



**WYTYCZNE DOTYCZĄCE  
POSTĘPOWANIA W OSTRYM ZAWALE SERCA  
Z UTRZYMUJĄCYM SIĘ  
UNIESIENIEM ODCINKA ST**

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego  
do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST

Warszawa 2009

Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy Sanofi Aventis



Firma Sanofi Aventis nie była zaangażowana w powstanie tej publikacji i w żaden sposób nie wpływała na jej treść

# KARDIOLOGIA POLSKA

## *Polish Heart Journal*

miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

*Official Monthly Peer-Reviewed Journal of the Polish Cardiac Society, since 1957*

*Indexed in: ISI Journal Master List, ISI Science Citation Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),*

*Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),*

*KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Polish Medical Library (GBL)*

### **redaktor naczelny/***editor-in-chief*

Piotr Kutakowski

### **zastępca redaktora naczelnego/**

#### **deputy editor**

Bronisław Bednarz

### **sekretarz redakcji/***managing editor*

Urszula Grochowicz

### **honorowy redaktor Kardiologii Polskiej/**

#### **honorary editor**

#### **of the Polish Heart Journal**

Leszek Ceremużyński

### **biuro redakcji/***office manager*

Sylvia Skibińska

### **adres redakcji/***address*

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

ul. Stawki 3a, lok. 3

00-193 Warszawa

tel./faks +48 22 887 20 56-7

<http://www.kardiologiapolska.pl>

e-mail: [kardiologiapolska@ptkardio.pl](mailto:kardiologiapolska@ptkardio.pl)

### **międzynarodowa rada naukowa/** **international scientific board**

Eugene Braunwald (US)

Michel Bertrand (FR)

Günter Breithardt (DE)

John Camm (GB)

William McKenna (GB)

Lionel H. Opie (ZA)

Philip A. Poole-Wilson (GB)

Eric Prystowsky (US)

Borys Surawicz (US)

Patric Serruys (NL)

John Taylor (GB)

Frans Van de Werf (BE)

Salim Yusuf (CND)

### **krajowa rada naukowa/** **national scientific board**

#### **redaktorzy działów/***section editors*

Andrzej Bochenek

Barbara Dąbrowska

Robert J. Gil

Piotr Hoffman

Tomasz Pasierski

Ryszard Piotrowicz

Piotr Podolec

Franciszek Walczak

Krzysztof Wrabec

Marian Zembala

#### **redaktorzy-konsultanci/** **consulting editors**

Andrzej Beręsewicz

Robert J. Gil

Jarostaw Kasprzak

Krzysztof Narkiewicz

Tomasz Pasierski

### **członkowie rady naukowej/** **scientific board members**

Grażyna Brzezińska-Rajsyz

Andrzej Budaj

Stefan Chłopicki

Andrzej Cieśliński

Barbara Cybulska

Jarostaw Drożdż

Jacek Dubiel

Ryszard Gryglewski

Włodzisław Januszewicz

Zdzisława Kornacewicz-Jach

Jerzy Korewicki

Maria Krzemińska-Pakuła

Jerzy Kuch

Bogdan Lewartowski

Andrzej Lubiński

Bohdan Maruszewski

Grzegorz Opolski

Lech Poloński

Piotr Ponikowski

Witold Rużyłło

Andrzej Rynkiewicz

Stefan Rywik

Tomasz Siminiak

Janina Stępińska

Andrzej Szczeklik

Marek Sznajderman

Michał Tendera

Adam Torbicki

Wiesława Tracz

Maria Trusz-Gluza

Adam Witkowski

Henryk Wysocki

Tomasz Zdrojewski

### **wydawca/***publisher*

#### **TERMEDIA Wydawnictwo**

ul. Wenedów 9/1,

61-614 Poznań, Poland

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)

<http://www.termedia.pl>

### **biuro w Warszawie/***Warsaw office*

tel./faks +48 22 827 75 14

e-mail: [biuro.warszawa@termedia.pl](mailto:biuro.warszawa@termedia.pl)

### **dział dystrybucji i prenumeraty/***distribution and subscriptions*

Wiesława Powierża

tel. +48 61 656 22 00

e-mail: [w.powierza@termedia.pl](mailto:w.powierza@termedia.pl)

Nakład suplementu: 10 000 egz./*Circulation of 10,000 copies*

Za treść reklam umieszczonych w *Kardiologii Polskiej* odpowiadają reklamodawcy. Reklamy leków wydawanych na receptę skierowane są tylko do lekarzy, którzy posiadają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania.

### **prezes Zarządu/***president of the Management Board*

#### **redaktor naczelny Wydawnictwa/**

#### **editor-in-chief of the Publishing House**

Janusz Michalak

e-mail: [j.michalak@termedia.pl](mailto:j.michalak@termedia.pl)

### **dyrektor Wydawnictwa/***director of the Publishing House*

Andrzej Kordas

e-mail: [a.kordas@termedia.pl](mailto:a.kordas@termedia.pl)

### **dział marketingu i reklamy/***marketing and advertising*

Anita Jóźwiak

tel. +48 61 822 77 81 w. 14

e-mail: [a.jozwiak@termedia.pl](mailto:a.jozwiak@termedia.pl)

**instrukcja dla autorów:** [www.kardiologiapolska.pl](http://www.kardiologiapolska.pl)

**przysyłanie prac drogą elektroniczną:**

[www.kardiologiapolska.pl/panel](http://www.kardiologiapolska.pl/panel)

**instruction for authors:** [www.kardiologiapolska.pl/en](http://www.kardiologiapolska.pl/en)

**electronic submission:**

[www.kardiologiapolska.pl/editorialsystem](http://www.kardiologiapolska.pl/editorialsystem)



# Postępowanie w ostrym zawale serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST

**Autorzy/członkowie Grupy Roboczej:** Frans Van de Werf, przewodniczący (Belgia)\*, Jeroen Bax (Holandia), Amadeo Betriu (Hiszpania), Carina Blomstrom-Lunqvist (Szwecja), Filippo Crea (Włochy), Volkmar Falk (Niemcy), Gerasimos Filippatos (Grecja), Keith Fox (Wielka Brytania), Kurt Huber (Austria), Adnan Kastrati (Niemcy), Annika Rosengren (Szwecja), P. Gabriel Steg (Francja), Marco Tubaro (Włochy), Freek Verheugt (Holandia), Franz Weidinger (Austria), Michael Weis (Niemcy)

**Komisja ESC ds. Wytycznych Dotyczących Postępowania (CPG):** Alec Vahanian (przewodniczący) (Francja), John Camm (Wielka Brytania), Raffaele De Caterina (Włochy), Veronica Dean (Francja), Kenneth Dickstein (Norwegia), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Funck-Brentano (Francja), Irene Hellemans (Holandia), Steen Dalby Kristensen (Dania), Keith McGregor (Francja), Udo Sechtem (Niemcy), Sigmund Silber (Niemcy), Michał Tendera (Polska), Petr Widimsky (Czechy), José Luis Zamorano (Hiszpania)

**Recenzenci dokumentu:** Sigmund Silber (koordynator CPG) (Niemcy), Frank V. Aguirre (Stany Zjednoczone), Nawwar Al-Attar (Francja), Eduardo Allegria (Hiszpania), Felicita Andreotti (Włochy), Werner Benzer (Austria), Ole Breithardt (Niemcy), Nicholas Danchin (Francja), Carlo Di Mario (Włochy), Dariusz Dudek (Polska), Dietrich Gulba (Niemcy), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Philipp Kaufmann (Szwajcaria), Ran Kornowski (Izrael), Gregory Y. H. Lip (Wielka Brytania), Frans Rutten (Holandia)

**Słowa kluczowe:** ostry zawał serca • uniesienie odcinka ST • choroba niedokrwienna mięśnia sercowego  
• leczenie reperfuzyjne • prewencja wtórna

**\*Adres do korespondencji:**

prof. dr F. Van de Werf, Department of Cardiology, University Hospital Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgia  
e-mail: frans.vandewerf@uzleuven.be

Niniejszy dokument Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) przeznaczony jest wyłącznie na użytek osobisty i do celów edukacyjnych. Niedopuszczalne jest wykorzystanie go dla celów komercyjnych. Bez pisemnej zgody ESC tłumaczenie lub reprodukcja całości dokumentu lub jakiegokolwiek jego części jest zabroniona. O zgodę taką należy wystąpić pisemnie do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, strony upoważnionej w tym zakresie przez ESC.

**Oświadczenie.** Wytyczne ESC przedstawiają stanowisko ESC, które zostało wypracowane w toku szczegółowej analizy danych naukowych dostępnych w chwili formułowania zaleceń. Zachęca się wszystkich pracowników systemu ochrony zdrowia do uwzględniania w całości ich przekazu przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Wytyczne nie zdejmują jednak z lekarzy indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie decyzji u poszczególnych pacjentów, po konsultacji z samymi zainteresowanymi, a gdy to wskazane lub konieczne – z ich opiekunami. Na barkach lekarzy spoczywa też weryfikowanie w chwili podejmowania leczenia zasad i przepisów prawnych odnoszących się do stosowanych leków i urządzeń służących terapii.

© The European Society of Cardiology 2008. Wszelkie prawa zastrzeżone. Pozwolenie na wykorzystanie  
– e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

## Spis treści

A. Wprowadzenie	55	E. Postępowanie w późniejszym okresie szpitalnym	77
B. Wstęp	56	1. Uruchamianie	77
1. Definicja ostrego zawału serca	56	2. Postępowanie w szczególnych powikłaniach wewnątrzszpitalnych	77
2. Patogeneza ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST	56	a. Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna	77
3. Przebieg naturalny STEMI	57	b. Skrzeplina wewnątrzkomorowa i zatory w krążeniu systemowym	77
C. Pierwszy kontakt i opieka w sytuacjach nagłych	57	c. Zapalenie osierdzia	77
1. Wstępne rozpoznanie i wczesna ocena ryzyka	58	d. Późne komorowe zaburzenia rytmu	77
2. Leczenie bólu, duszności i lęku	59	e. Dławica pozawałowa i niedokrwienie	78
3. Zatrzymanie akcji serca	60	F. Ocena ryzyka	78
D. Opieka przedszpitalna i wczesna szpitalna	60	1. Wskazania i czas oceny	78
1. Przywrócenie przepływu wieńcowego i reperfuzja mięśnia sercowego	60	2. Ocena żywotności mięśnia sercowego	79
a. Przeszkórne zabiegi na tętnicach wieńcowych	60	3. Ocena ryzyka arytmii w zapobieganiu nagłemu zgonowi	79
b. Leczenie fibrynolityczne	64	G. Rehabilitacja i porady przed wypisaniem ze szpitala	79
c. Leczenie przeciwzakrzepowe bez leczenia reperfuzyjnego	68	1. Aspekty psychologiczne i socjalno-ekonomiczne	80
d. Zapobieganie i leczenie zamknięcia naczyń mikrokrążenia oraz uszkodzenia reperfuzyjnego	68	2. Porady dotyczące stylu życia	80
e. Pomostowanie aortalno-wieńcowe	69	3. Aktywność fizyczna	80
2. Niewydolność serca jako pompy i wstrząs	69	H. Prewencja wtórna	80
a. Charakterystyka kliniczna	69	1. Zaprzestanie palenia	80
b. Łagodna niewydolność serca (klasa II wg Killipa)	69	2. Dieta, suplementy diety i kontrola masy ciała	80
c. Ciężka niewydolność serca i wstrząs (klasa III i IV wg Killipa)	70	3. Aktywność fizyczna	82
3. Powikłania mechaniczne: pęknięcie serca i niedomykalność zastawki mitralnej	71	4. Leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe	83
a. Pęknięcie serca	71	5. Leki beta-adrenolityczne	83
b. Niedomykalność zastawki mitralnej	72	6. Antagoniści wapnia	83
4. Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia w ostrym zawałe serca	72	7. Azotany	84
a. Komorowe zaburzenia rytmu serca	72	8. Inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego	84
b. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca	73	9. Antagoniści aldosteronu	84
c. Bradykardia zatokowa i blok serca	73	10. Kontrola ciśnienia krwi	84
5. Rutynowe leczenie profilaktyczne w ostrej fazie choroby	74	11. Postępowanie w cukrzycy	84
a. Leki przeciwzakrzepowe: kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, leki antytrombinowe	74	12. Wpływ na profil lipidowy	84
b. Leki antyarytmiczne	74	13. Szczepienie przeciwko grypie	85
c. Leki beta-adrenolityczne	74	14. Resynchronizacja serca	85
d. Azotany	75	15. Profilaktyczne wszczepienie kardiowertera-defibrylatora	85
e. Antagoniści wapnia	75	I. Organizacja opieki medycznej	85
f. Inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego	75	1. Opieka przedszpitalna	85
g. Magnez	75	a. Opóźnienie ze strony chorego	85
h. Glukoza-insulina-potas	75	b. System ratownictwa medycznego	86
6. Postępowanie w szczególnych postaciach zawału serca	76	c. Powszechna edukacja na temat resuscytacji krążeniowo-oddechowej	86
a. Zawał prawej komory	76	d. Transport sanitarny	86
b. Zawał serca u chorych na cukrzycę	76	e. Sieci	86
c. Chorzy z dysfunkcją nerek	77	f. Lekarze rodzinni	86
		g. Procedury przyjęcia do szpitala	86
		2. Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej	87
		a. Monitorowanie nieinwazyjne	87
		b. Monitorowanie inwazyjne	87
		3. Okres poszpitalny	87
		J. Braki dowodów naukowych	87
		K. Procedury Grupy Roboczej	87
		Piśmiennictwo	88

## Skróty

ACE	enzym konwertujący angiotensynę
ACT	aktywowany czas krzepnięcia
AF	migotanie przedsionków
APTT	czas kaolinowo-kefalinowy
ARB	bloker receptora angiotensynowego
AV	przedsionkowo-komorowy
BMI	wskaźnik masy ciała
bpm.	uderzeń na minutę
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CI	przedział ufności
COX	cyklooksigenaza
CRP	białko C-reaktywne
CRT	resynchronizacja serca
ECG	elektrokardiogram
EF	frakcja wyrzutowa
EMS	System Ratownictwa Medycznego
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FMC	pierwszy kontakt ze służbą zdrowia
GP	glikoproteina
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości
IABP	kontrapulsacja wewnątrzortalna
ICCU	Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator
INR	znormalizowany wskaźnik międzynarodowy
i.v.	dożylnie
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości
LMVH	heparyna drobnocząsteczkowa
LV	lewa komora
min	minuta
MBG	stopień zaciemnienia (zmatowienia) mięśnia sercowego
MRI	rezonans magnetyczny
NSAID	niesterydowy lek przeciwzapalny
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	iloraz szans
PCI	przeszkórna interwencja wieńcowa
PDA	mikrokomputer osobisty z ekranem dotykowym (palmtop)
PET	pozytronowa tomografia emisyjna
s	sekunda
s.c.	podskórnice
SCD	nagły zgon sercowy
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TIMI	tromboliza w zawał serca
t-PA	tkankowy aktywator plazminogenu
VF	migotanie komór
VT	częstoskurcz komorowy

## A. Wprowadzenie

Wytyczne dotyczące postępowania oraz uzgodnienia ekspertów służą podsumowaniu i ocenie wszelkich dostępnych danych dotyczących danego zagadnienia, tak aby pomóc lekarzom wybrać najlepsze możliwe strategie terapeutyczne u typowych pacjentów cierpiących na określoną chorobę, biorąc pod uwagę nie tylko wynik leczenia, ale także potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Dokumenty zawierające wytyczne postępowania nie zastępują podręczników. Implikacje prawne z nimi związane zostały omówione wcześniej.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology, ESC*) oraz różne organizacje i stowarzyszenia wydały bardzo wiele dokumentów zawierających zalecenia dotyczące postępowania i uzgodnienia ekspertów. Ponieważ wywierają one istotny wpływ na praktykę kliniczną, sformułowano kryteria jakości dotyczące sposobu opracowania wytycznych, tak by wszelkie podejmowane decyzje były zrozumiałe dla osób z nich korzystających. Zalecenia ESC na temat tworzenia i ogłaszania wytycznych dotyczących postępowania oraz uzgodnień ekspertów dostępne są na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org>).

Pokrótko, wyznaczeni w danej dziedzinie eksperci dokonują szczegółowego przeglądu literatury dotyczącej postępowania i/lub zapobiegania w danej sytuacji klinicznej, a także krytycznej oceny zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych oraz stosunku korzyści i ryzyka. Gdy istnieją podstawy naukowe, szacują również spodziewany wpływ wymienionych działań na stan zdrowotny większych społeczności. Stopień wiarygodności danych i siła zaleceń odnoszących się do danej opcji leczniczej są oceniane według zdefiniowanej uprzednio skali, przedstawionej w Tabelach 1. i 2.

Eksperti uczestniczący w pracach komitetów redakcyjnych złożyli pisemne oświadczenia, wyjaśniające ewentualne związki mogące rodzić faktycznie lub potencjalnie konflikt interesów. Zostały one zdeponowane w archiwum *European Heart House*, siedzibie władz ESC. Jakakolwiek zmiana w zakresie konfliktów interesów pojawiająca się w czasie prac nad dokumentem musi być zgłoszona organom ESC. Dokument opracowany przez grupę roboczą został w całości sfinansowany przez ESC, bez jakiegokolwiek udziału przemysłu.

Komisja ds. Wytycznych Dotyczących Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines, CPG*) powołana przez ESC nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów i komisje wspólne. Jest także odpowiedzialna za rozpowszechnienie przekazu wytycznych dotyczących postępowania oraz uzgodnień ekspertów. Dokument, ukończony i zatwierdzony przez wszystkich ekspertów z grupy roboczej, przedkłada się zewnętrznym ekspertom z prośbą o do-

**Tabela 1.** Klasy zaleceń

Klasy zaleceń	Definicja
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna.
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii.
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody.
Klasa IIb	Dowody nie potwierdzają w sposób wystarczający przydatności/skuteczności metody.
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.

**Tabela 2.** Poziomy wiarygodności

Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją chorych lub metaanaliz.
Poziom B	Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją chorych lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów.

konanie recenzji. Następnie jest poddawany ponownemu przeglądowi i ostatecznej akceptacji przez CPG i publikowany.

Po publikacji dokumentu najważniejsze staje się rozpowszechnienie jego przekazu. Pomocne w tym zakresie są wytyczne w wersji kieszonkowej oraz elektronicznej przeznaczone na PDA. Badania ankietowe pokazują jednak, że osoby, do których skierowane są zalecenia dotyczące postępowania, często są nieświadome ich istnienia lub po prostu nie stosują ich w praktyce. Dlatego niezbędne stają się programy implementacji, stanowiące ważne ogniwo w szerzeniu wiedzy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje w tym celu spotkania adresowane do towarzystw w poszczególnych krajach członkowskich i najważniejszych środowisk opiniotwórczych w Europie. Spotkania takie organizuje się również na szczeblu krajowym, ponieważ wytyczne przyjmowane są za obowiązujące przez poszczególne towarzystwa narodowe, a w razie potrzeby dokonuje się ich przekładu na język lokalny. Programy wprowadzania wytycznych w życie są niezbędne, ponieważ wykazano, że zastosowanie w praktyce klinicznej zaleceń postępowania może skutecznie złagodzić przebieg choroby.

