT) ili CRT defibrilator. Ovi kriterijumi su prikazani u poslednjim preporukama koje su fokusirane na terapiju uređajima.

5.1.1.1. Hipotenzija

Hipotenzija se definiše kao sistolni pritisak koji je stalno ispod 90 mmHg. Uzrok može biti srčana insuficijencija, ali i hipovelemija, poremećaji ritma i mehaničke komplikacije koje se mogu korigovati. Ako dugo traje, hipotenzija može dovesti do bubrežne disfunkcije, akutne nekroze tubula i smanjene diureze.

5.1.1.2. Kongestija pluća

Kongestiju pluća karakterišu dispneja sa inspirijumskim pukotima bazalno, smanjena saturacija kiseonikom, znaci kongestije na teleradiografiji i klinički odgovor na diuretsku terapiju i/ili vazodilatatore.

5.1.1.3. Stanja sa malim minutnim volumenom

Kod stanja sa malim minutnim volumenom postoje znaci i loše periferne perfuzije i hipotenzije, bubrežna disfunkcija i smanjena diureza. Ehokardiografija može pokazati lošu funkciju leve komore, mehaničku komplikaciju ili infarkt desne komore.

5.1.1.4. Kardiogeni šok

Kardiogeni šok se javlja kao komplikacija u 6–10% svih slučajeva sa STEMI i ostaje vodeći uzrok smrti, sa intrahospitalnim mortalitetom od blizu 50%.²⁹² Prema registru SHOCK (Should we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock) studije, kod

bolesnika kod kojih dođe do razvoja kardiogenog šoka tokom hospitalizacije, razvoj šoka se dešava u prvih 6h u 50% slučajeva i u prvih 24h u 75%. Postoji širok spektar simptoma, znakova i hemodinamskih pokazatelja koji definišu postojanje i težinu kardiogenog šoka i koji su direktno povezani sa kratkoročnim ishodom.²⁹⁴⁻²⁹⁶ Bolesnici tipično imaju hipotenziju, znake malog minutnog volumena (tahikardija u miru, izmenjeno stanje svesti, oligurija, hladna periferija) i kongestiju pluća. Hemodinamski kriterijumi za kardiogeni šok su srčani indeks (cardiac index) <2,2L/min/m² i povećani kapilarni pritisak u plućima >18mmHg. Dodatno, diureza je obično manja od 20ml/h. Šok postoji i ukoliko je primena i.v. inotropa ili IABP potrebna za održavanje sistolnog pritiska >90mmHg. Obično se dešava kod velikog oštećenja leve komore, ali se može desiti i kod infarkta miokarda desne komore. Izgleda da su i kratkoročni i dugoročni mortalitet povezani sa početnom disfunkcijom leve komore i stepenom mitralne regurgitacije.²⁹⁵ Prisustvo disfunkcije desne komore na prvom ehokardiografskom pregledu je takođe važan predskazivač loše prognoze, naročito u slučajevima gde postoji udružena disfunkcija leve i desne komore.²⁹⁶ Srčani indeks pri prijemu i tokom praćenja i srčani radni indeks tokom praćenja su najjači hemodinamski pokazatelji 30-dnevnog mortaliteta kod bolesnika sa kardiogenim šokom i više su korisni nego tradicionalne hemodinamske varijable.²⁹⁷ Stoga, **za procenu i zbrinjavanje kardiogenog šoka nije uvek neophodno invazivno merenje pritiska punjenja leve komore i minutnog volumena preko pulmonalnog katetera već treba hitno proceniti ejakcionu frakciju leve komore i udružene mehaničke komplikacije dvodimenzionalnom Doppler ehokardiografijom.**²⁹⁵⁻²⁹⁸

Zbrinjavanje kardiogenog šoka koji prati akutni infarkt miokarda podrazumeva hemodinamsku stabilizaciju, koja se postiže lekovima ili uz pomoć mehaničke cirkulatorne potpore, i hitnom revaskularizacijom putem PCI ili CABG. Lekovi za lečenje kardiogenog šoka koji prati akutni infarkt miokarda su antitrombocitni lekovi, infuzioni rastvori, vazopresori i inotropi. Antitrombocitne lekove treba dati kao rutinski indikovane kod bolesnika sa STEMI, iako treba odložiti primenu klopidogrela, prasugrela i tikagrelola dok se ne uradi koronarografija, zbog eventualne potrebe za hitnom CABG. Primena infuzionih rastvora se zasniva na patofiziološkim mehanizmima, iako nije analizirana u randomizovanim studijama. Ipak, u drugim oblicima šoka upotreba infuzionih rastvora u ranoj fazi povećava preživljavanje. Isto tako, vazopresori i inotropi se koriste zbog njihovog povoljnog hemodinamskog efekta, ali ni jedni ni drugi ne vode do poboljšanja simptoma i mogu dovesti do smanjenog preživljavanja, što može biti udruženo sa štetnim ćelijskim efektom ovih lekova.²⁹⁹ Nedavno urađena randomizovana studija poredila je noradrenalin i dopamin kod 1679 bolesnika sa šokom, uključujući 280 sa kardiogenim šokom. Dopamin je bio udružen sa većim mortalitetom u subpopulaciji sa kardiogenim šokom i sa više neželjenih događaja, uglavnom aritmija, u ukupnoj kohorti.³⁰⁰ Dakle, kada je krvni pritisak nizak prvi lek izbora trebalo bi da bude noradrenalin. Treba koristiti najmanje moguće doze i titrirati dok sistolni pritisak ne poraste

na najmanje 80 mmHg. Potom, a zbog njegovog β_2 adrenergičkog efekta, može se dati dobutamin radi poboljšanja kontraktilnosti.

5.1.2. Lečenje srčane insuficijencije koja prati infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (Tabela 23)

Opšte mere podrazumevaju: uzimanje detaljnih anamnestičkih podataka, uključujući prethodnu terapiju, i fizikalni pregled sa procenom hemodinamskog statusa bolesnika. Neophodno je prepoznati i lečiti pretkomorske i komorske poremećaje ritma, valvularne disfunkcije, postinfarktne ishemiju i hipotenziju. Komorbiditeti, poput infekcije, bolesti pluća, poremećaja bubrežne funkcije, dijabetesa, anemije i drugih poremećaja u laboratorijskim analizama često dopirnose kliničkoj slici. Bolesnicima u srčanoj insuficijenciji često treba oksigenoterapija i praćenje saturacije kiseonikom preko pulsnog oksimetra sa ciljanom vrednošću $>95\%$ (90% kod bolesnika sa HOBP) i periodično uzimanje gasnih analiza. Potreban je oprez kod bolesnika sa izraženom opstrukcijom disajnih puteva da bi se izbegla hiperkapnija. Kod bolesnika koji su hipotenzivni, treba pokušati sa nadoknadom volumena ukoliko ne postoji opterećenje volumenom ili kongestija. Mnogim bolesnicima treba diuretska terapija, a smanjenje osećaja dispneje potvrđuje dijagnozu.