Tak więc, tworzenie zaleceń i uzgodnień ekspertów to nie tylko syntetyczna analiza najnowszych wyników badań, ale także konstruowanie narzędzi edukacyjnych oraz odpowiednich programów wdrożeniowych. Proces przejścia od badań klinicznych przez formułowanie zaleceń dotyczą-

cych postępowania do ich wprowadzenia w życie tylko wtedy jest kompletny, gdy organizuje się badania ankietowe i rejestry oceniające zgodność praktyki klinicznej z takimi zaleceniami. Ankiety i rejestry umożliwiają ponadto określenie wpływu ścisłego przestrzegania wytycznych na poprawę rokowania chorych. Wytyczne i zalecenia powinny być pomocne w codziennej praktyce lekarskiej przy podejmowaniu decyzji klinicznych, jednak ostatecznej oceny przydatności różnych sposobów postępowania w konkretnym przypadku musi dokonać lekarz prowadzący.

Wyniki badań, na których opierają się niniejsze wytyczne, nie zostały szczegółowo przedyskutowane w tym dokumencie, szczególnie te opublikowane jakiś czas temu, po to aby zachować przejrzystość i przydatność tekstu dla praktykującego lekarza. Dla zapoznania się ze szczegółami Czytelnika odsyła się do publikacji wyszczególnionych w spisie piśmiennictwa.

Należy przyjąć do wiadomości, że wyniki najlepiej przeprowadzonych badań klinicznych mogą być różnie interpretowane, a dostępne środki mogą ograniczać zastosowanie zalecanych metod leczniczych. Grupa Robocza zdaje sobie sprawę, że w niektórych krajach proponowane metody diagnostyczne i lecznicze mogą być niedostępne lub zbyt drogie dla systemu ochrony zdrowia. Nawet w bogatych krajach coraz większą uwagę zwraca się na ograniczanie wydatków przy podejmowaniu decyzji dotyczących wdrażania odpowiednich metod leczniczych. Wytyczne z założenia nie są nakazem postępowania. Pacjenci różnią się od siebie, dlatego tak ważne jest indywidualne traktowanie każdego z nich i kierowanie się obrazem klinicznym, doświadczeniem lekarza i zdrowym rozsądkiem.

W porównaniu z wytycznymi z roku 2003 najistotniejsze zmiany w niniejszym dokumencie dotyczą leczenia przeciwzakrzepowego i wyboru pomiędzy reperfuzją mechaniczną a farmakologiczną.

## B. Wstęp

### 1. Definicja ostrego zawału serca

Ostry zawał serca można zdefiniować na podstawie charakterystyki klinicznej, elektrokardiograficznej (EKG), biochemicznej i patologicznej [1]. Poniższe wytyczne odnoszą się do osób z objawami klinicznymi niedokrwienia oraz utrzymującym się uniesieniem odcinka ST w EKG (STEMI). U większości tych chorych stwierdza się istotny wzrost stężenia biochemicznych markerów martwicy mięśnia sercowego i powstanie typowego dla zawału serca patologicznego załamka Q. Inna Grupa Robocza opracowała oddzielne wytyczne [2] dla chorych z klinicznymi objawami niedokrwienia, ale bez uniesienia odcinka ST.

### 2. Patogeneza ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST

Za większość przypadków STEMI odpowiada zamknięcie dużej tętnicy wieńcowej. Jej zamknięcie i zmniejszenie w niej przepływu krwi jest zwykle spowodowane mecha-



nicznym rozerwaniem blaszki miażdżycowej z następczym wytworzeniem skrzepliny zamykającej światło naczynia. Nie bez znaczenia może być współistniejący skurcz naczynia i mikrozatorowość. Rzadziej źródłem skrzepliny jest owróżnienie powstałe na powierzchni śródbłotka.

Ryzyko rozerwania blaszki miażdżycowej zależy od jej składu i mechanicznej podatności na uszkodzenie (typ blaszki) oraz stopnia zawężenia światła naczynia (rozmiar blaszki) [3]. Trzy czwarte skrzeplin powodujących zawał serca pochodzi z blaszek miażdżycowych powodujących niewielkie lub umiarkowane zwężenie światła naczynia. Nawet te segmenty tętnic wieńcowych, które są prawidłowe według kryteriów angiograficznych, często w swojej ścianie mają ukryty istotny ładunek zmian miażdżycowych. Szczególnie blaszki miażdżycowe z istotnym remodelingiem ekscentrycznym lub „kompensacyjnym powiększeniem” mogą mieć cienką, włóknistą powłokę i duże zbiorniki tłuszczów, które jednak nie wpuklają się do światła tętnicy [4]. Prawdopodobieństwo uszkodzenia blaszek powodujące zawał serca jest podobne dla blaszek zwężających naczynie krytycznie, jak i w niewielkim stopniu [5]. Zwykle stwierdza się opóźnienie (nawet do 2 tygodni) między pęknięciem blaszki a następstwami klinicznymi [6]. Zapalenie odgrywa ważną rolę w niestabilności blaszki miażdżycowej i jednocześnie w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych. Stężenia takich krążących markerów zapalnych, jak białka C-reaktywnego (CRP) czy interleukiny-6, korelują z przebiegiem i wynikami klinicznymi leczenia ostrych zespołów wieńcowych [7–9].

Dobową zmienność częstości STEMI, które są częstsze we wczesnych godzinach rannych, można wytłumaczyć połączeniem stymulacji beta-adrenergicznej (podwyższone napięcie ściany naczyń i wyższe ciśnienie), nadkrzepliwości krwi oraz nadmiernej aktywności płytek krwi. Czynności związane z nasiloną stymulacją współczulną i skurczem naczyń, takie jak wysiłek fizyczny czy napięcie emocjonalne, mogą również przyczyniać się do pęknięcia blaszek i zakrzepicy w tętnicach wieńcowych [10].

Martwica mięśnia sercowego na skutek całkowitego zamknięcia tętnicy wieńcowej pojawia się po 15–30 min ciężkiego niedokrwienia (brak napływu lub krążenia obocznego) i postępuje wraz z upływem czasu od obszarów podwiersrdziowych do podnasiersrdziowych („zjawisko rozchodzącej się fali”). Reperfuzja, obejmująca naczynia krążenia obocznego, może ocalić mięsień sercowy w strefie zagrożenia przed powstaniem martwicy, a niedostateczny, ale stały napływ krwi może wydłużyć czas, w którym możliwe jest ocalenie mięśnia sercowego.

Powstawanie skrzepliny w wyniku pęknięcia blaszki miażdżycowej jest dynamicznym procesem tworzenia skrzepu i jego lizy, którym często towarzyszy jednoczesny skurcz naczynia powodujący okresowe zatrzymanie napływu i powstanie zatorów obwodowych [11]. Brak pełnego wyleczenia starzejącej się blaszki miażdżycowej (niekom-

pletna reendotelializacja) i wytwarzanie skrzepliny odgrywają ważną rolę w powstaniu zakrzepicy tętnicy wieńcowej zamykającej jej światło. U ok. 25–30% chorych poddawanych pierwotnym przezskórnym zabiegom na tętnicach wieńcowych (PCI) pierwsza angiografia ukazuje drożną tętnicę dozawatową [12]. Uważa się, że u tych chorych ma miejsce samoistna, sterowana procesami endogennymi liza skrzepliny jeszcze przed wykonaniem angiografii.

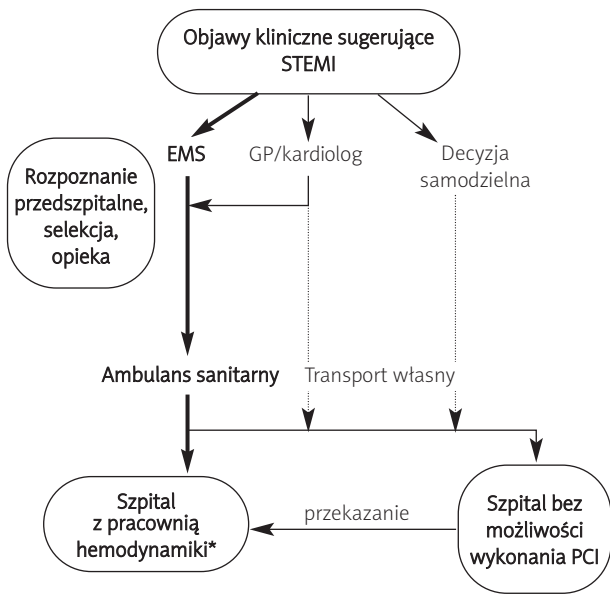
Zarówno płytki krwi, jak i fibryna mają swój udział w powstawaniu przetrwałej skrzepliny wieńcowej. Podczas gdy przyleganie i agregacja płytek zapoczątkowuje powstawanie skrzepliny przyściennej, to fibryna odgrywa ważną rolę w stabilizacji wczesnej i delikatnej skrzepliny płytkowej.

### 3. Przebieg naturalny STEMI

Trudno jest przewidzieć naturalny przebieg STEMI z wielu powodów, takich jak powszechne występowanie niemych klinicznie zawałów serca, częste nagłe zgonu sercowe przed dotarciem do szpitala, a także różne metody i definicje stosowane dla rozpoznania STEMI. Badania populacyjne dowodzą niezmiennie, że ok. 50% zgonów u chorych z podejrzeniem zawału serca czy ostrego zespołu wieńcowego ma miejsce w pierwszym miesiącu, a połowa z nich w pierwszych 2 godz. [13]. Wysoka wczesna śmiertelność niewiele zmienia się w ostatnich latach, w przeciwieństwie do zgonów wewnątrzszpitalnych [14]. W przeciwieństwie do śmiertelności ogólnej, obserwuje się istotny spadek liczby zgonów wśród chorych leczonych w szpitalu. Przed wprowadzeniem oddziałów intensywnej opieki kardiologicznej w latach 60. śmiertelność szpitalna wynosiła ok. 25–30%. Według przeglądu badań oceniających śmiertelność w erze przed wprowadzeniem leczenia reperfuzyjnego, co miało miejsce w połowie lat 80., śmiertelność szpitalna wynosiła ok. 16%. Ogólna śmiertelność w pierwszym miesiącu po zawale zmniejszyła się do 4–6% wraz z rozpowszechnieniem interwencji na naczyniach wieńcowych, leków fibrynolitycznych, leczenia przeciwzakrzepowego i prewencji wtórnej, przynajmniej u tych chorych, których włączano do dużych prób klinicznych z randomizacją chorych i kwalifikowano do leczenia fibrynolitycznego i/lub zabiegów na tętnicach wieńcowych [15, 16]. Należy zaznaczyć, że wskaźniki śmiertelności w badaniach rejestrowych są znacznie wyższe, co sugeruje, że chorzy włączani do prób klinicznych z randomizacją należą do grupy niższego ryzyka niż chorzy spotykani w codziennej praktyce lekarskiej.

### C. Pierwszy kontakt i opieka w sytuacjach nagłych

Optymalne leczenie STEMI należy oprzeć na wdrożeniu systemu ratownictwa medycznego (EMS) nadzorującego sieć szpitali o różnicowanym poziomie zaawansowania technologicznego, połączonych ze sobą skutecznym systemem transportu, również lotniczego (Rycina 1).



\*Dostępność 24 godz. przez 7 dni w tygodniu.

**Rycina 1.** Leczenie przedszpitalne

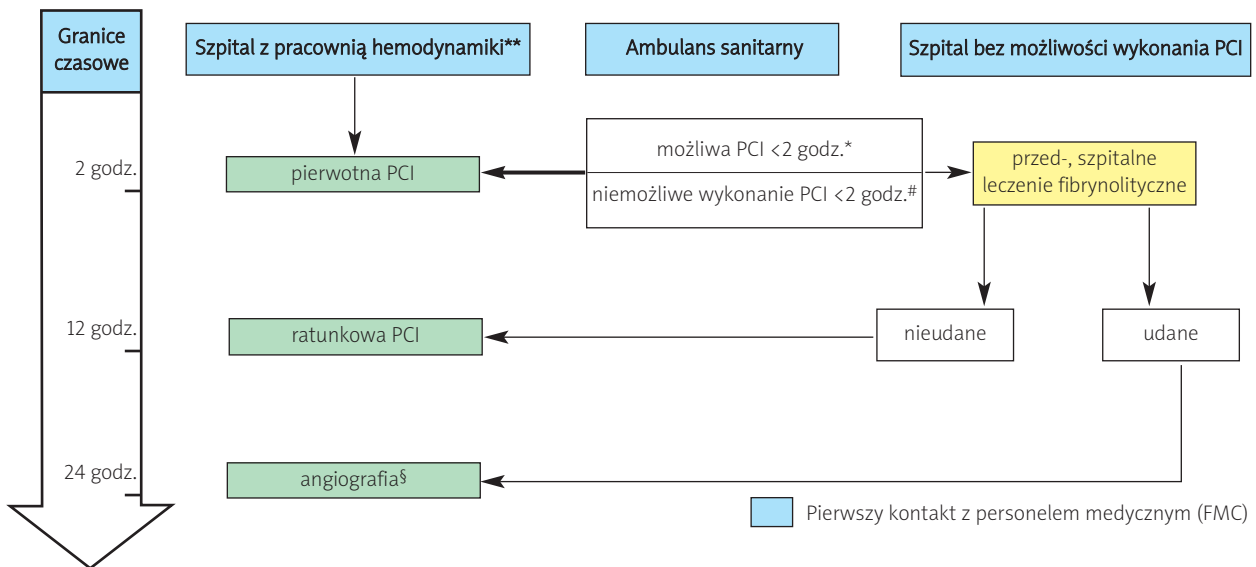
EMS – system ratownictwa medycznego, STEMI – ostry zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, GP – lekarz rodzinny, PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa, strzałki pogrubione – preferowana droga kierowania chorego, linia kropkowana – droga, której należy unikać

Podstawowymi cechami takiego systemu są: zrozumiała definicja geograficznych obszarów zainteresowania, wspólnie opracowane protokoły oparte na ocenie ryzyka oraz transport odpowiednimi środkami z wykwalifikowanym personelem (ambulanse sanitarne lub helikoptery). Organizacja takiej sieci została omówiona w rozdziale I. Kluczem do skutecznego leczenia i istotnej poprawy wyników klinicznych jest dobrze funkcjonujący system opieki bazujący na prawidłowym rozpoznaniu przedszpitalnym, odpowiedniej selekcji chorych i szybkim transporcie do najlepiej przygotowanego ośrodka [18, 19].

Na Rycinie 2. przedstawiono możliwe strategie leczenia reperfuzyjnego.

**1. Wstępne rozpoznanie i wczesna ocena ryzyka**

Szybkie postawienie rozpoznania i wczesna ocena ryzyka pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej są ważnymi elementami identyfikacji chorych, u których wczesne zabiegi mogą poprawić wynik leczenia. Z drugiej strony, jeśli wykluczono rozpoznanie STEMI, uwagę należy skoncentrować na zdiagnozowaniu innych sercowych lub pozasercowych przyczyn zgłaszanych dolegliwości, jak rozwarstwienie aorty, zatorowość płucna i zapalenie osierdzia. STEMI musi być zawsze pierwszym rozpoznaniem roboczym (Tabela 3.). Zwykle opiera się je na obecności bólu/dyskomfortu w klatce piersiowej trwającego co najmniej 10–20 min lub więcej, który nie reaguje na nitrogli-



**Rycina 2.** Strategie leczenia reperfuzyjnego. Pogrubiona strzałka wskazuje zalecany sposób postępowania

\*Czas od FMC do pierwszego wypełnienia balonu musi być krótszy niż 90 min u chorych we wczesnej fazie zawału (<2 godz. od pojawienia się pierwszych objawów), z dużym obszarem żywego mięśnia sercowego i niskim ryzykiem krwawienia.

#Gdy PCI nie jest możliwa w czasie <2 godz. od FMC, leczenie fibrynolityczne należy rozpocząć tak szybko, jak to jest możliwe.

§Nie wcześniej niż 3 godz. po wdrożeniu leczenia fibrynolitycznego.

\*\*Dostępność 24 godz. przez 7 dni w tygodniu.

cerynę. Możliwe są również inne lokalizacje bólu, takie jak w nadbrzuszu czy w okolicy międzyopatkowej. Ważnymi wskazówkami są dodatni wywiad w kierunku choroby wieńcowej i promieniowanie bólu do szyi, żuchwy i lewego ramienia. Ból może nie być silny i, szczególnie u osób w wieku podeszłym, często występują inne objawy, takie jak zmęczenie, duszność, osłabienie czy omdlenie. Nie ma specyficznych objawów przedmiotowych typowych dla STEMI, choć wielu chorych ma cechy pobudzenia autonomicznego układu nerwowego (bładość skóry, obfite poty) oraz niskie ciśnienie i małe ciśnienie tętna. Czasem stwierdza się również nieregularne tętno, bradykardię lub tachykardię, trzeci ton serca i rżężenia u podstawy płuc. Badanie EKG należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Nawet we wczesnym okresie EKG rzadko jest prawidłowe. W razie rozpoznania STEMI lub pojawienia się, ewentualnie przypuszczenia pojawienia się, nowego bloku lewej odnogi pęczka Hisa należy niezwłocznie wdrożyć leczenie reperfuzyjne. Choć EKG w pierwszych godzinach może nie być jednoznaczne, a nawet w potwierdzonym zawale serca może nie wykazać typowych cech uniesienia odcinka ST lub nowych patologicznych załamków Q. Badanie EKG należy powtarzać i, jeśli to możliwe, porównywać z wcześniejszymi zapisami. W wybranych przypadkach zapisy z dodatkowych odprowadzeń  $V_7-V_8$  lub  $V_{4R}$  mogą pomóc w postawieniu rozpoznania (odpowiednio zawał ściany tylnej lub prawej komory). Niezwłocznie należy rozpocząć monitorowanie EKG u wszystkich chorych, aby rozpoznać ewentualne zaburzenia rytmu serca zagrażające życiu. U chorych z powolną lub przerywaną ewolucją zawału serca należy wykonywać seryjne badania EKG. Rutynowo bada się stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego we krwi we wczesnej fazie choroby, lecz nie należy czekać na ich wyniki, aby wdrożyć leczenie reperfuzyjne. Stwierdzenie większych stężeń markerów martwicy może być w niektórych sytuacjach pomocne w podjęciu decyzji o wykonaniu koronarografii (np. u chorych z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Dwuwymiarowa echokardiografia staje się przydatną techniką przytóżkowej diagnostyki różnicowej u chorych z ostrym bólem w klatce piersiowej. Odcinkowe zaburzenia kurczliwości ścian serca pojawiają się w pierwszych sekundach zamknięcia tętnicy wieńcowej, znacznie wcześniej przed powstaniem martwicy. Należy jednak pamiętać, że zaburzenia kurczliwości ścian serca nie są specyficzne dla STEMI i mogą być spowodowane niedokrwieniem lub przebytym zawałem. Dwuwymiarowa echokardiografia ma szczególne znaczenie, gdy rozpoznanie STEMI nie jest pewne i w przypadkach innych przyczyn bólu w klatce piersiowej, jak ostre rozwarstwienie aorty, wysięk do worka osierdziowego lub zatorowość płucna. Wykonanie badania echokardiograficznego nie powinno opóźnić wdrożenia leczenia. Brak odcinkowych zaburzeń kurczliwości ścian serca wyklucza poważne niedokrwienie mięśnia sercowego.