U **blagoj srčanoj insuficijenciji (Killip klasa II)** i.v. diuretici Henleove petlje i/ili i.v. nitrati su često korisni u smanjenju prethodnog opterećenja (preload) i ublažavanju kongestije i dispneje. Ako postoji hipotenzija, treba je brzo lečiti da bi se sprečila dalja dekompenzacija. ACE inhibitori/ARB i antagonisti aldosterona smanjuju dispneju, ublažuju proces remodelovanja, povećavaju preživljavanje i mogu se dati u ranoj fazi ako nema hipotenzije, hipovolemije i poremećaja bubrežne funkcije.

U **srednje teškoj srčanoj insuficijenciji sa edemom pluća (Killip klasa III)** i.v. morfijum smanjuje dispneju i ublažava uznemirenost. Intravenski diuretici petlje i/ili i.v. vazodilatatori su indikovani za dispneju kod bolesnika koji nisu hipotenzivni (TA >90 mmHg). Neinvazivna ventilacija sa kontinuiranim pozitivnim pritiskom vazduha je efikasna u lečenju edema pluća kod bolesnika koji tolerišu aparat. Endotrahealna intubacija i mehanička ventilaciona potpora je potrebna kod bolesnika kod kojih ne može da se postigne zadovoljavajuća oksigenacija ili tamo gde postoji hiperkapnija zbog iscrpljenosti respiratornog aparata. Visina sistolnog arterijskog pritiska određuje upotrebu vazopresornih i inotropnih lekova. **Kod bolesnika koji su hipotenzivni, sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i loše perfuzije organa (TA <90 mmHg), treba razmotriti upotrebu dopamina (inotropno/vazopresorno dejstvo). Kod bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i dobrim krvnim pritiskom (TA >90 mmHg) preporučuju se dobutamin (inotrop) i levosimendan (inotrop/vazodilatator). Noradrenalin (vazopresor) se preporučuje kod bolesnika sa hipotenzijom i znacima kardiogenog šoka ili septikemije.** Inotropni efekat levosimendana je nezavisan od beta-adrenergičke stimulacije i alternativa je za bolesnike koji su na hroničnoj terapiji beta-blokatorima.

Kod bolesnika sa sistolnim pritiskom <100 mmHg preporučuje se započinjanje terapije bez bolusa.²⁸⁴ **Ultrafiltracija, u cilju izbacivanja viška tečnosti kod slučajeva refraktarnih na diuretike, može biti korisna, posebno kod bolesnika sa hiponatrijemijom.**

U **teškoj srčanoj insuficijenciji sa kardiogenim šokom (Killip klasa IV)** neophodno je utvrditi druge moguće uzroke hipotenzije kao što su hipovolemija, hipotenzija indukovana lekovima, aritmije, tamponada, mehaničke komplikacije ili infarkt desne komore. Obično su potrebni i.v. inotropi/vazopresori da bi se održavali sistolni pritisak >90 mmHg, adekvatan minutni volumen i bubrežna perfuzija.

Invazivna hemodinamska procena kateterizacijom plućne arterije omogućava pažljivo podešavanje pritiska punjenja i procenu srčanog outputa. Kod određene grupe bolesnika kod kojih izostaje adekvatan odgovor na klasičnu terapiju i kod kojih postoje dokazi perzistirajuće ishemije, ST elevacija koja se održava ili novonastali blok leve grane, treba razmotriti ranu revaskularizaciju fibrinolitičkom terapijom, PCI-jom ili CABG hirurģijom. Strategija rane revaskularizacije – poželjno u tercijarnoj ustanovi – pokazala je dobrobit u smislu popravljavanja funkcionalnog statusa i dugoročnog preživljavanja. SHOCK studija je pokazala da bolesnici sa STEMI i kardiogenim šokom koji su podvrgnuti hitnoj revaskularizaciji PCI-jom ili CABG hirurģijom imaju bolje dugoročno preživljavanje u poređenju sa bolesnicima koji su lečeni intenzivnom medikamentnom terapijom u početku i potom kasnom intrahospitalnom revaskularizacijom ili bez nje: nalaz se poklapa sa opservacijama iz registara.^{100,293} Uprkos dužem vremenu do tretmana, bolesnici koji su transportovani su izdvojena populacija sa sličnim korigovanim intrahospitalnim mortalitetom i koristi od hitne revaskularizacije na isti način kao oni direktno primljeni.³⁰¹ Prepoznavanje onih bolesnika koji imaju najveći rizik za razvoj šoka omogućiće brži transport visokorizičnih bolesnika pre nego što razviju hemodinamsku nestabilnost. Kardiogeni šok je situacija u kojoj je dozvoljeno upustiti se u hitnu revaskularizaciju višesudovne bolesti.^{100,302}

Kontrapulsirajuća IABP je najčešće korišćena mehanička potpora za lečenje kardiogenog šoka, zbog povoljnih efekata inflacije u dijastoli i brze deflacije u sistoli, poboljšanja miokardne i periferne perfuzije i smanjenja naknadnog opterećenja (afterload) i miokardne potrošnje kiseonika. Dokazi o njenoj efikasnosti, u slučajevima akutnog infarkta miokarda komplikovao kardiogenim šokom, nedavno su ponovo evaluirani za bolesnike iz prefibrinolitičke, fibrinolitičke, i ere primarne PCI.⁹⁸ U nedostatku randomizovanih studija, evaluirani su samo registri koji su pokazali kontradiktorne rezultate za ova tri perioda, sa razlikom u mortalitetu od 29% i 18% u korist IABP u pretrombolitičkoj i trombolitičkoj eri, a povećanje od 6% u mortalitetu kod IABP u eri primarne PCI. Istovremeno, TACTICS studija (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an invasive or Conservative Strategy),³⁰³ koja je istraživala efikasnost kontrapulsacije kod bolesnika sa STEMI koji su dobili trombolitičku terapiju i imaju hipotenziju, moguće i kardiogeni šok i srčanu insuficijenciju, pokazala je da ne postoji smanjenje mortalite-

Tabela 23. Lečenje srčane insuficijencije i poremećaja funkcije leve komore

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Lečenje blage srčane insuficijencije (Killip klasa II)			
Potrebna je oksigenoterapija da bi se saturacija održavala na >95%	I	C	-
Preporučuje se upotreba diuretika Henleove petlje, kao što je furosemid 20-40 mg iv., i, ukoliko je potrebno, treba ga ponavljati u intervalima od 1-4h	I	C	-
Treba razmotriti upotrebu nitrata iv. ili Na-nitroprusida kod bolesnika sa povišenim pritiskom	IIa	C	-
Indikovana je upotreba ACE inhibitora kod svih bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i/ili disfunkcije leve komore u odsustvu hipotenzije, hipovolemije i bubrežne insuficijencije	I	A	309-312
Blokator angiotenzinskih receptora (valsartan) je alternativa ACE inhibitorima pogotovo onda kada se ACE inhibitori ne tolerišu	I	B	281
Preporučuje se upotreba antagonista aldosterona (eplerenon) kod svih bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i/ili poremećajem funkcije leve komore, ukoliko nemaju bubežnu insuficijenciju ili hiperkalijemiju	I	B	282
Treba razmotriti upotrebu hidralazina i izosorbid-dinitrata kod bolesnika koje ne tolerišu ni ACE inhibitore ni blokatore angiotenzina	IIa	C	313
Lečenje srednje teške srčane insuficijencije (Killip klasa III)			
Indikovana je oksigenoterapija	I	C	-
Treba obezbediti ventilacionu potporu u zavisnosti od vrednosti gasnih analiza	I	C	-
Preporučuje se upotreba diuretika Henleove petlje, kao što je furosemid 20-40 mg iv., i treba ih ponavljati na 1-4h, prema potrebi	I	C	-
Preporučuje se morfijum. Treba pratiti disanje. Često postoji mučnina, koja može zahtevati upotrebu antiemetika. Savetuje se često ponavljanje malih doza	I	C	-
Nitrati se preporučuju ukoliko ne postoji hipotenzija	I	C	-
Inotropi:	IIa	C	-
• Dopamin	IIa	C	-
• Dobutamin (inotrop)	IIa	C	-
• Levosimendan (inotrop/vazodilatator).	IIb	C	-
Antagonist aldosterona kao što je spironolakton ili eplerenon se mora dati ako je EF LK ≤ 40%	I	B	282,314
Treba razmotriti ultrafiltraciju.	IIa	B	315
Treba razmotriti ranu revaskularizaciju ako bolesniku prethodno nije urađena revaskularizacija	I	C	-
Lečenje kardiogenog šoka (Killip klasa IV)			
Indikovana je oksigenoterapija/mehanička ventilacija prema vrednostima gasnih analiza	I	C	-
Treba uraditi hitnu ehokardiografiju/Doppler da bi se uočile mehaničke komplikacije, procenila sistolna i dijastolna funkcija	I	C	-
Bolesnike sa visokim rizikom treba prebaciti u tercijarni centar	I	C	-
Mora se razmotriti hitna revaskularizacija putem PCI ili CABG kod onih bolesnika kod kojih je to odgovarajuće	I	B	100
Treba razmotriti fibrinolizu ukoliko je revaskularizacija nedostupna.	IIa	C	-
Treba razmotriti upotrebu intraaortne balon pumpe	IIb	B	1,98,305
Treba razmotriti upotrebu mehaničkih uređaja za potporu leve komore kao cirkulatornu potporu kod bolesnika sa refraktarnim šokom	IIb	C	-
Treba razmotriti hemodinamsku procenu pomoću balon katetera	IIb	B	316
Treba razmotriti upotrebu inotropa/vazopresora:	IIa	C	-
• Dopamina	IIa	C	-
• Dobutamina	IIb	C	-
• Norepinefrina (više se preporučuje od dopamina ako je krvni pritisak nizak)	IIa	B	300,317

ACE = angiotenzin konvertujući enzim; ARB = blokator angiotenzinskih receptora; CABG = koronarno-aortni bypass graft; i.v. = intravenski; EFLK = ejekciona frakcija leve komore; PCI = perkutana koronarna intervencija.

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference

ta kada se IABP doda trombolitičkoj terapiji u ukupnoj kohorti, ali je pokazala smanjenje u šestomesečnom mortalitetu kod bolesnika sa težim hemodinamskim pogoršanjem u grupi sa IABP. Slično tome, jedna pilot studija sa 40 bolesnika sa kardiogenim šokom koji su išli na primarnu PCI, pokazala je povoljne efekte na BNP u grupi sa IABP, ali ne i povoljne efekte za primaran ishod studije [change in serial Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE) scoring].³⁰⁴ Još jedna nedavno urađena metaanaliza ukazuje na povoljne efekte IABP u preživljavanju bolesnika sa kardiogenim šokom.³⁰⁵ Sve u svemu, uprkos opštoj upotrebi u kliničkoj praksi, postoje kontradiktorni dokazi u smislu koristi IABP u kardiogenom šoku, što je verovatno povezano sa otežanim izvođenjem randomizovanih studija na ovom polju.

Mehanički uređaji za potporu leve komore (mechanical LV assist devices – LVADs) se koriste kod bolesnika koji ne reaguju na standardnu terapiju, uključujući inotrope, infuzije tečnosti i IABP, ali su dokazi o njihovoj koristi ograničeni. Nedavno urađena metaanaliza ispitala je tri randomizovane studije koje su poredile perkutani LVAD i IABP na 100 bolesnika. Iako je LVAD bio siguran i pokazao bolju hemodinamiku, nije pokazano smanjenje 30-dnevnog mortaliteta.³⁰⁶ Na osnovu ovih rezultata, perkutani LVAD se ne može preporučiti kao prva linija za lečenje kardiogenog šoka, ali se može razmotriti u određenim slučajevima, uzimajući u obzir iskustvo lekara, kao i starost bolesnika i komorbiditete. Slično tome, u slučajevima koji nisu STEMI, kao što su kandidati za transplantaciju kod kojih nema odgovora na standardnu terapiju, koriste se hirurški implantiran LVAD³⁰⁷ ili ekstrakorporalna potpora sa membranskim oksigenatorom³⁰⁸ kao završna terapija ili premošćavanje do transplantacije. Još jednom, dokazi o koristi su i dalje ograničeni.

5.1.3. Aritmije i poremećaji provođenja u akutnoj fazi

Aritmije i poremećaji provođenja su uobičajene u prvim satima akutnog infarkta miokarda. Prema zapisima sa monitora srčanog rada postavljenih unutar 11±5 dana od akutnog infarkta miokarda, učestalost novonastale atrijalne fibrilacije je 28 %, ventrikularne tahikardije koja se ne održava 13 %, visokog stepena AV bloka 10% (≤30 oktucaja/min u trajanju od 8 s ili više), sinusne bradikardije 7 % (≤30 oktucaja/min. u trajanju od 8 s ili više), srčanog zastoja 5% (≥5 sec), ventrikularne tahikardije koja se održava 3 % i ventrikularne fibrilacije 3 %.³¹⁸ Dugoročna prognoza rane (<48h) VF ili samoodržavajuće VT kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda je i dalje kontroverzna. Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, rana VF/VT otkriva bolesnike sa povećanim rizikom od mortaliteta unutar 30 dana (22 % vs. 5 %) u poređenju sa onima koji nisu imali VF/VT.³¹⁹ Primena ACE inhibitora/ARB smanjuje 30-dnevni mortalitet kod ovih bolesnika. Druge studije su pokazale da je terapija beta-blokatorima u prvih 24h od akutnog infarkta kod bolesnika sa ranom samoodržavajućom VT/VF povezana sa smanjenim ranim mortalitetom, a da ne pogoršava srčanu insuficijenciju.³²⁰ Prospektivne randomizovane studije bi trebalo da razjasne značaj ranih ventrikularnih aritmija u ovim uslovima.