**Tabela 3.** Rozpoznanie wstępne

Ból/dyskomfort w klatce piersiowej w wywiadzie.
Utrzymujące się uniesienie odcinka ST lub (przypuszczalnie) nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa. Często konieczne jest powtórzenie badania EKG.
Podwyższone markery martwicy mięśnia sercowego (CK-MB, troponiny). Nie należy czekać na wyniki badań biochemicznych przed wdrożeniem leczenia reperfuzyjnego.
Dwuwymiarowe badanie echokardiograficzne dla wykluczenia rozległego ostrego niedokrwienia serca lub innych przyczyn bólu/dyskomfortu w klatce piersiowej.

CK-MB – izoforma MB kinazy kreatynowej

Próby kliniczne [20] i analizy rejestrów medycznych [17, 21] pokazały, że starszy wiek, wyższa klasa w klasyfikacji Killipa, podwyższone tętno, niższe skurczowe ciśnienie krwi i lokalizacja zawału na przedniej ścianie lewej komory są najważniejszymi niezależnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wczesnej śmiertelności. Obejmują one większość informacji na temat rokowania, które są dostępne już w momencie pierwszego kontaktu z personelem medycznym. Do innych niezależnych czynników rokowniczych zalicza się przebyty zawał serca, wzrost, czas do wdrożenia leczenia, cukrzycę, masę ciała i palenie tytoniu [20].

## 2. Leczenie bólu, duszności i lęku

Złagodzenie bólu jest bardzo ważne i to nie tylko ze względów humanitarnych, ale również z uwagi na fakt, że ból wiąże się z aktywacją współczulną, która powoduje skurcz naczyń i zwiększa obciążenie serca. W tej sytuacji najczęściej podaje się opioidowe leki przeciwbólowe *i.v.* (np. 4–8 mg morfiny, kolejne wstrzyknięcia w dawce 2 mg co 5–15 min do czasu ustąpienia bólu). Należy unikać podawania domięśniowego (Tabela 4.). Działania uboczne to nudności i wymioty, spadek ciśnienia z bradykardią i depresja oddechowa. Lek przeciwwymiotny (np. metoklopramid *i.v.* w dawce 5–10 mg) można podać jednocześnie z opioidami. W razie niskiego ciśnienia i bradykardii zwykle skuteczna jest atropina (0,5–1 mg *i.v.* do całkowitej dawki 2 mg). Depresja oddechowa może wymagać wspomaganie mechanicznego. Tlen (2–4 l/min przez maskę lub

**Tabela 4.** Leczenie bólu, duszności i lęku

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Leki opioidowe <i>i.v.</i> (4–8 mg morfiny) z dodatkowymi dawkami 2 mg co 5–15 min	I	C
O <sub>2</sub> (2–4 l/min) w razie duszności lub innych objawów niewydolności serca	I	C
Lek uspokajający – u chorych szczególnie niespokojnych	Ila	C

<sup>a</sup>Klasa zalecenia

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

„wąsy”) należy stosować u chorych zgłaszających duszność lub z niewydolnością serca czy we wstrząsie (patrz również Tabela 15.). Nieinwazyjne monitorowanie saturacji krwi bardzo pomaga w podjęciu decyzji o konieczności podawania tlenu lub w cięższych przypadkach – wspomagania wentylacji. Dla złagodzenia bólu nie należy podawać niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID) ze względu na możliwe działanie prozakrzepowe.

Lęk jest naturalną odpowiedzią na ból i okoliczności związane z ostrą chorobą serca. Bardzo ważne jest uspokojenie chorego i wszystkich osób znajdujących się w jego otoczeniu. U osób wyjątkowo zaniepokojonych właściwym postępowaniem jest podanie leków uspokajających, choć u większości z nich wystarczające są opioidy.

### 3. Zatrzymanie akcji serca

Wiele zgonów ma miejsce w pierwszych godzinach STEMI z powodu migotania komór (VF). Należy wprowadzić odpowiednią organizację pomocy dla osób z nagłym zatrzymaniem krążenia poza szpitalem, tak aby była wykonywana właściwa podstawowa resuscytacja krążeniowo-oddechowa, a gdy jest wskazana – wczesna defibrylacja i skuteczne zaawansowane zabiegi resuscytacyjne. Kluczem do poprawy przeżywalności jest dostępność do automatycznych defibrylatorów zewnętrznych. Czytelników odsyłamy do najnowszych wytycznych dotyczących resuscytacji krążeniowo-oddechowej opracowanych przez *European Resuscitation Council* [22].

## D. Opieka przedszpitalna i wczesna szpitalna

### 1. Przywrócenie przepływu wieńcowego i reperfuzja mięśnia sercowego

Wczesną reperfuzję mechaniczną (PCI) lub farmakologiczną należy zapewnić w ciągu 12 godz. od pojawienia się dolegliwości u chorych z objawami klinicznymi STEMI i z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub z nowym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (ewentualnie z podejrzeniem nowego bloku).

Istnieje powszechna zgoda, że leczenie reperfuzyjne (pierwotną PCI) należy rozważyć, gdy istnieją kliniczne i/lub elektrokardiograficzne dowody postępującego niedokrwienia, nawet jeśli chory podaje, że dolegliwości pojawiły się >12 godz. wcześniej, gdyż często nie można dokładnie określić czasu wystąpienia objawów. Nie ma jednak zgodnej opinii, czy PCI przynosi korzyść u chorych z objawami trwającymi >12 godz. przy braku klinicznych i/lub echokardiograficznych dowodów świadczących o postępującym niedokrwieniu. W badaniu klinicznym z randomizacją na 347 chorych ze STEMI bez utrzymujących się objawów niedokrwienia serca, u których pierwsze dolegliwości pojawiły się 12–48 godz. wcześniej, PCI wiązała się z istotnym ograniczeniem strefy uszkodzenia mięśnia sercowego, co jest argumentem przemawiającym za zastoso-

waniem u tych chorych metod inwazyjnych, choć wyniki kliniczne leczenia nie były lepsze [23]. W próbie klinicznej OAT, do której włączono 2166 stabilnych chorych z zamkniętą tętnicą dozawałową przez okres 3–28 dni kalendarzowych od pojawienia się pierwszych objawów, PCI nie poprawiła wyników klinicznych leczenia [24], w tym również w podgrupie 331 chorych leczonych w 24–72 godz. od wystąpienia zawału [25]. Nie można podać potwierdzonych zaleceń z uwagi na ograniczoną dostępność danych klinicznych (Tabela 5.).

Różne strategie leczenia reperfuzyjnego przedstawiono na Rycinie 2. Według tego schematu, podczas pierwszego kontaktu z pracownikami ochrony zdrowia (w ambulanse sanitarnym lub szpitalu) można, przynajmniej w założeniu, wdrożyć leczenie reperfuzyjne. Granice czasowe (rosnąco) dla różnych strategii postępowania reperfuzyjnego przedstawiono również w formie schematycznej.

#### a. Przeskórne zabiegi na tętnicach wieńcowych

Zabieg PCI w pierwszych godzinach STEMI może być pierwotną PCI, PCI połączoną z reperfuzją farmakologiczną (torowana PCI) lub „ratunkową PCI” po nieskutecznej reperfuzji farmakologicznej. Wcześniej opublikowano oddzielne wytyczne ESC na temat wskazań do powyższych rodzajów zabiegów PCI [26].

#### Pierwotna PCI i opóźnienie czasowe

Mianem pierwotnej PCI określa się angioplastykę i/lub wszczępienie stentu bez wcześniejszego lub równoczesnego leczenia fibrynolitycznego. Ta metoda jest preferowaną formą terapeutyczną, gdy może być wykonana niezwłocznie przez doświadczony zespół (Tabela 5.). W skład doświadczonego zespołu wchodzi nie tylko kardiolog interwencyjny, ale również wyszkolony personel pomocniczy. Oznacza to, że jedynie szpitale ze zorganizowanym programem kardiologii interwencyjnej (24 godz. przez 7 dni w tygodniu) powinny wykonywać pierwotne PCI jako rutynową formę leczenia u chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi STEMI. Niższe wskaźniki śmiertelności u chorych poddanych pierwotnym PCI obserwuje się w ośrodkach z dużą liczbą wykonanych zabiegów PCI [27, 28]. Pierwotna PCI jest skuteczna w zapewnianiu i utrzymywaniu drożności tętnicy wieńcowej i nie naraża chorego na ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem leczenia fibrynolitycznego. Próby kliniczne z randomizacją chorych porównujące wykonane w odpowiednim czasie pierwotne PCI z fibrynolizą stosowaną w warunkach szpitalnych w dużych ośrodkach z doświadczonym personelem wykazały skuteczniejsze przywracanie drożności tętnic, mniej przypadków ponownych niedrożności, poprawę wydolności lewej komory i lepsze wyniki kliniczne w grupie pierwotnej PCI [29]. Rutynowe wszczępienie stentów wieńcowych u chorych ze STEMI zmniejsza konieczność rewaskularyzacji zaopatrywanych tętnic, ale nie wpływa

Tabela 5. Leczenie reperfuzyjne

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Leczenie reperfuzyjne zaleca się u wszystkich chorych z bólem/dyskomfortem w klatce piersiowej od <12 godz. i z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub nowym (przypuszczalnie nowym) blokiem lewej odnogi pęczka Hisa	I	A
Leczenie reperfuzyjne należy rozważyć, gdy są kliniczne i/lub elektrokardiograficzne dowody postępującego niedokrwienia, nawet jeśli według chorego objawy rozpoczęły się >12 godz. wcześniej	IIa	C
Można rozważyć reperfuzję z zastosowaniem PCI u stabilnych chorych >12 do 24 godz. po wystąpieniu pierwszych objawów	IIb	B
PCI niedrożnej tętnicy pozawałowej >24 godz. od początku objawów u stabilnych chorych bez oznak niedokrwienia	III	B
<b>Pierwotna PCI</b>		
Zalecana forma leczenia wykonywana przez doświadczony zespół wkrótce po FMC	I	A
Czas od FMC do napełnienia balonu powinien wynosić <2 godz. w każdym przypadku i <90 min u chorych z wczesnym (np. <2 godz.) rozległym zawałem serca i niskim ryzykiem krwawienia	I	B
Wskazana u chorych we wstrząsie i z przeciwwskazaniami do leczenia fibrynolitycznego niezależnie od czasu opóźnienia	I	B
Jednoczesne podawanie leków przeciwplatekcyjnych <sup>c</sup>		
Kwas acetylosalicylowy	I	B
NSAID i wybiórcze inhibitory COX-2	III	B
Nasycająca dawka kłopidogrelu	I	C
Antagonista GP IIb/IIIa		
Abciximab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
Eptifibatyd	IIb	C
Leczenie przeciwzakrzepowe <sup>c</sup>		
Heparyna	I	C
Bivalirudyna	IIa	B
Fondaparynuks	III	B
Urządzenia uzupełniające		
Aspiracja skrzepliny	IIb	B
<b>Ratunkowa PCI</b>		
Po nieskutecznym leczeniu fibrynolitycznym u chorych z rozległym zawałem serca, jeśli zostanie wykonana w ciągu 12 godz. od wystąpienia objawów	IIa	A
<b>Leczenie fibrynolityczne<sup>c</sup></b>		
Przy braku przeciwwskazań (patrz: Tabela 7.) i gdy pierwotna PCI nie może być wykonana w zalecany czas (patrz powyżej i Rycina 2.)	I	A
Należy podać leki specyficzne dla fibryny	I	B
Przedszpitalne wdrożenie leczenia fibrynolitycznego	IIa	A
Jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych <sup>c</sup>		
gdy nie podawano wcześniej doustnie kwasu acetylosalicylowego (rozpuszczalnego lub rozgryzionego/ /niepowlekanego i niedojelitowego preparatu) lub dawki kwasu acetylosalicylowego <i>i.v.</i> oraz nasycającej dawki kłopidogrelu u chorych w wieku ≤75 lat	I	B
w wieku >75 lat rozpocząć od dawek podtrzymujących kłopidogrelu	IIa	B
Jednoczesne leczenie przeciwzakrzepowe <sup>c</sup>		
z alteplazą, reteplazą lub tenekteplazą:		
bolus <i>i.v.</i> enoksaparyny, po 15 min pierwsza dawka <i>s.c.</i> ; u chorego w wieku >75 lat bez bolusa <i>i.v.</i> i rozpocząć od zmniejszonej pierwszej dawki <i>s.c.</i>	I	A
gdy enoksaparyna jest niedostępna: dostosowany do masy ciała bolus <i>i.v.</i> heparyny, po czym zależny od masy ciała wlew <i>i.v.</i> z pierwszą kontrolą aPTT po 3 godz.	I	A
ze streptokinazą:		
bolus <i>i.v.</i> fondaparynuksu z następną dawką <i>s.c.</i> 24 godz. później lub	IIa	B
bolus <i>i.v.</i> enoksaparyny, po 15 min pierwsza dawka <i>s.c.</i> ; u chorego w wieku >75 lat bez bolusa <i>i.v.</i> i rozpocząć od zmniejszonej pierwszej dawki <i>s.c.</i>	IIa	B
lub dostosowany do masy ciała bolus <i>i.v.</i> heparyny, po czym wlew zależny od masy ciała	IIa	C

<sup>a</sup>Klasa zalecenia<sup>b</sup>Poziom wiarygodności<sup>c</sup>Dawki, patrz: Tabele 8., 9. i 10.

na zmniejszenie śmiertelności czy ograniczenie częstości ponownych zawałów serca [30, 31] w porównaniu z pierwotną angioplastyką. Dodatkowo, liczne próby kliniczne z randomizacją obejmujące również chorych ze STEMI ze średnio odległą obserwacją pokazały, że stenty uwalniające leki zmniejszają ryzyko ponownych interwencji w porównaniu ze stentami metalowymi, lecz bez istotnego wpływu na ryzyko zakrzepicy w stencie, ponownego zawału serca czy zgonu [32–34]. Podobnie jak w przypadku innych postaci choroby wieńcowej, istnieje potrzeba zebrania danych na temat odległej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania stentów uwalniających leki u chorych ze STEMI.

Zarówno próby kliniczne z randomizacją, jak i badania rejestrowe pokazują, że długi okres opóźnienia pierwotnej PCI wiąże się z gorszymi wynikami klinicznymi leczenia [35, 36]. Istnieją liczne definicje okresów opóźnienia: czas od początku objawów do pierwszego kontaktu z personelem medycznym (FMC), czas od FMC do przybycia do pracowni hemodynamiki, czas od FMC do założenia koszulki naczyniowej, czas od FMC do napętnienia balonu. „Czas opóźnienia zależny od PCI” jest teoretyczną różnicą między czasem od FMC do napętnienia balonu pomniejszonym o czas od FMC do wdrożenia leczenia fibrynolitycznego („drzwi–balon” minus „drzwi–igła”). Tematem wielu analiz i dyskusji był problem, w jakim stopniu opóźnienie zależne od PCI wpływa na zmniejszenie korzyści z PCI w stosunku do leczenia fibrynolitycznego. Z uwagi na to, że nie zorganizowano badania, które podjęłoby ten problem, konieczna jest należyta uwaga podczas interpretacji wyników analiz *post hoc*. Z prób klinicznych z randomizacją wyliczono, że opóźnienie zależne od PCI, które może niwelować korzyść z mechanicznej interwencji wieńcowej, waha się między 60 [37] a 110 min [38], zależnie od rodzaju zastosowanego leku fibrynolitycznego [39]. W innej analizie powyższych prób klinicznych oceniono przewagę pierwotnej PCI nad leczeniem fibrynolitycznym, gdy opóźnienie związane z PCI nie przekroczyło 120 min [40]. W grupie 192 509 chorych objętych badaniem rejestrowym NRM1 2-4 [41] wyliczony średni czas opóźnienia związanego z PCI, przy którym wskaźnik śmiertelności obu form leczenia reperfuzyjnego przyjmował podobną wartość, wynosił 114 min. To badanie pokazało również, że czas opóźnienia wykazywał istotną zmienność i zależał od wieku chorego, czasu trwania objawów i lokalizacji zawału serca. I tak, wahał się on od <1 godz. dla zawałów ściany przedniej u chorego w wieku <65 lat z czasem <2 godz. od początku wystąpienia objawów do prawie 3 godz. dla zawałów ściany innej niż przednia u chorego w wieku >65 lat i z czasem >2 godz. od wystąpienia pierwszych dolegliwości. Choć powyższe wyniki pochodziły z analizy *post hoc* rejestru i podawane czasy opóźnienia są w niektórych przypadkach nieprawidłowe, to jednak badanie to sugeruje, że należy w sposób indywidualny wybierać optymalną formę reperfuzji, gdy nie ma możliwości wykonania PCI

w krótkim czasie. Biorąc pod uwagę powyższe badania kliniczne i rejestry chorych, pierwotną PCI (napętnienie balonu) należy wykonać u wszystkich chorych w okresie do 2 godz. od FMC. U chorych zgłaszających się wcześniej z dużym obszarem zagrożonego mięśnia sercowego opóźnienie powinno być krótsze. Choć nie przeprowadzono specyficznych badań, wydaje się, że rozsądnym zaleceniem u tych chorych jest maksymalne opóźnienie jedynie do 90 min od FMC.

Chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia fibrynolitycznego mają wyższą chorobowość i śmiertelność od tych, u których możliwe jest zastosowanie takiej formy terapii. U tych chorych można wykonać skutecznie pierwotną PCI [42]. Pierwotna PCI jest preferowaną metodą leczenia chorych we wstrząsie [43]. Jedynie zmiany odpowiedzialne za objawy należy poszerzać w ostrym okresie choroby, z wyjątkiem chorych we wstrząsie kardiogenym. Pełną rewaskularyzację pozostałych zmian można wykonać później, zależnie od utrzymywania się niedokrwienia.

#### **Torowana PCI**

Mianem torowanej PCI określa się farmakologiczne leczenie reperfuzyjne przed wykonaniem planowej PCI, aby wyeliminować opóźnienie związane z PCI. W badaniach porównano leczenie pełną dawką fibrynolityku, połową jego dawki wraz z inhibitorem glikoproteiny (GP) IIb/IIIa lub jedynie inhibitorem GP IIb/IIIa. Nie dowiedziono przewagi klinicznej którejkolwiek z powyższych strategii [16, 12, 44, 45]. Pomimo że odsetek drożnych naczyń przed PCI był wyższy przy zastosowaniu leczenia opartego na fibrynolitykach, nie stwierdzono zmniejszenia śmiertelności, a jednocześnie obserwowano więcej powikłań krwotocznych. Odsetek drożnych naczyń przed PCI u chorych leczonych jedynie abciximabem lub tirofibanem w wysokiej dawce nie był wyższy niż w grupie placebo. Torowana PCI w takiej formie, w jakiej była testowana w powyższych badaniach, nie może być zalecana.