Aritmije posle ranog perioda reperfuzije mogu biti manifestacija ozbiljnog stanja koje leži u osnovi, kao što je perzistirajuća ishemija miokarda, insuficijencija pumpe, izmenjen vegetativni tonus, hipoksija i elektrolitni (npr. hipokalijemija) ili acidobazni poremećaj, i svi oni zahtevaju praćenje i korektivne mere. AV blok visokog stepena je bio bolji prediktor srčane smrti nego tahiaritmije kod bolesnika sa ejectionom frakcijom leve komore <40% posle infarkta miokarda.³¹⁸

5.1.3.1. Pretkomorske aritmije

Fibrilacija pretkomora se javlja kao komplikacija infarkta miokarda u 6–28 % slučajeva i često je udružena sa teškim oštećenjem leve komore i srčanom insuficijencijom.^{318,321} Epizode mogu trajati minutima ili satima i često se ponavljaju. U mnogim slučajevima, aritmija se dobro podnosi i nije potrebno posebno lečenje, osim antikoagulantne terapije (Tabela 24).²⁵⁰ U nekim slučajevima, brza frekvenca komora doprinosi nastanku srčane insuficijencije i zahteva hitno lečenje. Dobra kontrola frekvence je važna da bi se smanjile potrebe miokarda za kiseonikom, a može se postići primenom beta blokatora ili moguće Ca-antagonista, per os ili intravenski (*videti preporuke ispod*). **Kod bolesnika kod kojih postoji veliko oštećenje miokarda ili teško oštećenje funkcije leve komore, kontrola frekvence se još sigurnije postiže primenom digoksina i.v. sa ili bez istovremene primene amjodarona i.v., zbog negativnog inotropnog efekta beta blokatora i Ca-antagonista.** Treba razmotriti primenu hitne elektrokardioverzije kod bolesnika koji imaju pretkomorsku fibrilaciju i upornu ishemiju ili su hemodinamski nestabilni. Nekoliko,^{321,322} ali ne sve,³¹⁸ studije ukazuju na to da je razvoj pretkomorske fibrilacije u okviru akutnog infarkta miokarda nezavisan prediktor ukupnog mortaliteta, bez obzira na primenjeni način lečenja. Pretkomorska fibrilacija nije samo povećala rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara tokom hospitalizacije već i tokom praćenja, čak i paroksizmalna pretkomorska fibrilacija koja je, u momentu otpusta, bila konvertovana u sinusni ritam.³²¹ Stoga, bolesnicima sa pretkomorskom fibrilacijom i faktorima rizika za tromboemboliju, treba dati oralnu antikoagulantnu terapiju. Kako pretkomorska fibrilacija često zahteva antikoagulantnu terapiju, pri izboru stenta, treba razmotriti korist stentova sa oslobađanjem leka u smislu smanjene mogućnosti za restenozu sa jedne, i mogući rizik od krvarenja koji je povezan sa produženom upotrebom trostruke antitrombotske terapije, sa druge strane. Posebne smernice koje se odnose na izbor kontrole ritma ili frekvence, kao i tip stenta i kombinaciju antiagregacione i antikoagulantne terapije, date su u nedavno objavljenim preporukama za lečenje pretkomorske fibrilacije.²⁵⁰

Druge pretkomorske tahikardije su retke i obično su samoograničene. Mogu dobro reagovati na vagalne maneuvre. U ovim okolnostima treba razmotriti upotrebu adenozina i.v., kada se isključi pretkomorski flater i kada je hemodinamsko stanje stabilno; tokom primene potrebno je stalno EKG praćenje. Beta-blokatori mogu biti efikasni, ukoliko nisu kontraindikovani. Elektrokardioverziju treba upotrebiti ako se aritmija loše toleriše.

Tabela 24. Lečenje atrijalne fibrilacije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Treba razmotriti kontrolu ritma kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom posle korekcije stanja koje je bilo njen okidač ili supstrat (npr. ishemija).	IIa	C	-
Akutna kontrola frekvence atrijalne fibrilacije			
Indikovana je iv. primena beta blokatora ili nehidropiridinskih blokatora Ca kanala (npr. diltiazem, verapamil), ukoliko ne postoje znaci akutne srčane insuficijencije	I	A	323
Primena amjodarona ili digitalisa iv. je indikovana u slučaju brzog komorskog odgovora i prisustva akutne srčane insuficijencije ili hipotenzije	I	B	324
Kardioverzija			
Indikovana je neposredna elektrokonverzija u slučajevima kada se ne može brzo postići adekvatna kontrola frekvence farmakološkim agensima, kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i ishemijom, teškim poremećajem hemodinamike ili srčanom insuficijencijom	I	C	-
Indikovana je i.v. primena amjodarona radi konverzije u sinusni ritam stabilnih bolesnika sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom i strukturnom bolesti srca	I	A	250
Digoksin (ND A), verapamil, sotalol, metoprolol (ND B) ili drugi beta-blokatori (ND C) nisu efikasni u konverziji novonastale atrijalne fibrilacije u sinusni ritam i ne treba ih koristiti za kontrolu ritma (iako se beta blokatori ili digoksin mogu koristiti za kontrolu frekvence)	III	A B C	250

Preporučene doze antiaritmika su date u preporukama za lečenje bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom.²⁵⁰

i.v. = intravenski; ND = nivo dokaza

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, ^dCa antagoniste treba davati obazrivo ili izbegavati kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom zbog njihovog negativnog inotropnog dejstva.

5.1.3.2. Komorske aritmije (Tabela 25)

Komorske ekstrasistole su skoro univerzalne prvog dana akutne faze, pa su kompleksne aritmije česte (polimorfne ekstrasistole, salve, fenomen R na T). Njihova vrednost kao prediktora VF je diskutabilna. Ne zahtevaju specifičnu terapiju.

Komorsku tahikardiju treba razlikovati od ubrzanog nodalnog (idioventrikularnog) ritma – posledica reperfuzije koja je obično bezopasna – gde je frekvencija komora <120 otkucaja u minuti. Nizovi VT koja se ne održava (trajanja <30 s) nisu pouzdani prediktivni markeri rane VF i mogu se dobro tolerisati, ne zahtevajući obavezno tretman. Duže epizode mogu dovesti do hipotenzije i srčane insuficijencije i mogu preći u VF. Kako nema dokaza da supresija asimptomatske VT koja se ne održava produžava život, nema indikacija za njeno lečenje (VT koja se ne održava), osim ako ona nije udružena sa hemodinamskom nestabilošću. Samoodržavajuća i/ili hemodinamski nestabilna VT zahteva supresivnu terapiju, sažetu ispod i navedenu u preporukama za komorske aritmije.³²⁵ Elektroverzija (koja zahteva sedaciju svesnih bolesnika) je indikovana kod bilo koje uporne VT i uvek indikovana kod bolesnika koji su hemodinamski nestabilni.³²⁶ To je najsigurniji metod za zaustavljanje samoodržavajuće VT u akutnom STEMI. Ako bolesnik deluje hemodinamski stabilno, može se dati i.v. amjodaron, sotalol ili lidokain radi njenog zaustavljanja (ako se smatra da je VT povezana sa postojećom ishemijom), ali je procenat konverzija mali. **Amjodaron je jedini antiaritmik koji nema teške proaritmijske efekte kod bolesnika sa smanjenom ejectionom frakcijom leve komore, pa je stoga lek izbora za bolesnike sa smanjenom funkcijom leve komore.** U kohorti bolesnika (u kojoj je većina imala koronarnu bolest) sa stabilnom samoodr-

žavajućom VT (ali bez akutnog infarkta miokarda), i i.v. amjodaron i prokainamid su bili relativno neefikasni, sa procentom konverzije od 25% i 30% za amjodaron i prokainamid, redom. Klinički značajna hipotenzivna reakcija dovela je do prekida amjodaronske i prokainamidske infuzije i neposredne kardioverzije jednosmernom strujom kod 6% i 19% bolesnika, redom.³²⁷

Komorska fibrilacija: treba preduzeti neposrednu defibrilaciju prema preporukama navedenim u internacionalnim vodičima za kardiopulmonalnu reanimaciju.^{326,328} Iako je pokazano da lidokain može smanjiti učestalost VT u akutnoj fazi infarkta miokarda, ovaj lek povećava rizik od asistolije. Metaanaliza 14 studija pokazala je veći mortalitet kod bolesnika lečenih lidokainom u odnosu na kontrolnu grupu, zbog čega nije opravdana rutinska, profilaktička upotreba ovog leka.³²⁹ U retrospektivnoj analizi bolesnika sa STEMI koji su razvili samoodržavajuću VT/VF (n=1126, 5.9%) u GUSTO IIB i III studijama ukupna smrtnost je upoređivana među onima koji su primali amjodaron (n=50, 4.4%), lidokain (n=664, 59%) i onih koji nisu primali antiaritmike (n=302, 26.8%). Među bolesnicima koji su preživeli 3 sata, amjodaron je bio povezan sa povećanim mortalitetom tokom 30 dana i 6 meseci, ali lidokain nije; ova opservacija je istakla potrebu za randomizovanim studijama u ovoj populaciji.³³⁰

Samoodržavajuća VT ili VF, koja se razvija van akutne faze (pod pretpostavkom da komorska aritmija nije posledica reverzibilnog uzroka, kao što je elektrolitni disbalans ili tranzitorna ishemija/reinfarkt), podložna je ponavljanju i udružena sa visokim rizikom od smrti. Iako uvek treba isključiti ishemiju miokarda u slučajevima komorskih aritmija, treba naglasiti da ne izgleda da revaskularizacija može prevenirati pojavu srčanog zastoja kod bolesnika sa značajno oslabljenom funkcijom leve komo-

re ili samoodržavajućom monomorfnom VT, čak i u slučaju da je uzrok aritmije bila reverzibilna ishemija.^{331,332} **Među bolesnicima koji su preživeli VF ili samoodržavajuću VT, terapija kardioverter defibrilatorom (ICD) doводи do značajnog smanjenja mortaliteta u poređenju sa terapijom antiaritmikima (uglavnom amjodaronom).**³³³ Sa izuzetkom beta blokatora, antiaritmici se nisu pokazali efikasnim u prvoj liniji lečenja bolesnika sa malignim komorskim poremećajima ritma i ne treba ih davati kao prevenciju od naprasne smrti. **ICD se preporučuje kao sekundarna prevencija u cilju smanjena mortaliteta bolesnika sa značajno oslabljenom funkcijom leve komore, koji imaju samoodržavajuću VT koja ih hemodinamski ugrožava ili su reanimirani zbog VF koja se nije desila u prvih 24-48h.**²⁹¹ Takve bolesnike treba podvrgnuti elektrofiziološkom ispitivanju pre otpusta, radi implantacije kardioverter defibrilatora u cilju sekundarne prevencije naprasne srčane smrti.^{325,333}

Implantacija ICD-a u cilju primarne prevencije dovela je do smanjenja ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa sniženom ejectionom frakcijom (EF <40%) koja je posledica infarkta miokarda koji se desio najmanje 40 dana ranije.^{333,334} **Implantaciju ICD-a treba odložiti najmanje 40 dana od akutnog događaja.** Procenu o potrebi za ugradnju ICD-a u cilju primarne prevencije, u nekim slučajevima, treba odložiti i 3 meseca posle revaskularizacije, da bi prošlo dovoljno vremena za oporavak funkcije leve komore. Procenu da li je bolesnik indikovano za CRT i ICD terapiju treba vršiti onda kada je isključeno da je reč o šamućenom miokardu koji je vijabilan, a prema indikacijama koje su navedene u preporukama.³

5.1.3.3. Sinusna bradikardija i blok

Sinusna bradikardija je uobičajena u prvim satima STEMI, posebno infarkta donjeg zida. U nekim slučajevima, nastaje zbog primene opijata. Često ne zahteva le-

Tabela 25. Lečenje komorskih aritmija i poremećaja prvođenja u akutnoj fazi

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Indikovana je kardioverzija jednosmernom strujom kod VT koja se održava i kod VF	I	C	-
Treba razmotriti upotrebu amjodarona iv. kod monomorfne, samoodržavajuće VT koja se ponavlja ili je refraktarna na kardioverziju jednosmernom strujom ^d	IIa	C	-
Može se lečiti primenom lidokaina i.v. ili sotalolom ^e	IIb	C	-
Treba razmotriti uklanjanje elektrode privremenog pejsmejкера ako je VT refraktarna na kardioverziju ili se često ponavlja uprskos primeni antiaritmika	IIa	C	-
Ponavljane, simptomatske salve monomorfne VT koja se ne održava treba ili samo pratiti ili lečiti i.v. beta blokatorima, sotalolome ili amjodaronom ^d	IIa	C	-
Polimorfna VT			
• treba je lečiti i.v. beta blokatorima ^e	I	B	320,336
• ili iv. amjodaronom ^d	I	C	-
• treba uraditi hitnu angiografiju ako se sumnja na ishemiju miokarda	I	C	-
• može se lečiti i.v. lidokainom	IIb	C	-
• obavezna je brza procena i korekcija elektrolitnog poremećaja, razmotriti i magnezijum	I	C	-
• treba je lečiti povećanjem frekvence plasiranjem sonde privremenog pejsmejкера u desnu komoru ili infuzijom izoprotenerola	IIa	C	-
U slučajevima kada postoji sinusna bradikardija i hipotenzija, AV blok II stepena (Mobitz II) ili AV blok III stepena koji do- vodi do hipotenzije ili srčane insuficijencije:			
• indikovana je upotreba atropina i.v.	I	C	-
• u slučajevima gde nema odgovora na atropin indikovana je implantacija privremenog pejsmejкера	I	C	-
• indikovana je hitna angiografija i eventualna revaskularizacija kod bolesnika koji nisu dobili reperfuzionu terapiju	I	C	-
Lečenje komorskih aritmija i procena rizika od naprasne smrti dugoročno			
Indikovana je specijalizovana elektrofiziološka procena za implantaciju ICD-a radi sekundarne prevencije naprasne srčane smrti kod bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije leve komore, samoodržavajućom VT koja prouzrokuje hemodinamsku nestabilnost ili kod onih koji su preživeli VF koja desila van akutne faze	I	A	333
Primena ICD terapije kao sekundarne prevencije je indikovana radi smanjenja mortaliteta kod bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije leve komore, samoodržavajućom VT koja prouzrokuje hemodinamsku nestabilnost ili kod onih koji su preživeli VF koja desila van akutne faze	I	A	333
Da bi se postavila indikacija za primenu ICD terapije kao primarne prevencije, treba proceniti rizik za naprasnu srčanu smrt ehokardiografskom procenom EF LK, najmanje 40 dana od akutne faze, kod bolesnika sa EF LK ≤40%	I	A	333