#### **Ratunkowa PCI**

Mianem ratunkowej PCI określa się zabieg przeprowadzany na niedrożnej tętnicy wieńcowej pomimo wcześniejszego leczenia fibrynolitycznego. Nieinwazyjne rozpoznanie nieskutecznej fibrynolizy jest trudnym problemem, choć coraz częściej w tym celu przyjmuje się kryterium normalizacji położenia odcinka ST <50% w czasie 60–90 min od wdrożenia leczenia fibrynolitycznego w odprowadzeniu lub odprowadzeniach z największym jego uniesieniem. Ratunkowa PCI jest zabiegiem możliwym do wykonania i względnie bezpiecznym. W badaniu z randomizacją REACT przeprowadzonym na grupie 427 chorych wskaźnik przeżycia bez incydentów w 6. miesiącu po nieskutecznej fibrynolizie był istotnie wyższy, gdy zastosowano ratunkową PCI niż gdy powtórnie podano czynnik fibrynolityczny lub leczono zachowawczo [46]. Najnowsza metaanaliza obejmująca badanie REACT wykazała, że ratunkowa PCI

powoduje istotne zmniejszenie liczby przypadków niewydolności serca i ponownych zawałów, a także tendencję do zmniejszenia śmiertelności niezależnej od przyczyny w porównaniu z leczeniem zachowawczym, ale niestety kosztem wyższego ryzyka udaru lub powikłań krwotocznych [47]. Ratunkową PCI należy rozważyć w razie nieskutecznego leczenia fibrynolitycznego stwierdzonego klinicznie lub na podstawie niedostatecznej normalizacji odcinka ST (<50%), gdy obraz kliniczny i EKG wskazują na rozległy zawał serca, a zabieg można wykonać z akceptowalnym czasem opóźnienia (tj. do 12 godz. od wystąpienia pierwszych objawów).

#### Uzupełniające leczenie przeciwzakrzepowe i urzędzenia (Tabela 6. i 9.)

**Kwas acetylosalicylowy, NSAID, inhibitory COX-2.** Kwas acetylosalicylowy należy podawać wszystkim chorym ze STEMI niezwłocznie po postawieniu roboczego, ale prawdopodobnego rozpoznania. Niewiele znamy przeciwwskazań do zastosowania kwasu acetylosalicylowego. Należą do nich znana nadwrażliwość na lek, aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego, rozpoznane zaburzenia krzepnięcia lub poważne choroby wątroby. Kwas acetylosalicylowy może w rzadkich przypadkach u chorych na astmę wywoływać skurcz oskrzeli. Leczenie kwasem acetylosalicylowym należy rozpoczynać od dawki 150–325 mg w postaci rozgryzionej (nie należy stosować rozpuszczającego się w jelitach powleczanego kwasu acetylosalicylowego z uwagi na powolny początek działania). Inną możliwością, szczególnie gdy nie można zastosować preparatu doustnego, jest dożylnie podanie 250–500 mg, choć nie ma dostępnych szczególnych danych na temat względnych korzyści z takiej strategii leczniczej. Następnie niższe dawki (75–160 mg) podaje się doustnie każdego dnia już do końca życia.

Niesterydowe leki przeciwzapalne (z wyłączeniem kwasu acetylosalicylowego) i selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX-2) zwiększają ryzyko zgonu, ponownego zawału, pęknięcia serca i innych powikłań u chorych ze STEMI: zaleca się przerwę w podawaniu tych środków w okresie STEMI [48, 49].

**Klopidogrel.** Chociaż klopidogrel jest rzadziej badany u chorych ze STEMI leczonych pierwotną PCI, istnieją liczne dowody na jego skuteczność jako dodatkowego (do kwasu acetylosalicylowego) leku przeciwplatekowego u chorych poddawanych PCI [50–52]. Na podstawie tych danych, klopidogrel należy podać jak najszybciej u wszystkich chorych ze STEMI poddawanych PCI. Leczenie rozpoczyna się od dawki nasycającej przynajmniej 300 mg, lecz dawka nasycająca 600 mg znacznie szybciej i silniej hamuje agregację płytek krwi [53, 54]. Potem należy kontynuować leczenie, stosując codziennie 75 mg leku.

**Antagoniści receptora GP IIb/IIIa.** Antagoniści płytkowego receptora GP IIb/IIIa blokują końcowy szlak agre-

**Tabela 6.** Leczenie przeciwzakrzepowe bez terapii reperfuzyjnej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Leczenie przeciwplatekowe<sup>c</sup></b>		
Gdy chory nie otrzymał wcześniej doustnie kwasu acetylosalicylowego (rozpuszczalnego lub rozgryzionego/innego niż powlekanego dojelitowego) lub nie podano kwasu acetylosalicylowego <i>i.v.</i> , a podawanie doustne nie jest możliwe	I	A
Doustna dawka klopidogrelu	I	B
<b>Leczenie przeciwzakrzepowe</b>		
Bolus fondaparynuksu <i>i.v.</i> , następnie 24 godz. później dawka <i>s.c.</i>	I	B
Gdy fondaparynuks nie jest dostępny: bolus enoksaparyny <i>i.v.</i> , następnie 15 min później pierwsza dawka leku <i>s.c.</i> ; w wieku >75 lat nie podawać dawki <i>i.v.</i> a rozpoczynać od zmniejszonych dawek <i>s.c.</i> lub:	I	B
Heparyna <i>i.v.</i> , po niej dostosowany do masy ciała wlew <i>i.v.</i> z pierwszą kontrolą aPTT po 3 godz.	I	B

<sup>a</sup>Klasa zalecenia

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

<sup>c</sup>Dawki, patrz: Tabela 9. i 10.

gacji płytek krwi. Większość badań oceniających znaczenie antagonistów GP IIb/IIIa w leczeniu STEMI koncentrowało się na abciksamie, a nie na innych lekach należących do tej grupy, takich jak tirofiban czy eptifibatyd. Liczne próby kliniczne z randomizacją badały znaczenie podawania abciksimabu *i.v.* w okresie okołozabiegowym jako uzupełnienie dla kwasu acetylosalicylowego i heparyny. Systematyczny przegląd tych badań pokazał, że abciksimab zmniejszał śmiertelność 30-dniową o 32% bez wpływu na ryzyko udaru krwotoczny i poważnych powikłań krwotocznych [55]. Abciksimab nie miał istotnego wpływu na drożność tętnic dozawałowych, a jego podawanie przed planowym zabiegiem PCI nie zwiększało korzyści w porównaniu z zastosowaniem go w pracowni hemodynamiki [44]. Abciksimab podaje się *i.v.* w postaci bolusa 0,25 mg/kg m.c., a następnie we wlewie 0,125 µg/kg/min (maksymalnie 10 µg/min przez 12 godz.). Nadal nie dowiedziono, czy abciksimab daje dodatkowe korzyści chorym ze STEMI, którzy przed zabiegiem PCI otrzymali optymalne leczenie klopidogrelem. W badaniu klinicznym On-TIME 2 (n=984) przedszpitalne wdrożenie leczenia wysokimi dawkami tirofibanu i kwasu acetylosalicylowego, klopidogrelem (600 mg) czy heparyną powodowało poprawę normalizacji odcinka ST, lecz nie wiązało się ze zwiększeniem drożności tętnicy dozawałowej lub istotną poprawą kliniczną w porównaniu z placebo [45].

**Heparyna.** Heparyna jest standardowym lekiem przeciwzakrzepowym podawanym podczas zabiegu PCI. Brak klinicznych badań z randomizacją chorych dotyczących

porównania heparyny z placebo podawanych podczas PCI wynika z głębokiego przekonania o konieczności leczenia przeciwzakrzepowego w trakcie zabiegu. Heparynę podaje się w bolusie *i.v.* zwykle w dawce 100 j.m./kg m.c. (60 j.m./kg m.c., gdy jednocześnie stosuje się antagonistę GP IIb/IIIa). Zaleca się wykonywanie zabiegu pod kontrolą zalecanych wartości aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT). I tak, należy podać taką dawkę heparyny, aby ACT utrzymać na poziomie 250–350 s (lub 200–250 s, gdy jednocześnie stosuje się antagonistę GP IIb/IIIa).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH) przebadano w ograniczonej liczbie badań u chorych ze STEMI poddawanych pierwotnej PCI. Istnieje zatem niewiele danych uzasadniających ich zastosowanie zamiast heparyny.

**Bivalirudyna.** Bivalirudyna, bezpośredni inhibitor trombiny, była badana jako uzupełnienie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych poddawanych PCI. W badaniu klinicznym HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction*) 3602 chorych poddanych PCI w sposób przypadkowy i niezaślepiony przydzielono do grupy, która otrzymała bivalirudynę i inhibitor GP IIb/IIIa albo heparynę (lub enoksaparynę) z inhibitorem GP IIb/IIIa [56]. Wystąpienie pierwotnego złożonego punktu końcowego, tj. 30-dniowej częstości poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych lub dużego krwawienia, było istotnie zmniejszone przez bivalirudynę z powodu 40-procentowej redukcji dużych krwawień ( $p < 0,001$ ). Śmiertelność 30-dniowa niezależna od przyczyny była o 1% niższa ( $p < 0,0047$ ), natomiast ostra zakrzepica w stencie znacznie częstsza ( $p < 0,001$ ). Bivalirudynę podaje się w bolusie *i.v.* w dawce 0,75 mg/kg m.c., a następnie we wlewie 1,75 mg/kg/godz. bez badania ACT. Podawanie bivalirudyny zaprzestaje się zwykle wraz z zakończeniem zabiegu.

**Fondaparynuks.** Fondaparynuks, inhibitor czynnika Xa, porównywano z heparyną albo placebo w grupie 12 092 chorych ze STEMI leczonych fibrynolitycznie lub PCI albo bez reperfuzji [57]. W podgrupie PCI podawanie fondaparynuksu wiązało się z nieistotnie wyższą (o 1%) śmiertelnością lub ponownym zawałem w obserwacji 30-dniowej. Te wyniki, jak również stwierdzone przypadki zakrzepicy na cewnikach, nie potwierdziły przydatności fondaparynuksu jako jedyne leku przeciwzakrzepowego u chorych poddawanych pierwotnej PCI.

**Stosowanie urządzeń uzupełniających.** Ich stosowanie mające na celu zapobieganie zakrzepicy obwodowej było analizowane w licznych badaniach klinicznych z randomizacją. Formalne metaanalizy tych badań pokazują różnorodność wyników i brak klinicznej korzyści, pomimo mniejszej częstości zatorowości obwodowej stwierdzanej angiograficznie [58]. W najnowszym badaniu z randomizacją 1071 chorych zaaspirowanie skrzepliny przed PCI wiązało się z lepszą reperfuzją tkankową (ang. *myocardial*

*blush grade*, MBG) i wyższym wskaźnikiem przeżycia roku w porównaniu z konwencjonalną PCI [59, 60]. Patrz również rozdział D. 1. d i Tabela 13.

## b. Leczenie fibrynolityczne

### Dowody klinicznej korzyści

Korzyść z leczenia fibrynolitycznego jest powszechnie uznana [61]: zapobiega ono blisko 30 wczesnym zgonom na 1000 leczonych chorych, 20 zgonom na 1000 chorych, u których leczenie wdrożono 7–12 godz. od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Ogólnie, największą bezwzględną korzyść odnoszą chorzy najwyższego ryzyka, nawet gdy proporcjonalna korzyść jest podobna. W podgrupie 3300 chorych w wieku powyżej 75 lat leczonych w czasie 12 godz. od początku objawów STEMI albo bloku odnogi pęczka Hisa leczenie fibrynolityczne istotnie zmniejszyło wskaźnik śmiertelności [62].

### Czas do wdrożenia leczenia

Analiza badań, w których zrandomizowano ponad 6000 chorych do leczenia fibrynolitycznego przedszpitalnego albo szpitalnego, wykazała istotne zmniejszenie wczesnej śmiertelności (o 17%) w grupie leczonej przedszpitalnie [63]. W metaanalizie 22 prób klinicznych [64] znacznie większe zmniejszenie śmiertelności stwierdzono u osób leczonych w ciągu pierwszych 2 godz. niż u leczonych później. Te dane potwierdzają znaczenie przedszpitalnego wdrożenia leczenia fibrynolitycznego, jeśli reperfuzja jest wskazana. Bardzo niedawno analizy *post hoc* wielu prób klinicznych z randomizacją i dane rejestrów medycznych potwierdziły przydatność kliniczną przedszpitalnej fibrynolizy [16, 65–67]. W większości z tych badań uzyskano wyniki leczenia podobne do pierwotnej PCI, zakładając, że wczesna angiografia i PCI były wykonywane u osób, które ich wymagały. Niestety, dotychczas nie przeprowadzono prospektywnego badania z randomizacją odpowiedniej liczby chorych, które dowiodłoby, czy przedszpitalne leczenie fibrynolityczne wiąże się z podobnym lub lepszym wynikiem klinicznym w stosunku do pierwotnej PCI.

### Ryzyko leczenia fibrynolitycznego

Leczenie fibrynolityczne jest związane z niewielkim, lecz istotnym wzrostem częstości udarów [61], które zwykle mają miejsce pierwszego dnia po jego zastosowaniu. Za wczesne udary w znacznej mierze odpowiadają krwawienia mózgowe; późniejsze udary częściej mają charakter zakrzepowy lub zatorowy. Istotnymi czynnikami rokowniczymi krwawienia śródczaszkowego są zaawansowany wiek, niska masa ciała, płeć żeńska, wcześniej zdiagnozowana choroba układu sercowo-naczyniowego oraz skurczowe i rozkurczowe nadciśnienie tętnicze przy przyjęciu do szpitala [68]. W najnowszym badaniu klinicznym wewnątrzczaszkowe krwawienie wystąpiło w 0,9–1,0% całej analizowanej populacji [69, 70]. Poważne krwawienia pozaczaszkowe (krwa-



wienia wymagające przetoczeń preparatów krwi lub zagrażające życiu) pojawiają się u 4–13% leczonych osób [69, 71]. Najczęściej krwawienia mają związek z zabiegiem. Do niezależnych czynników rokowniczych wystąpienia krwawienia innego niż do mózgu (również u chorych niepoddawanych PCI) zaliczamy starszy wiek, niską masę ciała, płeć żeńską.

Podanie streptokinazy może się wiązać ze spadkiem ciśnienia, natomiast poważne reakcje uczuleniowe są rzadkie. Nie jest wskazane rutynowe podawanie hydrokortyzonu. W razie spadku ciśnienia należy czasowo wstrzymać wlew, położyć chorego w pozycji horyzontalnej i unieść stopy. Czasem konieczne może być podanie atropiny lub zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej. *Nie należy podawać streptokinazy powtórnie z uwagi na przeciwciała, które mogą zmniejszyć jej aktywność, i z uwagi na większe ryzyko reakcji uczuleniowych.*

### Porównanie środków fibrynolitycznych

W badaniu GUSTO [72] przyspieszony wlew specyficznego dla fibryny t-PA (tkankowego aktywatora plazminogenu; alteplazy) wraz z heparyną i.v. w dawce dostosowanej do wartości aPTT (czasu kaolinowo-kefalinowego; częściowego aktywowanego czasu trombolastynowego) zmniejszyły śmiertelność o 10 zgonów na 1000 leczonych chorych w porównaniu ze streptokinazą, ale kosztem trzech dodatkowych udarów. W ocenie wypadkowej korzyści klinicznej z zastosowania t-PA (przeżycie bez ubytku neurologicznego) należy wziąć pod uwagę, że tylko jedna osoba spośród trzech przeżyła dodatkowy udar z trwałym deficytem neurologicznym. Przebadano liczne warianty podawania t-PA. Podwójny bolus r-PA (reteplaza) nie ma przewagi nad przyspieszonym wlewem t-PA z wyjątkiem łatwości jego podania [70]. Pojedynczy bolus dostosowanej do masy ciała TNK-tPA (tenekteplaza) jest podobny do przyspieszonego wlewu t-PA w kontekście 30-dniowej śmiertelności i jest związany ze znacznym zmniejszeniem częstości krwawień innych niż do mózgu oraz konieczności przetaczania krwi [69]. Leczenie fibrynolityczne w postaci bolusów łątwiej stosować w warunkach przedszpitalnych.

### Znaczenie kliniczne

Jeśli są odpowiednie możliwości techniczne, wyszkolony personel medyczny i paramedyczny potrafiący analizować wyniki EKG lub przestać je do nadzorującego szpitala, zaleca się przedszpitalną fibrynolizę przy założeniu, że leczenie fibrynolityczne jest najbardziej odpowiednią formą reperfuzji. Celem jest wdrożenie fibrynolizy w czasie do 30 min od przybycia ambulansu sanitarnego (Tabela 5.). Dla chorych zgłaszających się bezpośrednio do szpitala realnym celem jest fibrynoliza podana w czasie 30 min (czas „drzwi–igła”).

### Przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego (Tabela 7.)

W Tabeli 7. przedstawiono bezwzględne i względne przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego. Cukrzy-

**Tabela 7.** Przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego

#### Przeciwwskazania bezwzględne

Udar krwotoczny lub udar o nieznanym pochodzeniu w jakimkolwiek czasie  
Udar niedokrwienny w czasie ostatnich 6 miesięcy  
Uraz lub nowotwory ośrodkowego układu nerwowego  
Niedawny rozległy uraz/operacja/uszkodzenie głowy (w ostatnich 3 tygodniach)  
Krwawienie z przewodu pokarmowego w ostatnim miesiącu  
Stwierdzone zaburzenia krwotoczne  
Rozwarstwienie aorty  
Naktucia, których nie można ucisnąć (np. biopsja wątroby, naktucie lędźwiowe)

#### Przeciwwskazania względne

Przejęciowe niedokrwienie mózgu w czasie ostatnich 6 miesięcy  
Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi  
Cięża lub 1. tydzień potogu  
Nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie farmakologiczne (skurczowe ciśnienie krwi >180 mmHg i/lub rozkurczowe >110 mmHg)  
Zaawansowane choroby wątroby  
Infekcyjne zapalenie wsierdzia  
Czynny wrzód trawienny  
Nieskuteczna resuscytacja

ca (szczególnie retinopatia cukrzycowa) oraz zakończona powodzeniem resuscytacja nie stanowią przeciwwskazań do fibrynolizy, natomiast nie należy jej stosować u chorych niereagujących na postępowanie resuscytacyjne [73].

### Ponowne podanie leku fibrynolitycznego

Jeśli dane kliniczne świadczą o utrzymywaniu się niedrożności, ponownym zamknięciu lub kolejnym zawale serca z ponownym uniesieniem odcinka ST, chorego należy natychmiast skierować do szpitala z możliwością wykonania PCI. Gdy nie jest dostępna ratunkowa PCI, w przypadku rozległego zawatu serca i przy niewysokim ryzyku krwawienia [74] można rozważyć ponowne podanie nieimmunogennego leku fibrynolitycznego, choć w badaniu REACT nie wykazano różnicy pomiędzy powtórным zastosowaniem fibrynolizy a leczeniem zachowawczym [46].

### Zasady leczenia fibrynolitycznego (Tabele 8.– 10.) Angiografia po leczeniu fibrynolitycznym (Tabela 11.)

Jeśli jest prawdopodobne, że fibrynoliza zakończyła się powodzeniem (zmniejszenie uniesienia odcinka ST >50% w czasie 60–90 min, typowa arytmia reperfuzyjna, ustanie bólu w klatce piersiowej), gdy nie ma przeciwwskazań, zaleca się wykonanie angiografii. W badaniu CARESS bardziej konserwatywna strategia kierowania chorych na koronarografię jedynie w razie nieskutecznej fibrynolizy wiązała się z gorszymi wynikami klinicznymi w porównaniu ze strategią przekazywania do pracowni hemodynamiki wszystkich chorych i w razie wskazań wykonywania PCI

**Tabela 8.** Dawki leków fibrynolitycznych

	Początek leczenia	Szczególne przeciwwskazania
Streptokinaza (SK)	1,5 mln jednostek w czasie 30–60 min <i>i.v.</i>	wcześniejsze stosowanie SK lub anistreplazy
Alteplaza (t-PA)	bolus 15 mg <i>i.v.</i> 0,75 mg/kg m.c. przez 30 min, następnie 0,5 mg/kg m.c. przez 60 min <i>i.v.</i> nie przekraczać dawki całkowitej 100 mg	
Reteplaza (r-PA)	10 jednostek + bolus <i>i.v.</i> 10 jednostek podany 30 min później	
Tenekteplaza (TNK-tPA)	pojedyncze bolusy <i>i.v.</i> 30 mg przy masie ciała <60 kg 35 mg przy masie ciała od 60 do <70 kg 40 mg przy masie ciała od 70 do <80 kg 45 mg przy masie ciała od 80 do <90 kg 50 mg przy masie ciała ≥90 kg	

**Tabela 9.** Dawki jednocześnie podawanych leków przeciwplatekcyjnych

Z pierwotną PCI	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–325 mg lub dawka 250–500 mg <i>i.v.</i> , jeśli nie jest możliwe podanie doustne
Klopidogrel	Doustna dawka nasycająca przynajmniej 300 mg, optymalnie 600 mg
Inhibitory GP IIb/IIIa	Bolus abciximabu <i>i.v.</i> 0,25 mg/kg m.c. a następnie wlew 0,125 µg/kg/min (maksymalnie 10 mg/min przez 12 godz.)
Z leczeniem fibrynolitycznym	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–325 mg lub dawka 250 mg <i>i.v.</i> , jeśli nie jest możliwe podanie doustne
Klopidogrel	Doustna dawka nasycająca 300 mg w wieku ≤75 lat; 75 mg w wieku >75 lat
Bez leczenia reperfuzyjnego	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–325 mg
Klopidogrel	Doustna dawka 75 mg

[75]. W celu uniknięcia z jednej strony wczesnej PCI w okresie prozakrzepowym po fibrynolizie i z drugiej zminimalizowania ryzyka ponownego zamknięcia, zaleca się przestrzeganie okna czasowego 3–24 godz. po skutecznej fibrynolizie [16, 76–78].

#### **Uzupełniające leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne (Tabele 5., 9. i 10.)**

W badaniu ISIS-2 w sposób przekonujący dowiedziono skuteczności zastosowania kwasu acetylosalicylowego [79]. Korzyści z zastosowania kwasu acetylosalicylowego i streptokinazy sumowały się. Pierwszą dawkę 150–325 mg kwasu acetylosalicylowego należy rozgryźć (nie stosować postaci powleczonej uwalnianej w jelitach z uwagi na powolny początek działania), następnie mniejsze dawki (75–100 mg dziennie) podać doustnie. Jeśli po-

dawanie doustne jest niemożliwe, kwas acetylosalicylowy można stosować *i.v.* (250–500 mg). W badaniu CLARITY chorzy w wieku ≤75 lat byli leczeni fibrynolitycznie w sposób typowy i zrandomizowani do grupy otrzymującej obok kwasu acetylosalicylowego 300 mg klopidogrelu w dawce nasycającej, a potem 75 mg na dobę albo do grupy placebo. Leki stosowano, licząc dzień angiografii, maksymalnie do 8 dni (średni czas podawania leków to 3 dni). Do 30. dnia leczenie klopidogrelem zmniejszyło szanse wystąpienia złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowych, ponownego zawału serca lub nawrotu dławicy, co prowadziło do ograniczenia konieczności pilnej rewaskularyzacji o 20%. Częstość poważnych krwawień i krwotoków wewnątrzczaszkowych była podobna w obu grupach [52]. W badaniu klinicznym COMMIT [80] 45 852 chińskich pacjentów w każdym wieku (lecz <1000 chorych >75 lat) z podejrzeniem zawału serca (93% ze STEMI) zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej obok kwasu acetylosalicylowego albo 75 mg klopidogrelu, albo placebo. Klopidogrel istotnie zmniejszył szansę wystąpienia złożonego punktu końcowego – zgonu, zawału serca lub udaru, tj. ograniczył liczbę zdarzeń o 9 na 1000 chorych leczonych przez ok. 2 tygodnie. Zgodnie z powyższym, istnieje przesłanka do rutynowego stosowania klopidogrelu w ostrej fazie choroby.

Połączenie leczenia fibrynolitycznego połową dawki i pełną dawką abciximabu nie zmniejszyło śmiertelności, ale w porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym w pełnej dawce (na podstawie dwóch prób klinicznych z randomizacją) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, szczególnie u chorych w wieku podeszłym [81, 82].

Heparynę stosowano powszechnie podczas i po podaniu leków fibrynolitycznych, zwłaszcza alteplazy. Heparyna nie poprawia skuteczności natychmiastowej lizy skrzepu, ale drożność tętnicy wieńcowej oceniana po godzinach lub dniach od wdrożenia leczenia fibrynolitycznego alteplazą była lepsza przy jednoczesnym podawaniu heparyny *i.v.* [83]. Nie stwierdzano różnic dotyczących drożności u chorych leczonych streptokinazą i heparyną podaną al-

Tabela 10. Dawki jednocześnie podawanych leków przeciwzakrzepowych

Z pierwotną PCI	
Heparyna	Bolus <i>i.v.</i> zwykle w dawce początkowej 100 j.m./kg m.c. (60 j.m./kg m.c. przy stosowaniu antagonisty GP IIb/IIIa). Gdy zabieg wykonuje się pod kontrolą aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT), heparynę stosuje się w takiej dawce, aby utrzymać ACT między 250–350 s (200–250 s przy jednoczesnym stosowaniu antagonisty GP IIb/IIIa). Wlew należy przerwać z chwilą zakończenia zabiegu.
Biwalirudyna	Bolus <i>i.v.</i> 0,75 mg/kg m.c., a następnie wlew 1,75 mg/kg/godz. <i>i.v.</i> bez monitorowania ACT i zwykle przerwany z chwilą zakończenia zabiegu.
Z leczeniem fibrynolitycznym	
Enoksaparyna	U chorych w wieku <75 lat i ze stężeniem kreatyniny $\leq 2,5$ mg/ml lub $221 \mu\text{mol/l}$ (mężczyźni) lub $\leq 2$ mg/ml lub $\leq 177 \mu\text{mol/l}$ (kobiety): bolus <i>i.v.</i> 30 mg, a następnie 15 min później 1 mg/kg s.c. co każde 12 godz. aż do wypisania ze szpitala, ale przez maksymalnie 8 dni. Pierwsze dwie dawki s.c. nie powinny przekraczać 100 mg.  U chorych w wieku >75 lat bez bolusa <i>i.v.</i> ; rozpocząć od dawki s.c. 0,75 mg/kg m.c., nie przekraczając jednak 75 mg przy pierwszych dwóch dawkach s.c. U chorych z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, niezależnie od wieku, dawki s.c. powtarzać co 24 godz.
Heparyna	Bolus <i>i.v.</i> 60 j.m./kg m.c. maksymalnie do 4000 j.m., a następnie wlew 12 j.m./kg m.c. <i>i.v.</i> , nie przekraczając 1000 j.m./godz. przez 24–48 godz. Docelowa wartość aPTT: 50–70 s monitorowanie w 3., 6., 12. i 24. godzinie.
Fondaparynuks	Bolus <i>i.v.</i> 2,5 mg, a następnie dawka 2,5 mg s.c. raz dziennie do 8 dni lub do czasu wypisania ze szpitala przy stężeniu kreatyniny $\leq 3$ mg/ml lub $265 \mu\text{mol/l}$ .
Bez leczenia reperfuzyjnego	
Fondaparynuks	Takie same dawki jak z leczeniem fibrynolitycznym
Enoksaparyna	Takie same dawki jak z leczeniem fibrynolitycznym
Heparyna	Takie same dawki jak z leczeniem fibrynolitycznym

bo s.c., albo *i.v.* [84]. Nie dowiedziono, aby po skutecznej fibrynolizie wieńcowej potwierdzonej angiograficznie podanie heparyny *i.v.* do czasu wypisania ze szpitala zapobiegało ponownemu zamknięciu tętnicy [85]. Wlew heparyny można zakończyć po leczeniu fibrynolitycznym w 24.–48. godzinie. Konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia heparyną *i.v.*; wartość aPTT >70 s wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem zgonu, krwawienia lub kolejnego zawału serca [86]. Dostosowanie dawki heparyny do masy ciała chorego może zmniejszyć ryzyko pozaczaszkowych powikłań krwotocznych [82].

W badaniu klinicznym ASSENT-3 (n=6095) standardowa dawka enoksaparyny podawanej wraz z tenekteplazą przez maksymalnie 7 dni [82] zmniejszyła ryzyko wewnątrzszpitalnych ponownych zawałów serca, jak również wewnątrzszpitalnego opornego na leczenie niedokrwienia w porównaniu z heparyną, aczkolwiek w próbie klinicznej ASSENT-3 PLUS (n=1639) [87] podanie tej samej dawki enoksaparyny w okresie przedszpitalnym spowodowało istotny wzrost częstości krwotoków wewnątrzczaszkowych u chorych w wieku podeszłym. W dużym badaniu klinicznym ExTRACT (n=20 506) chorym >75. roku życia i z upośledzoną czynnością nerek (oszacowany klirens kreatyniny <30 ml/min) podawano niższe dawki enoksaparyny. Leczenie enoksaparyną powodowało istotne zmniejszenie ryzyka zgonu i ponownego zawału serca do 30. dnia w porównaniu z heparyną w dawce dostosowanej do masy ciała chorego, aczkolwiek kosztem istotnie częstszych pozaczaszkowych powikłań krwotocznych. Enoksaparyna przynosiła

Tabela 11. Angiografia podczas hospitalizacji po leczeniu fibrynolitycznym i u chorych, u których nie zastosowano środków fibrynolitycznych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Fibrynoliza nieskuteczna lub wynik niepewny: zaraz	IIa	B
Nawrót niedokrwienia, ponowna niedrożność po pierwotnie skutecznej fibrynolizie: zaraz	I	B
Fibrynoliza skuteczna: w czasie od 3 do 24 godz. od wdrożenia leczenia fibrynolitycznego	IIa	A
U chorych niestabilnych, u których nie zastosowano leczenia fibrynolitycznego: zaraz	I	C
U chorych stabilnych, których nie leczono reperfuzyjnie: przed wypisaniem ze szpitala	IIb	C

<sup>a</sup>Klasa zalecenia

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

większą tączną korzyść kliniczną (brak zgonu, zawału serca niezakończonych zgonem lub krwawienia wewnątrzczaszkowego). Korzyść obserwowano niezależnie od rodzaju leku fibrynolitycznego i wieku chorego [88, 89].

W dużym badaniu OASIS-6 mała dawka fondaparynuksu, syntetycznego pośredniego inhibitora czynnika Xa, była skuteczniejsza niż placebo lub sama heparyna w zapobieganiu zgonowi i ponownemu zawałowi serca u 5436 chorych leczonych fibrynolitycznie [57]. W podgrupie 1021 chorych,

u których stwierdzono konieczność jednoczesnego podania heparyny, fondaparynuks nie miał przewagi nad heparyną w zapobieganiu zgonowi, ponownemu zawałowi serca lub poważnym powikłaniom krwotocznym [90].

W dużym badaniu klinicznym ze streptokinazą [91] podczas leczenia bivalirudyną (bezpośrednim inhibitorem trombiny), podawaną przez 48 godz., nie obserwowano zmniejszonej śmiertelności do 30. dnia, lecz istotnie mniej ponownych zawałów serca w porównaniu z heparyną. Jednocześnie stwierdzono niewielki i nieistotny statystycznie wzrost pozaczaszkowych powikłań krwotocznych. Bivalirudyny nie badano z lekami specyficznymi dla fibryny. Nie zaleca się stosowania bezpośrednich inhibitorów trombiny jako leczenia uzupełniającego fibrynolizę.

### c. Leczenie przeciwzakrzepowe bez leczenia reperfuzyjnego

Chorym z czasem trwania objawów do 12 godz., u których nie zastosowano leczenia fibrynolitycznego, i chorym z czasem trwania objawów powyżej 12 godz. należy jak najwcześniej podać kwas acetylosalicylowy, klopidogrel [80] i środek przeciwzakrzepowy (heparynę, enoksaparynę lub fondaparynuks) [92–94] (Tabela 8.). W badaniu OASIS-6 fondarynuks był skuteczniejszy od heparyny w podgrupie 1641 chorych i może być zalecanym środkiem przeciwzakrzepowym w powyższych sytuacjach [95]. W razie konieczności wykonania koronarografii/PCI u chorego leczonego fondarynuks zaleca się bolus 5000 j.m. heparyny, aby uniknąć zakrzepicy na cewniku.

Zalecane dawki podano w Tabelach 9. i 10.

U większości chorych, u których nie zastosowano leczenia reperfuzyjnego, zaleca się kontrolną koronarogra-

fię przed wypisaniem ze szpitala, podobnie jak u chorych po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym (Tabela 11.), pod warunkiem że nie stwierdza się przeciwwskazań.

### d. Zapobieganie i leczenie zamknięcia naczyń mikrokrążenia oraz uszkodzenia reperfuzyjnego

Zjawisko „braku przepływu” u chorych ze STEMI charakteryzuje się niedostateczną reperfuzją mięśnia sercowego po skutecznym otwarciu nasierdziowego segmentu tętnicy dożawałowej.

Zależnie od zastosowanej techniki obrazowania, 10–40% chorych leczonych reperfuzyjnie z powodu STEMI wykazuje cechy braku przepływu [96–99]. Może być on wynikiem obwodowej zatorowości w mikrokrążeniu materiałem zakrzepowym lub pochodzenia miażdżycowego (blaszki bogate w lipidy), urazu reperfuzyjnego, przerwania mikrokrążenia, nieprawidłowej czynności śródbłonna, zapalenia lub obrzęku komórek mięśnia sercowego [100, 101].

Brak przepływu może wydłużyć czas niedokrwienia mięśnia sercowego i prowadzić do poważnych zaburzeń rytmu serca i ciężkiej niestabilności hemodynamicznej, co jest związane z istotnym zwiększeniem ryzyka powikłań klinicznych [97, 102]. Odwrócenie zjawiska „braku przepływu” wiąże się z korzystnym wpływem na przebudowę LV, nawet przy braku istotnej poprawy w zakresie kurczliwości odcinkowej [103].

Do metod diagnostycznych [104] służących rozpoznaniu zjawiska „braku przepływu” po PCI zaliczamy ocenę przepływu w naczyniu dożawałowym i „zacienienie mięśnia sercowego” w angiografii (patrz Tabela 12.) oraz pomiar szybkości przepływu wieńcowego metodą Dopplera [105] (nagłe zwolnienie prędkości przepływu rozkurczowe-

**Tabela 12.** Ocena przepływu wieńcowego i perfuzji mięśnia sercowego

TIMI 0	Brak napływu zgodnego z prądem krwi poniżej miejsca niedrożności.
TIMI 1	Środek cieniujący przedostaje się przez obszar zmiany w naczyniu, lecz zatrzymuje się i nie wypełnia całkowicie łożyska tętnicy wieńcowej obwodowo od miejsca zmiany w czasie trwania jednego okresu obserwacji.
TIMI 2	Środek cieniujący przedostaje się przez obszar zmiany w naczyniu i wypełnia obwodowe łożysko tętnicy wieńcowej. Szybkość napływu środka cieniującego do segmentu naczynia obwodowo od miejsca zmiany lub szybkość jego eliminacji (lub jednego i drugiego) są wyraźnie wolniejsze niż w przypadku porównywalnych obszarów mięśnia sercowego niezaopatrywanych przez oceniane naczynie, np. innej tętnicy wieńcowej lub segmentu tej samej tętnicy przed miejscem zmiany.
TIMI 3	Napływ zgodny z prądem krwi do łożyska naczyniowego obwodowo od miejsca zmiany jest dokładnie taki sam jak w naczyniu powyżej miejsca zmiany i wyptukiwanie środka cieniującego z łożyska leżonej tętnicy jest równie szybkie jak z łożyska niezmiennego segmentu tego samego naczynia lub innej tętnicy wieńcowej.
MBG 0	Brak nasycenia kontrastem mięśnia sercowego lub wyciek kontrastu do przestrzeni pozanaczyniowej.
MBG 1	Nieznaczne wysycenie kontrastem mięśnia sercowego.
MBG 2	Umiarkowane wysycenie kontrastem mięśnia sercowego, mniejsze niż uzyskane podczas angiografii kolateralnej lub ipsilateralnej tętnicy wieńcowej, niebędącej naczyniem dożawałowym.
MBG 3	Normalne wysycenie kontrastem mięśnia sercowego, porównywalne z uzyskanym podczas angiografii kolateralnej lub ipsilateralnej tętnicy wieńcowej, niebędącej naczyniem dożawałowym.

*Stopień przepływu w tętnicy dożawałowej według skali TIMI [106].*

*Stopień perfuzji mięśnia sercowego (MBG) jest densytometrycznym, półilościowym parametrem zależnym od tkankowej fazy perfuzji mięśnia sercowego, który może przedstawiać się jako obraz „zaczernienia” lub „zmatowienia” po dostatecznie długim nagraniu rentgenowskim – 25 klatek/s. MBG mierzy się u chorych z TIMI 3. Jest oparty na zasadzie, że zachowane czynnościowo łożysko mikronaczyniowe pozwala wstrzykniętemu środkowi kontrastowemu na łatwe przejście ze strony tętniczej do żyłnej krążenia wieńcowego, ukazując właściwe „zaczernienie (zmatowienie)” na poziomie mięśnia sercowego [107].*

go). Technikami nieinwazyjnymi, które się stosuje, są analiza normalizacji odcinka ST, echokardiografia z kontrastem, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, pozytonowa tomografia emisyjna (PET) i rezonans magnetyczny z podaniem kontrastu (MRI). Rozpoznanie „braku przepływu” stawia się zwykle, gdy po zabiegu przepływu w skali TIMI jest <3 lub w przypadku TIMI 3 przy MBG równym 0 lub 1, a także gdy normalizacja odcinka ST w 4 godz. po zabiegu jest <70% [102].