Preporučene doze antiaritmika su date u preporukama za lečenje bolesnika sa komorskim aritmijama i prevenciju naprasne srčane smrti.³²⁵

AV = atrioventrikularni; iv. = intravenski; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; EF LK = ejectiona frakcija leve komore; VF = ventrikularna fibrilacija; VT = ventrikularna tahikardija.

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, ^dLekove koji produžavaju QT interval ne treba koristiti ako je QT interval u osnovi produžen, ^eI.v. sotalol i beta blokatore ne treba davati kod niske ejectione frakcije

čenje. Ukoliko je udružena sa teškom hipotenzijom, sinusnu bradikardiju treba lečiti atropinom i.v., u dozi od 0,25–0,5 mg, koja se može ponavljati do ukupno 1,5–2 mg. Povremeno, bradikardija može biti udružena sa hipotenzijom u kasnijoj fazi. Ako tada ne reaguje na primenu atropina, savetuje se privremeni pejsing.

AV blok prvog stepena ne zahetva lečenje.

AV blok II stepena tip I (Mobitz I ili Wenckebach) je obično udružen sa dijafragmalnim infarktom i retko dovodi do hemodinamske nestabilnosti. Ako se to ipak desi, prvo treba dati atropin. Ako to ne uspe, treba plasirati pejsing. Treba odložiti upotrebu lekova koji usporavaju AV provođenje (kao što su beta-blokatori, digitalis, verapamil, amiodaron).

AV blok II stepena tip II (Mobitz II) i kompletan AV blok mogu biti indikacije za implantaciju elektrode pejsmejke, naročito ako bradikardija dovodi do hipotenzije i srčane insuficijencije. Ako je u pitanju težak hemodinamski poremećaj, treba razmotriti implantaciju pretkomorsko-komorskog (AV sequential) pejsmejke. Kod bolesnika koji nisu dobili reperfuzionu terapiju uvek treba razmotriti revaskularizaciju.

AV blok udružen sa dijafragmalnim infarktom je obično lokalizovan iznad Hisovog snopa i udružen sa prolaznom bradikardijom sa ritmom izmicanja sa uskim QRS kompleksima (iznad 40 otkucaja u minuti) i ima nizak mortalitet. Često spontano prestaje i retko zahteva intervenciju. AV blok udružen sa prednjim infarktom je najčešće lokalizovan ispod AV čvora, udružen sa sporim ritmom izmicanja i širokim QRS kompleksima i ima visok mortalitet (do 80%) zbog obimne nekroze miokarda. Novonastali blok grane ili hemiblok obično ukazuje na veliki prednji infarkt. U tim situacijama postoji velika verovatnoća za razvoj i kompletnog AV bloka i srčane insuficijencije.

Posle AV bloka, bi- i trifascikularnog bloka i elektroškoka može nastati asistolija. Ako postoji implantirana elektroda pejsmejke treba pokušati sa pejsingom. Ako ne, treba početi sa spoljašnjom masažom srca, ventilacijom i transtorakalnim pejsingom.

U slučaju uznapređovalog AV bloka sa sporim ritmom izmicanja treba plasirati, venskim putem, elektrodu privremenog pejsmejke, kao što je gore opisano, a isto treba razmotriti i ako se razvije bi ili trifascikularni blok. Pristup preko vene subklavije treba izbegavati posle fibrinolize ili ako je bolesnik na antikoagulantnoj terapiji. U ovim situacijama treba izabrati drugi put. Indikacije za pejsing su detaljno opisane u preporukama ESC za srčani pejsing i resinhronizacionu terapiju.²⁹¹ Implantacija stalnog pejsmejke je indikovana kod bolesnika sa perzistentnim AV blokom III stepena, perzistentnim AV blokom II stepena i blokom grane, i kod prolaznog AV bloka II stepena tipa Mobitz II ili kompletnog blok udruženih sa novonastalim blokom grane.²⁹¹

5.2. Srčane komplikacije

Određene demografske karakteristike i aspekti procedure definišu bolesnike sa visokim rizikom za razvoj komplikacija, koji zahtevaju intenzivno praćenje. Često se navode uznapređovale godine, simptomi Killip klase II–IV, trosudovna bolest, prednji infarkt, produženo vre-

me ishemije i smanjen TIMI protokol.²¹³ Neke mehaničke komplikacije mogu se dogoditi u prvim danima akutnog infarkta, iako je njihova učestalost smanjena usled porasta broja brze i efektivne reperfuzione terapije. Sve su životno ugrožavajuće i zahtevaju brzu detekciju i lečenje. Ponavljanim kliničkim pregledima (najmanje dva puta dnevno) može se registrovati novonastali šum koji upućuje na mitralnu regurgitaciju ili rupturu septuma, što onda treba potvrditi ili isključiti hitnom ehokardiografijom. Kod bolesnika koji zahtevaju hitnu hirurgiju zbog ozbiljnih mehaničkih komplikacija treba, ukoliko je moguće, istovremeno uraditi i CABG.

5.2.1. Mitralna regurgitacija

Mitralna regurgitacija se može desiti tokom subakutne faze zbog dilatacije leve komore, disfunkcije papilarnog mišića ili ruptur vrha papilarnog mišića ili horde tendinee. Obično se ispoljava iznenadnim hemodinamskim pogoršanjem sa akutnom dispnejom, kongestijom pluća i novonastalim sistolnim šumom, koji može biti potcjenjen u ovom kontekstu. Kliničkim pregledom se može posumnjati na dijagnozu, a treba je odmah potvrditi izvođenjem hitne ehokardiografije. Brzo može doći do razvoja edema pluća i kardiogenog šoka. Lečenje se zasniva na smanjivanju naknadnog opterećenja (afterload) da bi smanjio volumen regurgitacije i kongestija pluća, ako to dozvoljava krvni pritisak. Intravenska primena diuretika, vazodilatatora i inotropika može stabilizovati stanje bolesnika, pripremajući ga za angiografiju i hirurgiju. Potrebna je hitna hirurška rekonstrukcija ili zamena valvule.³³⁷

5.2.2. Ruptura slobodnog zida srca

Ruptura slobodnog zida leve komore može se desiti tokom subakutne faze transmuralnog infarkta i može se ispoljiti iznenadnim bolom i kardiovaskularnim kolapsom sa elektromehaničkom disocijacijom. Razvoj hematoperikarda i tamponade obično brzo dovodi do smrtnog ishoda. Dijagnoza se potvrđuje ehokardiografskim pregledom. Kod subakutne ruptur slobodnog zida, nastale formiranjem tromba na mestu ruptur, ako se prepozna, ima vremena za perikardiocentezu i hitnu hirurgiju.