Dowieńcowe podawanie leków rozszerzających naczynia, takich jak adenozyń, werapamil, nikorandyl, papaweryna czy nitroprusydek, podczas i po pierwotnej PCI poprawia przepływ w tętnicy dożawałowej, perfuzję mięśnia sercowego i/lub ogranicza rozległość zawału, natomiast brakuje dużych prospektywnych badań klinicznych z randomizacją, które dostarczyłyby twardych dowodów ich klinicznej skuteczności [104, 108]. Wysokie dawki adenozyń podanej *i.v.* ograniczały obszar zawału serca, ale nie wiązały się z istotną poprawą wyników klinicznych leczenia (Tabela 13.) [109].

Abciximab, antagonistą receptora GP IIb/IIIa, poprawia perfuzję tkankową [110, 111] i zaleca się go jako lek przeciwzakrzepowy w terapii skojarzonej w przypadku pierwotnej PCI (patrz rozdział D. 1. a). Zastosowanie dodatkowych urządzeń zapobiegających zatorom obwodowym zostało omówione w rozdziale D. 1. d.

#### e. Pomostowanie aortalno-wieńcowe

Liczba chorych, u których konieczne jest pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) w ostrej fazie choroby, jest ograniczona, ale CABG może być wskazane po nieudanym zabiegu PCI, w razie niedrożności tętnicy wieńcowej nie nadającej się do PCI, obecności opornych na leczenie objawów po PCI, wstrząsu kardiogenego lub powikłań mechanicznych, takich jak pęknięcie ściany komory, ostra niedomykalność zastawki mitralnej czy pęknięcie przegrody międzykomorowej [112, 113].

Jeśli chory wymaga pilnego stentowania niestabilnej blaszki podczas STEMI, lecz przewidziano dalszą chirurgiczną rewaskularyzację mięśnia sercowego w niedalekiej przyszłości, zaleca się zastosowanie stentów metalowych, a nie uwalniających lek, aby uniknąć problemu ostrej zakrzepicy w stencie w okresie okołoperacyjnym. U osób ze wskazaniem do CABG, np. z chorobą wielonaczyniową, zaleca się leczenie tętnicy dożawałowej metodą PCI i wykonanie CABG w okresie późniejszym, w warunkach większej stabilności chorego.

## 2. Niewydolność serca jako pompy i wstrząs

### a. Charakterystyka kliniczna

Niewydolność serca jest zwykle spowodowana uszkodzeniem mięśnia sercowego, lecz może być również efektem zaburzeń rytmu serca czy powikłań mechanicznych, takich jak niedomykalność zastawki mitralnej czy pęknięcie przegrody międzykomorowej. Niewydolność serca w ostrej fazie STEMI wiąże się ze złym rokowaniem

**Tabela 13.** Zalecenia dotyczące zapobiegania i leczenia *no-reflow*

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Zapobieganie</b>		
Aspiracja skrzepliny	IIa	B
Abciximab w bolusie 0,25 mg/kg, następnie 0,125 µg/kg/min we wlewie przez 12–24 godz.	IIa	B
<b>Leczenie</b>		
Adenozyń: 70 µg/kg/min <i>i.v.</i> przez 3 godz. podczas i po PCI	IIb	B
Adenozyń: dowieńcowy bolus 30–60 µg podczas PCI	IIb	C
Werapamil: dowieńcowy bolus 0,5–1 mg podczas PCI	IIb	C

<sup>a</sup>Klasa zalecenia

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

wczesnym i odległym [114]. Cechami klinicznymi są duszność, tachykardia zatokowa, trzeci ton serca i rżenia nad płucami – zwykle u podstawy, ale mogą być wysłuchiwane nad całymi polami płucnymi. Stopień niewydolności można sklasyfikować wg skali Killipa: klasa 1 – bez rżenia i trzeciego tonu serca; klasa 2 – zastój w krążeniu płucnym z rżeniami nad <50% powierzchni płuc lub trzeci ton serca; klasa 3 – obrzęk płuc z rżeniami nad >50% powierzchni pól płucnych; klasa 4 – wstrząs. Stany hemodynamiczne, które mogą wystąpić po STEMI, przedstawiono w Tabeli 14.

Ocena ogólna obejmuje monitorowanie pod kątem zaburzeń rytmu serca, kontrolę nieprawidłowości elektrolitowych i obecności współistniejących nieprawidłowości, takich jak wada zastawkowa czy choroba płuc. Zastój w płucach można ocenić przy pomocy przewodzonego aparatu RTG. Echokardiografia jest podstawowym narzędziem diagnostycznym i należy ją wykonać, aby oszacować obszar uszkodzenia mięśnia sercowego i ocenić możliwe powikłania, takie jak niedomykalność zastawki mitralnej czy pęknięcie przegrody międzykomorowej.

### b. Łagodna niewydolność serca (klasa II wg Killipa)

Należy wcześniej podać tlen przez maskę albo donosowo, przy zachowaniu szczególnej ostrożności, jeżeli współistnieje przewlekła choroba płuc. Wskazane jest monitorowanie saturacji krwi.

Niewydolność serca o niewielkim nasileniu zwykle dobrze reaguje na azotany, leki moczopędne, np. furosemid 20–40 mg podany powoli *i.v.*, a jeśli to konieczne – powtarzany w odstępach 1–4 godz. Chorzy z niewydolnością nerek lub stosujący przewlekle leki moczopędne mogą wymagać wyższych dawek. Gdy nie stwierdza się niskiego ciśnienia, wskazane jest podanie azotanów *i.v.* Dawkę azotanów należy dostosowywać pod kontrolą ciśnienia krwi, aby nie spowodować nadmiernego spadku ciśnienia. Po-

Tabela 14. Stany hemodynamiczne

<b>Prawidłowy</b>	Prawidłowe ciśnienie krwi, częstotliwość pracy serca i liczba oddechów, dobre krążenie obwodowe
<b>Stan hiperdynamiczny</b>	Tachykardia, głośnie tony serca, dobra perfuzja obwodowa
<b>Obniżone ciśnienie</b>	
Bradykardia	„Ciepły spadek ciśnienia”, bradykardia, poszerzenie żył, normalne ciśnienie w żyłach szyjnych, osłabiona perfuzja tkankowa. Zwykle w zawale ściany dolnej, lecz może być wywołana przez leki opioidowe. Dobrze reaguje na atropinę lub stymulację
Zawał prawej komory	Wysokie ciśnienie w żyłach szyjnych, słaba perfuzja tkankowa lub wstrząs, bradykardia, niskie ciśnienie
Hipowolemia	Zapadanie się żył, niskie ciśnienie w żyłach szyjnych, słaba perfuzja tkankowa. Dobrze reaguje na podaż płynów
<b>Niewydolność serca jako pompy</b>	
Zastój w płucach	Tachykardia, tachypnoe, rzężenia u podstawy płuc
Obrzęk płuc	Tachykardia, tachypnoe, rzężenia nad więcej niż 50% powierzchni pól płucnych
<b>Wstrząs kardiogeny</b>	Kliniczne objawy słabej perfuzji tkankowej (skąpomocz, gorszy kontakt), spadek ciśnienia, niskie ciśnienie tętna, tachykardia, obrzęk płuc

dawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) [lub bloker receptoru angiotensynowego (ARB) w razie nietolerancji inhibitorów ACE] należy rozpocząć w czasie do 24 godz., gdy nie stwierdza się niskiego ciśnienia, odwodnienia lub istotnej niewydolności nerek (Tabela 15.). Patrz również rozdział D. 5.

### c. Ciężka niewydolność serca i wstrząs (klasa III i IV wg Killipa)

Należy podać tlen i wskazane jest założenie pulsoksymetru do monitorowania wysycenia tlenem krwi. Należy regularnie wykonywać badania gazometrii krwi. Może być konieczne zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych lub intubacja dotchawicza ze wspomaganie wentylacji. Nieinwazyjną wentylację należy rozważyć jak najwcześniej u każdego chorego z ostrym obrzękiem płuc pochodzenia sercowego. Intubację i mechaniczne wspomaganie należy ograniczyć do chorych, u których utlenowanie krwi pozostaje nieprawidłowe pomimo zastosowania maski lub nieinwazyjnych metod wentylacji i do chorych z wyczerpaniem oddechowym ocenianym na podstawie hiperkapnii [115].

Jeśli chory nie ma zbyt niskiego ciśnienia, należy podać nitroglicerynę *i.v.*, rozpoczynając od 0,25 µg/kg/min i zwiększając dawkę co 5 min do czasu spadku skurczowego ciśnienia krwi o  $\geq 30$  mmHg lub do wartości bezwzględnej

<90 µmHg. Leki inotropowe mogą mieć zastosowanie w przypadku niskiego ciśnienia. Gdy ciśnienie tętnicze jest bardzo niskie, preferuje się dopaminę w dawce 5–15 µg/kg/min. Jeśli stwierdza się objawy hipoperfuzji nerek, można rozważyć dopaminę w dawce <3,0 µg/kg/min. Niewiele jest udokumentowanych danych klinicznych na ten temat (Tabela 15.).

Cewnikowanie tętnicy płucnej można rozważyć u chorych nieodpowiadających na wdrożone leczenie.

Chorzy z ostrą niewydolnością serca mogą mieć mięsień sercowy ogłuszony (zreperfundowany, ale z opóźnionym powrotem funkcji skurczowej) lub niedokrwiony i żywotny. Rozpoznanie żywotnego mięśnia sercowego z następczą rewaskularyzacją może spowodować poprawę czynności LV.

### Wstrząs kardiogeny

Wstrząs kardiogeny jest takim stanem hipoperfuzji, który charakteryzuje się ciśnieniem skurczowym <90 mmHg i ośrodkowym ciśnieniem napełniania (ciśnieniem zaklinowania) >20 mmHg lub wskaźnikiem sercowym <1,8 l/min/m<sup>2</sup>, a spowodowany jest rozległą utratą żywotnego mięśnia sercowego. Należy również rozważyć rozpoznanie wstrząsu, gdy do utrzymania ciśnienia skurczowego >90 mmHg i wskaźnika sercowego >1,8 l/min/m<sup>2</sup> konieczne są leki inotropowe i kontrapulsacja wewnątrzortna (IABP).

Rozpoznanie wstrząsu kardiogenego należy postawić, gdy wykluczono inne przyczyny niskiego ciśnienia, takie jak hipowolemia, reakcja wazowagalna, zaburzenia elektrolitowe, objawy uboczne leków, tamponada czy zaburzenia rytmu serca. Wstrząs zwykle wiąże się z rozległym uszkodzeniem LV, lecz może wystąpić również w zawale prawej komory (patrz powyżej). Czynność LV i ewentualne mechaniczne powikłania trzeba natychmiast oceniać w dwuwymiarowej echokardiografii dopplerowskiej. Należy rozważyć ocenę hemodynamiczną cewnikiem balonowym. Powinno się dążyć do osiągnięcia ciśnienia napełniania (ciśnienia zaklinowania) przynajmniej 15 mmHg i wskaźnika sercowego >2 l/min/m<sup>2</sup>. W niektórych przypadkach wstrząsu kardiogenego leki inotropowe mogą zapewnić stabilizację chorego i uchronić przed postępującą niestabilnością hemodynamiczną, a także być pomostem ratującym życie przed wdrożeniem właściwego leczenia. Dopaminę w dawce <3 µg/kg/min można zastosować, aby poprawić czynność nerek. Dopaminę w wyższych dawkach lub dobutaminę w dawce 5–20 µg/kg/min można zastosować, aby poprawić lub ustabilizować stan hemodynamiczny.

Leczenie podtrzymujące balonem wewnątrzortalnym zaleca się jako pomost do wspomaganie mechanicznego.

Ratunkowe zabiegi PCI lub chirurgiczne mogą ocalić życie i należy je rozważyć we wczesnej fazie choroby [43, 116]. Jeśli ich wykonanie nie jest możliwe lub wiąże się z długim opóźnieniem, należy zastosować leczenie fibrynolityczne. Urządzenia wspomagające pracę lewej ko-

mory są stosowane u chorych nieodpowiadających na standardową terapię (w tym IABP) jako pomost do transplantacji, choć doświadczenia na tym polu są ograniczone [117–119].

### 3. Powikłania mechaniczne: pęknięcie serca i niedomykalność zastawki mitralnej

#### a. Pęknięcie serca

##### *Ostre pęknięcie wolnej ściany*

Charakteryzuje się niewydolnością sercowo-naczyniową z rozkojarzeniem elektromechanicznym, tzn. zachowaną czynnością elektryczną i brakiem rzutu serca oraz tętna. Zwykle w czasie kilku minut kończy się zgonem i nie odpowiada na typową resuscytację krążeniowo-oddechową. Tylko w wyjątkowych przypadkach udaje się przewieźć chorego na blok operacyjny.

##### *Podostre pęknięcie wolnej ściany*

W ok. 25% przypadków pęknięcie ma charakter podostry (skrzeplina lub istniejące wcześniej zrosty uszczelniają miejsce pęknięcia), co daje czas na odpowiednią interwencję. Klinicznie może przypominać ponowny zawał serca z uwagi na ponowne pojawienie się bólu i uniesienie odcinka ST, lecz znacznie częściej stwierdza się niestabilność hemodynamiczną z przejściowym lub utrzymującym się niskim ciśnieniem. Pojawiają się klasyczne objawy tamponady i można je potwierdzić w badaniu echokardiograficznym. Choć w badaniu echokardiograficznym nie zawsze jest możliwe ukazanie miejsca pęknięcia, to uwidacznia ono płyn w worku osierdziowym z lub bez objawów tamponady. Stwierdzenie jedynie obecności płynu w worku osierdziowym nie jest wystarczające do postawienia rozpoznania podostrego pęknięcia wolnej ściany serca, bowiem płyn jest zjawiskiem dość powszechnym u chorych po ostrym zawale serca. Typową cechą jest masa o dużej gęstości w przestrzeni osierdziowej odpowiadająca skrzepowi (krew w worku osierdziowym). Należy rozważyć operację w trybie natychmiastowym.

##### *Pęknięcie przegrody międzykomorowej*

Rozpoznanie pęknięcia przegrody międzykomorowej, podejrzewane z uwagi na nagłe pogorszenie stanu klinicznego, potwierdza się pojawieniem głośnego szmeru skurczowego, w badaniu echokardiograficznym i/lub na podstawie stwierdzenia zwiększonego utlenowania krwi w prawej komorze. Echokardiografia uwidacznia lokalizację i wielkość pęknięcia przegrody międzykomorowej; przeciek lewo-prawy można potwierdzić kolorowym doplerem, a następnie ocenić ilościowo z zastosowaniem techniki doplera pulsacyjnego. Leczenie farmakologiczne środkami rozszerzającymi naczynia, np. nitrogliceryną *i.v.*, może spowodować poprawę, jeśli chory nie jest we wstrząsie kardiogenym, lecz założenie balonu do kontrapulsacji wewnątrzortralnej jest najskuteczniejszą metodą wspo-

**Tabela 15.** Leczenie niewydolności serca jako pompy i wstrząsu

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Leczenie łagodnej niewydolności serca (klasa II wg Killipa)</b>		
O <sub>2</sub>	I	C
Pętlowe leki moczopędne, np. furosemid 20–40 mg <i>i.v.</i> , w razie potrzeby powtarzany w odstępach 1–4 godz.	I	C
Azotany, gdy nie stwierdza się niskiego ciśnienia	I	C
Inhibitor ACE, gdy nie stwierdza się niskiego ciśnienia, hipowolemii i niewydolności nerek	I	A
ARB (walsartan) przy braku tolerancji inhibitora ACE	I	B
<b>Leczenie ciężkiej niewydolności serca (klasa III wg Killipa)</b>		
O <sub>2</sub>	I	C
Wspomaganie oddechu pod kontrolą badania gazometrii krwi	I	C
Furosemid: patrz powyżej	I	C
Azotany, gdy nie stwierdza się niskiego ciśnienia	I	C
Leki inotropowe: dopamina i/lub dobutamina	IIb IIa	C B
Ocena hemodynamiczna cewnikiem balonowym	IIb	B
Wczesna rewaskularyzacja	I	C
<b>Leczenie wstrząsu (klasa IV wg Killipa)</b>		
O <sub>2</sub>	I	C
Mechaniczne wspomaganie oddechu pod kontrolą gazometrii	I	C
Ocena hemodynamiczna cewnikiem balonowym	IIb	C
Leki inotropowe: dopamina i/lub dobutamina	IIb IIa	B C
Kontrapulsacja wewnątrzortralna	I	C
Urządzenia wspomagające LV	IIa	C
Wczesna rewaskularyzacja	I	B

<sup>a</sup>Klasa zalecenia

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

magania krążenia podczas przygotowywania chorego do operacji. Operacja w trybie pilnym daje jedyną szansę na przeżycie w przypadkach rozległych pęknięć przegrody międzykomorowej prowadzących do wstrząsu kardiogenego [120, 121]. Nawet jeśli nie stwierdza się niestabilności hemodynamicznej, wskazana jest wczesna interwencja chirurgiczna, ponieważ pęknięcie może się powiększać [122]. Nadal jednak nie ma zgody co do najbardziej właściwego terminu operacji, gdyż wczesne leczenie chirurgiczne jest trudne z uwagi na kruchą tkankę zmienioną

nekrotycznie. Są doniesienia o skutecznym przezskórnym zamknięciu pęknięcia, lecz konieczne jest nabranie większego doświadczenia, aby można było je zalecać.

### **b. Niedomykalność zastawki mitralnej**

Niedomykalności zastawki mitralnej jest częsta i pojawia się zwykle po 2–7 dniach. Znane są trzy mechanizmy ostrej niedomykalności zastawki mitralnej we wczesnym okresie po zawale serca: (i) poszerzenie pierścienia mitralnego w następstwie poszerzenia jamy LV i jej dysfunkcji; (ii) dysfunkcja mięśnia brodawkowatego, zwykle w zawałach ściany dolnej; (iii) pęknięcie trzonu lub głowy mięśnia brodawkowatego. U większości chorych ostra niedomykalność zastawki mitralnej jest wtórna do dysfunkcji mięśnia brodawkowatego, natomiast nie jego pęknięcia. Najczęstszą przyczyną częściowego lub całkowitego pęknięcia mięśnia brodawkowatego jest niewielki zawał mięśnia tylny-przyśrodkowego znajdującego się w zakresie unaczynienia prawej tętnicy wieńcowej lub tętnicy okalającej [123]. Pęknięcie mięśnia brodawkowatego przejawia się nagłym pogorszeniem stanu hemodynamicznego. Z uwagi na gwałtowne i poważne podniesienie ciśnienia w lewym przedsionku, pojawiający się szmer ma często niewielkie natężenie. Badanie radiologiczne klatki piersiowej ukazuje zastój w krążeniu płucnym (może dotyczyć tylko jednej strony). Najlepiej ocenić obecność i ciężkość niedomykalności zastawki mitralnej w echokardiografii techniką kolorowego doplera. Na początku można stwierdzić hiperdynamiczną lewą komorę. Lewy przedsionek jest zwykle prawidłowych rozmiarów lub tylko nieznacznie powiększony. U niektórych chorych do postawienia pewnego rozpoznania konieczne może być badanie echokardiograficzne przezprzetykowe. Można stosować cewnik do tętnicy płucnej do nadzorowania leczenia chorego; zapis ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych może pokazać duże fale V.

Większość chorych z ostrą niedomykalnością zastawki mitralnej należy operować wcześnie, gdyż ich stan klinicznym może ulec nagłemu pogorszeniu. Wstrząs kardiogeny i obrzęk płuc z ciężką niedomykalnością zastawki mitralnej wymaga operacji w trybie natychmiastowym. U większości chorych konieczne jest założenie IABP podczas przygotowania do koronarografii i operacji.

Wymiana zastawki mitralnej jest zabiegiem z wyboru w razie pęknięcia mięśnia brodawkowatego, choć w wybranych przypadkach uzasadniona jest próba wykonania plastyki [124].

## **4. Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia w ostrym zawale serca**

Zagrażające życiu zaburzenie rytmu serca, takie jak częstoskurcz komorowy (VT), VF i całkowity blok przedsionkowo-komorowy (AV), mogą być pierwszym objawem niedokrwienia i wymagają natychmiastowego leczenia. Te

zaburzenia rytmu serca mogą odpowiadać za wiele przypadków nagłych zgonów sercowych (SCD) u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Migotanie komór lub przetrwały VT stwierdza się nawet u 20% chorych ze STEMI [125].

Mechanizmy odpowiedzialne za zaburzenia rytmu serca w ostrym niedokrwieniu mogą się różnić się od obserwowanych w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca. Często zaburzenia rytmu serca są manifestacją kliniczną poważnej patologii, takiej jak przedłużające się niedokrwienie, niewydolność serca jako pompy lub wynikają z czynników endogennych, np. nieprawidłowe stężenia potasu, zaburzenia układu autonomicznego, niedotlenienie czy zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, które mogą wymagać korekcji. Konieczność i pilność leczenia zaburzenia rytmu serca zależą głównie od ich hemodynamicznych następstw. Szczegółowe zalecenia przedstawiają Tabele 16. i 17.

### **a. Komorowe zaburzenia rytmu serca**

Częstość VF w czasie 48 godz. od początku STEMI można zmniejszać dzięki częstszemu stosowaniu leczenia reperfuzyjnego i podawaniu beta-adrenolityków [126]. Występowanie VF we wczesnym okresie po STEMI wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną, natomiast nie ma wpływu na śmiertelność ocenianą w obserwacji odległej. Głównie czynniki wyznaczające ryzyko nagłego zgonu wynikają bardziej z ciężkości choroby serca niż z częstości i rodzaju arytmii komorowych [127, 128].

Profilaktyczne zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w STEMI zmniejsza częstość VF [129]. Zachęca się do wyrównania niedoboru magnezu i potasu ze względu na potencjalny udział zaburzeń elektrolitowych w powstawaniu VF. Profilaktyczne podanie lignokainy może ograniczyć ryzyko VF, lecz wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w wyniku bradykardii czy asystolii, dlatego też zrezygnowano z jej stosowania. Ogólnie zaleca się leczenie zapobiegające możliwym powikłaniom i zmniejszające ryzyko nagłego zgonu. Nie ma przesłanek do leczenia bezobjawowych arytmii komorowych z uwagi na brak potencjalnych korzyści.

### ***Ektopowe rytmy komorowe***

Ektopowe pobudzenia komorowe są powszechne we wczesnej fazie choroby. Niezależnie od ich złożoności (pobudzenia z różnokształtnym zespołem QRS, krótkie wstawki rytmu komorowego czy zjawisko R na T) ich znaczenie jako czynników przepowiadających VF jest wątpliwe. Nie jest konieczne ich szczególne leczenie.

### ***Częstoskurcz komorowy i migotanie komór***

Ani nieutralizowany VT (trwający <30 s), ani przyspieszony idiopatyczny rytm komorowy (zwykle nieszkodliwy skutek reperfuzji z częstotliwością rytmu komór <120 uderzeń/min) pojawiające się w STEMI nie są wiarygodnymi czynnikami przepowiadającymi wczesne VF. Jako takie, powyższe aryt-



mie nie wymagają profilaktycznego leczenia antyarytmicznego. Utrzymujące się i/lub hemodynamicznie istotne VT (występujące w ok. 3% przypadków) wymagają leczenia (Tabela 16.), co zawarto w wytycznych dotyczących komorowych zaburzeń rytmu serca [130]. Częstoskurcz komorowy bez tętna i VF wymagają postępowania zgodnego z wytycznymi dotyczącymi resuscytacji [22]. Profilaktyczny wlew amiodaronu i beta-adrenolityka można kontynuować po zabiegach resuscytacyjnych.

### b. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca

Migotanie przedsionków (AF), które wikła ok. 10–20% przypadków STEMI, występuje częściej u ludzi w wieku podeszłym, z istotnie uszkodzonym mięśniem LV i z niewydolnością serca. Częstość udarów jest wyższa u chorych ze STEMI i AF niż u chorych bez AF. Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną [131]. Szczególne zalecenia dotyczące postępowania u chorych z AF w STEMI opierają się głównie na zgodnej opinii ekspertów [132].

W wielu przypadkach ten rodzaj arytmii jest dobrze tolerowany i leczenie nie jest konieczne. U innych chorych szybka czynność rytmu serca przyczynia się do niewydolności serca i konieczne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia (Tabela 16.). Nie należy stosować leków antyarytmicznych klasy IC. Podanie leku przeciwzakrzepowego jest wskazane, jeśli chory nie był nim wcześniej leczony.

Inne tachyarytmie nadkomorowe są rzadkie i zwykle ulegają samoograniczeniu. Mogą one odpowiadać na ucisk zatoki szyjnej. Leki beta-adrenolityczne mogą być skuteczne, pod warunkiem że nie są przeciwwskazane. Można rozważyć zastosowanie adenozyiny *i.v.*, gdy chory jest hemodynamicznie stabilny, podczas jej podawania należy monitorować EKG.

### c. Bradykardia zatokowa i blok serca

#### Bradykardia zatokowa

Bradykardię zatokową obserwuje się często (9–25%) w pierwszej godzinie, szczególnie w zawale ściany dolnej [133]. U niektórych chorych za jej wystąpienie odpowiadają leki opioidowe. Jeśli powoduje ona zaburzenia hemodynamiczne, należy ją leczyć (Tabela 16.).

#### Blok AV

Dane z dużych badań klinicznych z randomizacją sugerują, że AV blok zdarza się u prawie 7% [134], a przetrwały blok odnogi pęczka Hisa u 5,3% osób ze STEMI

Zalecane dawki leków antyarytmicznych podane są w Tabeli 17.

<sup>a</sup>Klasa zalecenia

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

\*Nie należy podawać sotalolu lub innych leków beta-adrenolitycznych *i.v.* przy niskiej EF

#Tę grupę antagonistów wapnia stosować z dużą ostrożnością lub unikać u chorych z niewydolnością serca, gdyż mają one działania inotropowo ujemne. AV – przedsionkowo-komorowy, DC – prąd staty, *i.v.* – dożylnie, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, LV – lewa komora, VT – częstoskurcz komorowy

**Tabela 16.** Postępowanie w zaburzeniach rytmu serca i przewodzenia w ostrym okresie choroby

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Hemodynamicznie niestabilny VT i VF</b> Kardiowersja DC	I	C
<b>Hemodynamicznie niestabilny, utrzymujący się jednokształtny VT oporny na kardiowersję DC</b>		
Amiodaron <i>i.v.</i>	IIa	B
Lignokaina lub sotalol* <i>i.v.</i>	IIa	C
Stymulacja elektrodą przezżylną w przypadku oporności na kardiowersję lub często nawracający VT pomimo podawania leków antyarytmicznych	IIa	C
<b>Nawracające objawowe salwy nieutralonego jednokształtnego VT</b>		
Amiodaron, sotalol* lub inny beta-adrenolityk* <i>i.v.</i>	IIa	C
<b>Różnokształtny VT</b>		
Jeśli wyjściowy odstęp QT jest prawidłowy sotalol* lub inny beta-adrenolityk*, amiodaron lub lignokaina <i>i.v.</i>	I	C
Jeśli wyjściowy odstęp QT jest wydłużony Wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, rozważyć magnez, szybką stymulację, izoproterenol lub lignokainę	I	C
Należy rozważyć koronarografię w trybie pilnym	I	C
<b>Kontrola częstotliwości rytmu serca w migotaniu przedsionków</b>		
Beta-adrenolityki lub niedyhydropirydynowi antagoniści wapnia (np. diltiazem, werapamil)# <i>i.v.</i> , pod warunkiem braku klinicznych objawów niewydolności serca, skurczu oskrzeli (tylko dla beta-adrenolityków) lub bloku AV	I	C
Amiodaron <i>i.v.</i> w celu zwolnienia szybkiej czynności komór i poprawy czynności LV	I	C
Glikozydy naparstnicy <i>i.v.</i> przy ciężkiej dysfunkcji LV i/lub niewydolności serca	IIb	C
Kardiowersja elektryczna, w przypadku ciężkich konsekwencji hemodynamicznych lub opornego na leczenie niedokrwienia, lub gdy nie można było osiągnąć odpowiedniej kontroli częstotliwości rytmu serca lekami	I	C
<b>Leczenie przeciwzakrzepowe w migotaniu przedsionków</b>		
Wlew <i>i.v.</i> heparyny w dawce leczniczej lub LMWH	I	C
<b>Bradykardia zatokowa z niskim ciśnieniem</b>		
Atropina <i>i.v.</i>	I	C
Czasowa stymulacja przy braku odpowiedzi na atropinę	I	C
<b>Blok AV II stopnia (Mobitz 2) lub AV III stopnia z bradykardią, która powoduje niskie ciśnienie lub niewydolność serca</b>		
Atropina <i>i.v.</i>	I	C
Czasowa stymulacja przy braku odpowiedzi na atropinę	I	C

**Tabela 17.** Dożylnie dawki zalecanych leków antyarytmicznych i podawanych w bradykardii

Lek	Bolus	Wlew podtrzymujący
Amiodaron	150 mg przez 10 min. Uzupelniajace bolusy 150 mg mozna podawac przez 10–30 min w razie nawracajacych zaburzen rytmu serca, lecz ich liczbe ograniczyc do 6–8 w okresach 24-godzinnych	po pierwszym bolusie moze byc konieczne podawanie w dawce 1 mg/min przez pierwsze 6 godz., a nastepnie 0,5 mg/min
Esmolol	500 µg/kg przez 1 min, a nastepnie 50 µg/kg/min przez 4 min	60–200 µg/kg/min
Metoprolol	2,5–5 mg przez 2 min; do trzech dawek	–
Atenolol	5–10 mg (1 mg/min)	–
Propranolol	0,15 mg/kg	–
Digoksyna	0,25 mg co 2 godz.; do 1,5 mg	–
Lignokaina	0,5–0,75 mg/kg	–
Sotalol	20–120 mg przez 10 min (0,5–1,5 mg/kg). Mozna powtorzyc po 6 godz. (maksymalnie 640 mg/24 godz.)	–
Werapamil	0,075–0,15 mg/kg przez 2 min	–
Diltiazem	0,25 mg/kg przez 2 min	–
Atropina	Szybki bolus co najmniej 0,5 mg; powtarzany do dawki catkowitej 1,5–2 mg (0,04 mg/kg)	–
Izoproterenol	0,05–0,1 µg/kg/min do 2 µg/kg/min. Dawki dostosowac do czestotliwosci rytmu serca	–

[135]. Chorych z okołozawałowym blokiem AV cechuje wyższa śmiertelność zarówno wewnątrzszpitalna, jak i odległa w porównaniu z chorymi z zachowanym przewodzeniem AV [134]. Zwiększona śmiertelność wynika z bardziej rozległego uszkodzenia mięśnia sercowego, które jest niezbędne do spowodowania bloku serca, niż z samego faktu wystąpienia bloku serca.

Choć nie wykazano, aby stymulacja zwiększała wskaźnik przeżycia w obserwacji odległej, to nadal może być ona wskazana w objawowych bradyarytmach związanych ze STEMI [136].

*Blok AV I stopnia nie wymaga leczenia.* Blok AV związany z zawałem ściany dolnej zwykle jest przejściowy, z rytmem zastępczym o wąskim QRS, częstotliwością powyżej 40 uderzeń/min i niską śmiertelnością, natomiast blok AV występujący w zawałe ściany przedniej zlokalizowany jest poniżej węzła AV i wiąże się z niestabilnością, rytmem zastępczym o szerokich zespołach QRS, a wynika z martwicy rozległego obszaru mięśnia sercowego.

Nowo powstały blok lewej odnogi pęczka Hisa zwykle wskazuje na rozległy zawał ściany przedniej z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitego bloku AV i niewydolności serca jako pompy. Uzasadnione może być profilaktyczne założenie elektrody do czasowej stymulacji. Należy unikać dostępu podobojczykowego u chorych po podaniu fibrynolizy i w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego.

Zalecenia dotyczące stałej stymulacji serca w przetrwałych zaburzeniach przewodzenia ( $\geq 14$  dni) spowodowanych STEMI są podane w wytycznych ESC dotyczących stymulacji serca [137].

## 5. Rutynowe leczenie profilaktyczne w ostrej fazie choroby

Zalecenia zebrano w Tabeli 18.

### a. Leki przeciwzakrzepowe: kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, leki antytrombinowe

Patrz leczenie reperfuzyjne (Tabela 5.).

### b. Leki antyarytmiczne

Nie ma uzasadnienia dla ich rutynowego podawania w ramach profilaktyki.

### c. Leki beta-adrenolityczne

Korzyść z przewlekłego stosowania leków beta-adrenolitycznych po STEMI została dobrze potwierdzona (patrz poniżej); zasadność rutynowego wczesnego podawania *i.v.* nie jest tak pewna. Dwa badania kliniczne z randomizacją z lekami beta-adrenolitycznymi *i.v.* u chorych otrzymujących fibrynolizę [138, 139] były zbyt małe, aby na ich podstawie wyciągnąć wnioski. Analiza *post hoc* zastosowania atenololu w badaniu GUSTO-I i systematyczny przegląd nie potwierdziły słuszności rutynowego stosowania leków beta-adrenolitycznych *i.v.* we wczesnym okresie choroby [140, 141].

W próbie klinicznej COMMIT CCS 2 metoprolol podawany początkowo *i.v.*, a następnie doustnie do czasu wypisania ze szpitala lub do 4. tygodnia u 45 852 chorych z podejrzeniem zawału serca [142] nie poprawiał wskaźników przeżywalności w porównaniu z placebo. Mniej chorych miało ponowny zawał lub VF w grupie leczonej metoprololem, lecz korzyść ta była zniwelowana przez istotny

**Tabela 18.** Rutynowe leki podawane profilaktycznie w ostrej fazie STEMI

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Kwas acetylosalicylowy: dawka podtrzymująca 75–100 mg	I	A
Klopidogrel: dawka podtrzymująca 75 mg	I	A
Nieselektywne i selektywne COX-2	III	C
Beta-adrenolityk <i>i.v.</i>	IIb	A
Beta-adrenolityk doustnie	I	A
Inhibitor ACE: postać doustna pierwszego dnia wszystkim chorym, u których nie ma przeciwwskazań chorym wysokiego ryzyka	IIa I	A A
Azotany	IIb	A
Antagoniści wapnia	III	B
Magnez	III	A
Lignokaina	III	B
Wlew glukozy-insuliny-potasu	III	B

<sup>a</sup>Klasa zalecenia<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

wzrost liczby wstrząsów kardiogennych. Wczesne zastosowanie leków beta-adrenolitycznych *i.v.* jest przeciwwskazane u chorych z klinicznymi objawami niskiego ciśnienia lub zastoinową niewydolnością serca, natomiast u chorych niskiego ryzyka i stabilnych hemodynamicznie może się wiązać z niewielką korzyścią. U większości chorych rozważane jest oczekiwanie z wdrożeniem leczenia doustnym beta-adrenolitykiem, aż stan się ustabilizuje.

#### d. Azotany

W próbie klinicznej GISSI-3 [143] w grupie 19 394 chorych porównywano strategię przezskórnego stosowania azotanów rutynowo vs jedynie u wybranych chorych z niedokrwieniem serca. Nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia śmiertelności w grupie, w której rutynowo podawano azotany. Badanie ISIS-4 [144], w którym podawano monoazotan w ostrym okresie choroby i kontynuowano przez miesiąc, także nie wykazało żadnych korzyści. Nie dowiedziono w sposób przekonujący, aby rutynowe podawanie azotanów we wczesnej fazie STEMI miało jakiegokolwiek znaczenie, dlatego nie są one zalecane.

#### e. Antagoniści wapnia

Metaanaliza badań klinicznych z antagonistami wapnia stosowanymi we wczesnej fazie STEMI wykazała nieistotny, ale niekorzystny trend [145]. Nie ma zatem przesłanek dla profilaktycznego stosowania antagonistów wapnia we wczesnej fazie choroby.

#### f. Inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego

Obecnie przyjmuje się, że inhibitory ACE należy podawać chorym z obniżoną frakcją wyrzutową (EF ≤40%) lub u których wystąpiła niewydolność serca we wczesnym

okresie choroby. Badania kliniczne GISSI-3 [143], ISIS-4 [144] i *Chinese Study* [146] wykazały, że inhibitory ACE podawane od pierwszego dnia zmniejszają śmiertelność w następnych 4–6 tygodniach o niewielką, ale statystycznie istotną wartość. Systematyczny przegląd prób klinicznych dotyczących inhibitorów ACE we wczesnym okresie STEMI pokazał, że leczenie nimi jest bezpieczne, dobrze tolerowane i wiąże się z niewielkim, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności 30-dniowej, z największą korzyścią w pierwszym tygodniu [144]. Inhibitory ACE należy włączyć w ciągu pierwszych 24 godz., gdy nie stwierdza się przeciwwskazań [147]. Nadal nie ma zgodnej opinii, czy inhibitory ACE podawać wszystkim chorym, czy tylko chorym wysokiego ryzyka. Osobom, które nie tolerują inhibitorów ACE, należy podawać ARB (patrz rozdział H). Dawki podano w Tabeli 19.

#### g. Magnez

Duże badanie kliniczne ISIS-4 [144] nie potwierdziło zasadności stosowania magnezu, choć stwierdzono, że sposób podawania magnezu nie był optymalny. Inna duża próba kliniczna MAGIC potwierdziła, że nie ma wskazań do rutynowego podawania magnezu *i.v.* chorym ze STEMI [148].

#### h. Glukoza-insulina-potas

Choć badania na niewielkich grupach chorych pokazały pozytywny wpływ na metabolizm niedokrwionego mięśnia sercowego, wlewy dużych dawek glukozy-insuliny-potasu miały obojętny wpływ na śmiertelność, zatrzymanie serca i wstrząs kardiogeny u >20 000 chorych ocenianych w badaniu CREATE-ECLA [94]. Nie ma zatem wskazań do jego stosowania w STEMI.