5.2.3. Ruptura interventrikularnog septuma

Ruptura interventrikularnog septuma se obično ispoljava naglim kliničkim pogoršanjem sa razvojem akutne srčane insuficijencije i grubim sistolnim šumom, tokom subakutne faze. Dijagnoza se postavlja ehokardiografskim pregledom, koji omogućava razlikovanje ovog stanja od akutne mitralne regurgitacije, kao i određivanje lokalizacije i veličine defekta.³³⁸ Levo-desni šant koji potom nastaje može dovesti do pojave simptoma i znakova akutne, novonastale, insuficijencije desnog srca. Primena IABP može stabilizovati stanje bolesnika u toku pripreme za angiografiju i hiruršku intervenciju. Diuretike i vazodilatatore i.v. treba pažljivo primenjivati kod bolesnika sa hipotenzijom. Potrebna je hitna hirurška intervencija, ali nema konsenzusa o optimalnom vremenu za izvođenje operacije.³³⁹ Rano izvedena hirurška intervencija udružena je sa visokim mortalitetom i visokim rizi-

kom od ponovne ruptуре, dok odložena hirurška intervencija omogućava lakšu rekonstrukciju septuma u formiranom ožiljnom tkivu, ali nosi visok rizik od proširenja ruptуре, tamponade ili smrti tokom čekanja na operaciju. Mortalitet je, kod svih bolesnika, i dalje visok, a viši je kod bolesnika sa inferobazalnim nego sa anteroapikalnim defektom.

5.2.4. Infarkt desne komore

Infarkt desne komore može da se javi izolovano, ili, mnogo češće, u sklopu dijafragmalnog STEMI. Najčešće se ispoljava trijadom koja podrazumeva hipotenziju, čista pluća i povećan jugularni venski pritisak. Elevacija ST segmenta $\geq 1\text{mV}$ u odvodima V1 i RV4 ukazuje na infarkt desne komore i trebalo bi rutinski da se slika kod bolesnika sa dijafragmalnim infarktom i hipotenzijom. Doppler ehokardiografija pokazuje dilataciju desne komore, nizak pritisak u plućnoj arteriji, dilataciju hepatičnih vena i različit stepen oštećenja kinetike donjeg zida.

Ključna terapija, bez obzira na distenziju jugularnih vena, su infuzije tečnosti, u cilju izbegavanja nastajanja hipotenzije ili lečenja već postojeće. Uz to, treba izbegavati diuretike i vazodilatatore da ne bi pogoršali hipotenziju. Važno je održavanje sinusnog ritma i atrioventrikularne sinhronizacije. Potrebno je rano lečenje komorske fibrilacije ili AV bloka.

5.2.5. Perikarditis

Učestalost perikarditisa posle STEMI je smanjena pojavom moderne, efektivne reperfuzione terapije.³⁴⁰ Manifestuje se ponavljanim bolovima u grudima koji su obično oštrog tipa, i, za razliku od ishemijskih, menjaju se sa položajem tela i disanjem. Može biti udružen sa reelevacijom ST segmenta. Ipak, ta reelevacija je obično umerena i progresivna, za razliku od naglo nastale reelevacije ST segmenta kod reokluzije koronarne arterije, nastale, na primer, usled tromboze stenta. Postojanje perikardnog trenja će potvrditi dijagnozu, ali ono često izostaje, posebno kod znatne efuzije perikarda. Ehokardiografskim pregledom će se registrovati efuzija, ako postoji, odrediti njena veličina, i isključiti hemoragijska efuzija sa tamponadom. Bol se smanjuje na primenu visokih doza aspirina, paracetamola i kolhicina. Treba izbegavati kortikosteroide i dugotrajnu upotrebu nesteroidnih antiinflamatornih lekova zbog rizika od istanjenja ožiljnog tkiva sa razvojem aneurizme ili ruptуре. Retko je potrebna perikardiocenteza, ali je treba uraditi u slučajevima hemodinamske nestabilnosti sa znacima tamponade. Kada postoji perikardna efuzija, treba prekinuti davanje antikoagulantne terapije osim ako nije apsolutno indikovana.

5.2.6. Aneurizma leve komore

Kod bolesnika sa velikim transmuralnim infarktom (posebno anterolateralnim) može doći do progresije infarkta sa posledičnim razvojem aneurizme leve komore. Ovaj proces remodelovanja (dilatacija leve komore, formiranje aneurizme i opterećenje volumenom) dovodi do kombinovane sistolne i dijasolne disfunkcije, a često

i mitralne regurgitacije. Doppler-ehokardiografskim pregledom se može proceniti volumen leve komore, ejekciona frakcija, segmentni ispadi u kinetici, i uočiti prizidni trombi koji zahtevaju antikoagulantnu terapiju. Pokazano je da ACE inhibitori/ARB i antagonisti aldosterona ublažavaju proces remodelovanja kod transmuralnog infarkta i povećavaju preživljavanje, pa ih treba dati u ranoj fazi, odmah po hemodinamskoj stabilizaciji. Veliki broj bolesnika će razviti simptome i znake hronične srčane insuficijencije. Njih treba lečiti prema preporukama za srčanu insuficijenciju.²⁸⁴

5.2.7. Tromb u levoj komori

Učestalost pojave prizidnog tromba leve komore je opala, najviše zbog napretka u reperfuzionoj terapiji, raširenoj upotrebi više antitrombotičnih lekova u STEMI i smanjenju veličine infarkta efektivnom, brzom reperfuzijom miokarda.^{341,342} Iako neke studije ukazuju na to da, do u jednoj četvrtini slučajeva sa prednjim infarktom, postoje uočljivi trombi u levoj komori,³⁴³ postojanje tromba u levoj komori je udruženo sa lošom prognozom zbog njegove udruženosti sa velikim infarktom. To se posebno odnosi na prednji koji obuhvata i vrh komore, i rizik od sistemske embolizacije. Relativno stare studije pokazale su da primena antikoagulantne terapije kod bolesnika sa velikim ispadima u kinetici na prednjem zidu, smanjuje broj slučajeva sa prizidnim trombom.^{344,346} Stoga, treba razmotriti upotrebu antikoagulantne terapije kod bolesnika sa velikim ispadima u kinetici na prednjem zidu, da bi se sprečilo stvaranje tromba, ukoliko imaju mali rizik od krvarenja. **Prema konsenzusu, prizidni trombi zahtevaju oralnu antikoagulantnu terapiju antagonistima vitamina K u trajanju do 6 meseci, kada se jednom postavi dijagnoza.** Ipak, ovo pitanje ostaje otvoreno u novoj eri stavljanja stentova i primene dvojnog antiagregacione terapije. Trostruka terapija (kombinovanje dvojnog antiagregacione i oralne antikoagulantne terapije) povećava rizik od krvarenja. Optimalno trajanje ovakve trostruke antitrombotičke terapije nije poznato, a trebalo bi da uzima u obzir potencijalni rizik od krvarenja sa jedne i tromboze stenta sa druge strane. **Kontrolni pregled leve komore posle 3 meseca terapije omogućava prekid antikoagulantne terapije pre isteka 6 meseci, ukoliko više nema dokaza za postojanje tromba, a posebno ako je došlo do oporavka kinetike vrha srca.**

6. Nedostaci u dokazima i polja daljih istraživanja

Prisutne su i dalje brojne nedoumice u vezi sa zbunjivanjem STEMI koje daju prostora za dalja istraživanja u budućnosti:

- Razvijanje strategija za minimiziranje srčane smrti u prvim satima može značajno doprineti većem preživljavanju.
- Podizanje svesti pacijenata i javnosti o simptomima koji se mogu odnositi na STEMI i neophodnost direktnog poziva službi hitne pomoći preko jedinstvenog centralizovanog telefonskog broja mogu značajno da skrate vreme kašnjenja pacijenata do tretmana.

- Istraživanje da li pre-hospitalna tromboliza i dalje ima ulogu u zbrinjavanju pacijenata koji su pregledani urbo po pojavi simptoma – i koji inače imaju pristup primarnoj PCI – jeste bitna tema koja se trenutno ispituje u okviru randomizovane kliničke studije Strategija za Reperfuziju rano nakon infarkta miokarda (STREAM).
- Iako su određeni centri i geografske oblasti postigli veliki napredak u obezbeđivanju visoko kvalitetnog zbrinjavanja bolesnika sa STEMI, prisutna je trajna potreba za uspostavljanjem najadekvatnijeg prehospitalnog i hospitalnog zbrinjavanja, kako bi se skratilo vreme od dijagnoze do lečenja na jedinstven način u svetu. Od velikog je značaja dizajniranje optimalnih kliničkih puteva za obezbeđivanje visoko kvalitetne i homogene rane dijagnoze i lečenja STEMI na nacionalnom nivou.
- Smanjivanje ili ublažavanje oštećenja miokarda i disfunkcije LK nakon STEMI takođe predstavlja jedan od glavnih ciljeva. Testirano je nekoliko strategija sa korišćenjem brojnih farmakoloških i nefarmakoloških pristupa.
- Definisane optimalnih strategija zbrinjavanja neokludiranih krvnih sudova kod pacijenata koji su uspešno lečeni primarnom PCI okludirane arterije.
- Postoji potreba za definisanjem optimalnog dugoročnog antitrombotskog režima za bolesnike kojima je implantiran stent i kod kojih postoji indikacija za oralnu antikoagulantnu terapiju (npr. u slučajevima visoko rizične atrijalne fibrilacije, veštačkog srca ili tromba u LK).
- Novi antitrombotički lekovi kao dodatak Aspirinu i inhibitorima ADP receptora smanjuju ishemijske događaje ali povećavaju rizik od krvarenja. Ipak, potrebno je da se utvrdi koja je to optimalna kombinacija antikoagulantne i antitrombotične terapije.
- Imajući u vidu povećan rizik od krvarenja u vezi sa dvojnog i trojnog antitrombotičkom terapijom, bilo bi poželjno da se testiraju jednostavnije kombinacije i pojasni optimalno trajanje lečenja koje bi omogućilo preveniranje ishemijskih/trombotičkih događaja.
- Kod pacijenata sa poznatim dijabetesom ili akutnom hiperglikemijom, optimalna strategija koja se odnosi na nivo šećera u krvi u akutnoj fazi ili neposredno po otpustu iz bolnice, nije još uvek najjasnija, kao i što se tiče optimalnih lekova i ciljeva terapije.
- Razvijanje perkutanih tehnika za zbrinjavanje ventrikularnih septalnih defekata može omogućiti da se izbegnu kašnjenja u vezi sa hirurškom korekcijom i pruži potencijalno životnospašavajuća terapija ovim veoma visokorizičnim pacijentima.
- Potrebno je da se utvrdi efektivnost i sigurnost čelijske terapije kako bi se zamenio miokard ili smanjile posledice miokardnog oštećenja.
- Nije najjasnija optimalna terapijska strategija za smanjivanje rizika od naprasne srčane smrti kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja VF i VT nakon STEMI.
- Potrebno je više dokaza o efektivnoj strategiji za postizanje i dugoročnu kontrolu faktora rizika.

References

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-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, BassandJP, Agewall S, BaxJ, 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, BaxJJ, 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, Neyens 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 J, 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 N°310, 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, Klinecva 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, Filipatos 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, Buyschaert 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 De Werf 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, Lorenzova 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, Pougès 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 prehospital 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, Maestros 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: 1598-1606.
 46. McMullan JT, Hinckley W, Bentley J, Davis T, Fermann GJ, Gunderman M, Hart KW, Knight WA, Lindsell CJ, Miller C, Shackelford 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, Lagner 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, Poulouse 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, Matterna 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. *BrMed J* 2009;338:b1807.
 57. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Kruse LR, Thaysen 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, Hanaan G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: theUSIC 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, Lobo-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, Szkodziniski 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, Otervanger 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, Cattani 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, Witzentbichler 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 (RI-VAL): 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, Liyo 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, Syvance M, Suttrop MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal 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, Witzentbichler 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, Witzentbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambink 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, Ardenne C, Vignati E, 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, Vejstrup 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. Sjaauw 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. Should We 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 JJ, Brueren G, Peels K, van Dantzig JM, Van't Veer M, Koolen J, Pijls NH, Michels R. Comparison of drug-eluting and bare-metal 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 (TRITON-TIMI 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, Chouhied 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, Witzencbichler 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. Bivalir-udin 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, Witzencbichler 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, Witzencbichler 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, Wöhrle 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 athero- thrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-2932.
135. Leon MB, Baim DS, PopmaJJ, 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 de Werf 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, Stenstrand 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, Tchong 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, Moccetti 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 double-blind 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 de Werf 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-1053.
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 de Werf 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, Hjelm 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 non-invasive 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, Scherthaner 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 cost-effectiveness 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: e1111-e1116.
 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, Moyer 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, Knutti 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, Ezquerro 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. Gulliksson 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, Bal-estroni 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. *BrMed 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, Roncaglioli 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, Kubbaejeh 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, double-blind 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, Malmborg 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 score=1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;103:683-685.
252. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, J. R, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober 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 focused 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, Bosch 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, Lanus 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, Verstruyft 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, Vineranu 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, Ghalibafian 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 dorexaban (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 A, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guide-

- lines 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: p331-401.
 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, Mohacs 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, placebo-controlled, 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-Gluz 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, Sjaauw 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, Leeser 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, Swyer 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, Eliassen 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, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine- dobutamine 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, Hui-kuri 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 Focused 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, Fährat 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 non-invasive 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, Trincherio 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, Kandalkar 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.