**Tabela 19.** Dawki inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron w badaniach klinicznych po zawale serca

	Dawka początkowa	Dawka docelowa
GISSI-3 [143] lizynopryl	początkowo 5 mg	do 10 mg dziennie
ISIS-4 [144] kaptopryl	początkowo 6,25 mg, 12,5 mg w 2 godz., 25 mg w 10–12 godz.	do 50 mg dwa razy dziennie
CHINESE [146] kaptopryl	początkowo 6,25 mg, następnie 12,5 mg 2 godz. później przy dobrej tolerancji	do 12,5 mg trzy razy dziennie
SMILE [214] zofenopryl	początkowo 7,5 mg, powtórzony po 12 godz. i następnie w podwójnej dawce przy dobrej tolerancji	do 30 mg dwa razy dziennie
AIRE [213] ramipryl	2,5 mg dwa razy dziennie zwiększony do 5 mg dwa razy dziennie przy dobrej tolerancji	do 5 mg dwa razy dziennie
SAVE [212] kaptopryl	test z 6,25 mg, dawka zwiększana przy zachowanej tolerancji do 25 mg trzy razy dziennie	do 50 mg trzy razy dziennie
TRACE [215] trandolapryl	test z 0,5 mg	do 4 mg dziennie
VALIANT [221] walsartan	początkowo 20 mg dostosowywane w czterech etapach	do 160 mg dwa razy dziennie
OPTIMAAL [220] losartan	12,5 mg	do 50 mg dziennie
EPHESUS [222] eplerenon	początkowo 25 mg	do 50 mg dziennie

## 6. Postępowanie w szczególnych postaciach zawału serca

### a. Zawał prawej komory

Rozpoznanie zawału prawej komory jest ważne, ponieważ może on manifestować się jako wstrząs kardiogeny, natomiast właściwa strategia leczenia różni się diametralnie od postępowania we wstrząsie spowodowanym ciężką dysfunkcją LV.

Zawał prawej komory można podejrzewać na podstawie specyficznej, ale mało czułej triady objawów klinicznych – niskie ciśnienie, czyste pola płucne i podwyższone ciśnienie w żyłach płucnych u chorych ze STEMI ściany dolnej. Uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu  $V_{4R}$  sugeruje rozpoznanie; zapis tego odprowadzenia jest niezbędny u wszystkich chorych z dolnym STEMI znajdujących się we wstrząsie, o ile nie jest postępowaniem rutynowym. Ząłamki Q i uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach  $V_1$ - $V_3$  sugerują również zawał prawej komory. Echokardiografia może potwierdzić rozpoznanie. Stwierdza się różne stopnie włączenia prawej komory w dolny STEMI.

Gdy zawał prawej komory może odpowiadać za niskie ciśnienie i wstrząs, ważne jest utrzymanie obciążenia wstępnego prawej komory. Wskazane jest unikanie (jeśli to możliwe) leków rozszerzających naczynia, takich jak opioidy, azotany, środki moczopędne i inhibitory ACE/ARB. W wielu przypadkach skuteczne jest obciążenie płynami *i.v.*, początkowo powinny być one podawane szybko. Podczas tej czynności konieczne jest dokładne monitorowanie stanu hemodynamicznego. Zawał prawej komory jest często powikłany AF. Należy je właściwie leczyć, gdyż w tej sytuacji ważny jest udział przedsionka w napełnianiu prawej komory. Również w razie wystąpienia bloku serca należy wdrożyć stymulację dwukomorową. Bezpośredni zabieg PCI należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe, gdyż przynosi to szybką poprawę hemodynamiczną [149]. Istnieją wątpliwości co do sku-

teczności leczenia fibrynolitycznego w zawale prawej komory [150], lecz z pewnością należy je wdrożyć u chorych z niskim ciśnieniem, gdy nie ma możliwości wykonania PCI.

### b. Zawał serca u chorych na cukrzycę

Do 20% wszystkich osób z zawałem choruje na cukrzycę i ten odsetek wykazuje tendencję wzrostową [151–153]. Co ważne, chorzy na cukrzycę mogą zgłaszać nietypowe objawy, a niewydolność serca jest częstym powikłaniem. Śmiertelność wśród chorych na cukrzycę, którzy przeżyją STEMI, nadal jest dwukrotnie wyższa w porównaniu z chorymi bez cukrzycy [154, 155]. Pomimo tego chorzy na cukrzycę nie są leczeni tak agresywnie jak osoby bez cukrzycy. Wiąże się to z gorszymi wynikami klinicznymi leczenia i jest prawdopodobnie spowodowane obawą przed wystąpieniem powikłań związanych z zastosowaną terapią [156, 157]. Nie należy rezygnować z fibrynolizy u chorych na cukrzycę, gdy jest ona wskazana, nawet przy współistnieniu retinopatii [158]. Co więcej, leczenie statynami, beta-adrenolitykami i inhibitorami ACE jest co najmniej tak samo skuteczne i bezpieczne u osób z cukrzycą jak u osób niechorujących na cukrzycę [157, 159–161].

Pogorszenie stanu gospodarki węglowodanowej u osób z cukrzycą w chwili przyjęcia do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego, odzwierciedlające odpowiedź na nagłe pogorszenie czynności LV, ma wpływ na wynik leczenia. Wyższe poziomy glikemii przy przyjęciu rzeczywiście wiążą się ze zwiększonym wskaźnikiem śmiertelności u osób z cukrzycą ze STEMI [162, 163]. Restrykcyjna kontrola poziomu glikemii przez stosowanie wlewu insuliny, a następnie insuliny podawanej w dawkach podzielonych zmniejsza śmiertelność odległą w porównaniu z chorymi na cukrzycę leczonymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [164–166]. W najnowszym badaniu DIGAMI-2 (n=1253) śmiertelność nie różniła się istotnie statystycz-

nie pomiędzy chorymi na cukrzycę zrandomizowanymi do grupy wlewu insuliny z odległą kontrolą glikemii insulinią, do grupy wlewu insuliny z następczą standardową kontrolą glikemii albo wreszcie do grupy standardowej kontroli gospodarki węglowodanowej, co prawdopodobnie stanowiło odzwierciedlenie braku różnic w skuteczności kontroli glikemii pomiędzy powyższymi grupami [167]. Ponieważ hiperglikemia była jednym z najważniejszych czynników rokowniczych odległych wyników klinicznych w tym badaniu, wydaje się uzasadnione, aby utrzymywać poziomy glikemii u osób z cukrzycą w zakresie wartości prawidłowych. Sugerowano dążenie do stężenia glukozy 90–140 mg/dl (5–7,8 mmol/l) [168]. Należy zwrócić uwagę, aby unikać stężeń glukozy poniżej 80–90 mg/dl (4,4–5 mmol/l), gdyż niedokrwienie spowodowane hipoglikemią może również mieć wpływ na wyniki kliniczne leczenia u chorych na cukrzycę z ostrymi zespołami wieńcowymi [169].

### c. Chorzy z dysfunkcją nerek

Wskaźnik śmiertelności 2-letniej wśród chorych ze STEMI i skrajną postacią niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest znacznie wyższy niż w populacji ogólnej [170], co można wytłumaczyć z jednej strony większą liczbą sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, a z drugiej strony faktem, że strategię ostrej reperfuzji są tym chorym proponowane znacznie rzadziej z uwagi na niebezpieczeństwo wyższej częstości krwawień i zaostrenia niewydolności nerek spowodowanego podaniem środka cieniującego [171, 172].

Choć zalecenia dotyczące chorych ze STEMI i niewydolnością nerek są w zasadzie takie same jak dla osób bez choroby nerek, to ryzyko dalszego pogorszenia czynności nerek musi być brane pod uwagę przy podawaniu środka cieniującego podczas pierwotnej PCI, jak również podczas przepisывania takich leków, jak inhibitory ACE, ARB czy diuretyki.

## E. Postępowanie w późniejszym okresie szpitalnym

Postępowanie w późniejszym okresie szpitalnym jest wyznaczane przez masę mięśnia sercowego objętego martwicą, demograficzną charakterystyką chorych, współistnienie lub brak chorób towarzyszących. Podczas gdy chory bezobjawowy i z niewielkim obszarem uszkodzenia mięśnia sercowego może zostać wypisany do domu po kilku dniach, szczególnie po udanym zabiegu PCI, chorzy z istotną dysfunkcją LV i chorzy dużego ryzyka kolejnych incydentów sercowych wymagają dłuższej hospitalizacji.

### 1. Uruchamianie

Chorzy z istotnym uszkodzeniem LV powinni pozostać w łóżku przez pierwsze 12–24 godz. – do czasu aż stanie się jasne, czy zawał będzie powikłany. Jeśli nie ma powikłań, chory może przeleżeć w łóżku do końca pierw-

szego dnia, z pozwoleniem załatwiania potrzeb fizjologicznych w łazience oraz samodzielnego dbania o siebie i samodzielnego żywienia. Uruchamianie można zacząć dnia następnego – chorzy mogą przespacerować do 200 m po płaskiej powierzchni i po kilku dniach podjąć próby wchodzenia po schodach. Chorzy, u których wystąpi niewydolność serca, wstrząs lub poważne zaburzenia rytmu serca, muszą pozostać w łóżku dłużej, a ich aktywność powinna wzrastać powoli, zależnie od objawów klinicznych i wielkości uszkodzonego mięśnia sercowego.

## 2. Postępowanie w szczególnych powikłaniach wewnątrzszpitalnych

### a. Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna

Te powikłania po zawale są obecnie względnie rzadkie, z wyjątkiem chorych leżących ze względu na niewydolność serca. Można im zapobiec, stosując profilaktyczne dawki LMWH i odpowiednie pończochy uciskowe. Kiedy wystąpią powyższe powikłania, należy je leczyć terapeutycznymi dawkami LMWH, a następnie doustnym lekiem przeciwzakrzepowym przez 3–6 miesięcy.

### b. Skrzeplina wewnątrzkomorowa i zatory w krążeniu systemowym

Echokardiografia może ujawnić wewnątrzkomorowe skrzepliny, szczególnie u chorych z rozległym zawałem ściany przedniej. Jeśli są one ruchome i wpuklają się do światła komory, należy je leczyć początkowo heparyną niefrakcjonowaną *i.v.* lub LMWH, a następnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi przez przynajmniej 3–6 miesięcy.

### c. Zapalenie osierdzia

Ostre zapalenia osierdzia może być powikłaniem STEMI z pełnościenną martwicą. Powoduje ono nasilenie bólów w klatce piersiowej i może być błędnie zinterpretowane jako ponowny zawał lub nawrót dławicy. Ten ból wyróżnia jego znaczne nasilenie oraz związek ze zmianą pozycji i oddychaniem. Rozpoznanie może potwierdzić tarcie osierdzia. Jeśli ból jest uporczywy, można go leczyć wysokimi dawkami kwasu acetylosalicylowego *i.v.* (1000 mg/na 24 godz.) lub NSAID. Krwisty wysięk do worka osierdziowego powodujący tamponadę zdarza się rzadko i ma szczególnie związek z leczeniem przeciwzakrzepowym. Zwykle rozpoznaje się go w badaniu echokardiograficznym. Leczenie polega na nakłuciu worka osierdziowego w momencie, gdy chory staje się niestabilny hemodynamicznie. Leczenie przeciwzakrzepowe należy przerwać, chyba że istnieją bezwzględne wskazania do jego prowadzenia.

### d. Późne komorowe zaburzenia rytmu

Częstoskurcz komorowy i VF pojawiające się w pierwszych 24–48 godz. mają niską wartość rokowniczą ryzyka nawrotu zaburzeń rytmu z czasem. Arytmie występujące

w okresie późniejszym mają tendencję do nawracania i wiążą się z wyższym ryzykiem nagłego zgonu [173].

Należy podjąć agresywne próby leczenia niewydolności serca i poszukiwać oraz leczyć niedokrwienie mięśnia sercowego u chorych z tachyarytmiami komorowymi. Należy wykonać rewaskularyzację mięśnia sercowego, kiedy są odpowiednie wskazania, by zmniejszyć ryzyko nagłego zgonu u chorych, którzy mieli VF lub różnokształtny VT [130]. Żadne z kontrolnych badań klinicznych nie oceniało jednak wpływu rewaskularyzacji mięśnia sercowego na VT lub VF po STEMI. Badania obserwacyjne sugerują, że jest mało prawdopodobne, aby rewaskularyzacja zapobiegała ponownym incydentom zatrzymania serca u chorych ze znacznie upośledzoną czynnością LV lub utrzymującym się jednokształtnym VT, nawet jeśli pierwotnie arytmia pojawiła się w wyniku przejściowego niedokrwienia [174, 175].

Liczne prospektywne, wieloośrodkowe badania kliniczne udokumentowały poprawę przeżycia po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora (ICD) u chorych wysokiego ryzyka z dysfunkcją LV (EF <40%) w wyniku uprzedniego zawału serca [176–178]. W porównaniu z leczeniem konwencjonalnymi środkami antyarytmicznymi, ICD wiązał się ze zmniejszeniem śmiertelności w zakresie 23–55%, zależnie od ryzyka analizowanej grupy. Wszczepienie ICD jest zatem leczeniem z wyboru mającym na celu redukcję śmiertelności u chorych z istotną dysfunkcją LV, którzy mają niestabilny hemodynamicznie przetrwały VT lub są zresuscytowani z VF, które nie pojawiło się w ciągu pierwszych 24–48 godz. po zawale [130]. Badanie elektrofizjologiczne z ablacją cewnikową może czasami przynosić korzyść w przypadku wyleczalnych arytmii, takich jak pobudzenie nawrotowe z pęczka Hisa.

Chorzy z przetrwałym jednokształtnym VT bez niestabilności hemodynamicznej mają względnie niskie ryzyko nagłego zgonu (2% rocznie) [179]. Skoro epizody są względnie rzadkie, to samo wszczepienie ICD może być najwłaściwszą formą leczenia w celu uniknięcia nieskuteczności i objawów ubocznych leków antyarytmicznych. Wszczepienie ICD w tym kontekście jest również uzasadnione w leczeniu nawracającego przetrwałego VT u chorych z prawidłową lub prawie prawidłową czynnością LV. W zasadzie zarzucono wykonywanie testów elektrofizjologicznych w celu oceny skuteczności leków antyarytmicznych.

Nie ma dowodu, aby leczenie bezobjawowego i nieutrwalonego VT wydłużało życie, dlatego nie ma wskazania do leczenia nieutrwalonego VT, chyba że wiąże się on z niestabilnością hemodynamiczną. W razie braku odpowiedzi nieutrwalonego VT na leczenie beta-adrenolitykami najbardziej właściwe są sotalol lub amiodaron.

Z wyjątkiem beta-adrenolityków, nie wykazano w badaniach klinicznych z randomizacją, aby leki antyarytmiczne były skuteczne w leczeniu chorych z zagrażającymi życiu arytmiami komorowymi lub w zapobieganiu nagłemu zgonowi, więc nie powinny być stosowane w tym celu jako leki z wyboru. Leczenie amiodaronem można rozważyć

w szczególnych sytuacjach. Badanie kliniczne SCD-HeFT wykazało brak korzyści ze stosowania amiodaronu u chorych w II klasie czynnościowej wg *New York Heart Association* (NYHA) i dodatkowo jego szkodliwość u chorych w III klasie wg NYHA i z EF  $\leq$ 35% [176].

### e. Dławica pozawałowa i niedokrwienie

Dławica lub nawrót niedokrwienia czy kolejny zawał serca we wczesnej fazie choroby po skutecznej fibrynolizie lub po PCI są bezwzględnym wskazaniem do pilnej (powtórnej) koronarografii i, jeśli istnieją wskazania, (powtórnej) PCI lub CABG.

Chociaż analizy licznych badań klinicznych zidentyfikowały drożną tętnicę dozawałową jako wykładnik dobrego odległego wyniku klinicznego leczenia, to nie potwierdziły, aby późna PCI mająca na celu jedynie przywrócenie jej drożności przynosiła korzyści. W próbie klinicznej OAT wykonanie PCI zamkniętej tętnicy dozawałowej 3–28 dni po ostrym incydencie wieńcowym u 2166 stabilnych chorych (bez bólu w klatce piersiowej lub objawów postępującego niedokrwienia) nie ograniczyło liczby zgonów, ponownych zawałów czy niewydolności serca, a wiązało się z dodatkowym ryzykiem kolejnego zawału w okresie 4 lat obserwacji odległej [24].

Pomostowanie aortalno-wieńcowe może być wskazane, gdy objawy nie są kontrolowane innymi metodami lub gdy koronarografia uwidoczni takie zmiany, jak zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub choroba trzech naczyń ze słabą funkcją LV.

## F. Ocena ryzyka

### 1. Wskazania i czas oceny

Opracowano liczne skale ryzyka oparte na łatwo dających się zidentyfikować parametrach w ostrej fazie choroby, które stosuje się jeszcze przed reperfuzją [20, 21, 180]. Ważne jest, aby po reperfuzji określić u chorych ryzyko kolejnych zdarzeń, takich jak ponowny zawał serca czy zgon, a także interweniować, by zapobiec tym incydentom. Ponieważ ryzyko zdarzeń wzrasta z upływem czasu, wskazana jest jego wczesna ocena. Jeśli nie wykonano angiografii LV w ostrej fazie choroby, należy dokonać takiej oceny echokardiograficznie w ciągu pierwszych 24–48 godz. Termin dalszych badań będzie zależał od wyposażenia szpitala oraz od tego, czy wcześniej wykonywano koronarografię i PCI. Z uwagi na coraz powszechniejsze wykonywanie zabiegów pierwotnej PCI ocena ryzyka przed wypisaniem ze szpitala straciła znaczenie, gdyż można założyć, że zmiana w tętnicy dozawałowej została zapoatrzona i sprawdzono obecność zmian w innych tętnicach wieńcowych.

Jeśli pomimo wykonania angiografii w ostrej fazie choroby (podczas PCI) pojawia się podejrzenie wyindukowania niedokrwienia w obszarze zawału lub innym, właściwe jest wykonanie ambulatoryjnego testu wysiłkowego

**Tabela 20.** Metody obrazowe – optymalny czas wykonania i przydatność

	Przy przyjęciu	W ciągu 48 godz.	Przed lub po wypisaniu ze szpitala
Echokardiografia w spoczynku	Jeśli niezbędna do postawienia rozpoznania	W celu oceny czynności LV i obecności skrzepliny	W celu oceny czynności LV, w niewydolności serca, wstrząsie lub przy wystuchaniu nowego szmeru
EKG wysiłkowe			W celu oceny niedokrwienia
Wysiłkowy SPECT perfuzyjny			W celu oceny żywotności, niedokrwienia i obszaru zawału
Wysiłkowa echokardiografia			W celu oceny żywotności i niedokrwienia
PET (w spoczynku)			W celu oceny żywotności
MRI (w spoczynku, wysiłkowy, ze środkiem cieniującym)			W celu oceny czynności LV, obszaru zawału, żywotności i niedokrwienia

*Echokardiografia – przezklatkowa lub, jeśli to konieczne, przezprzetykowa, LV – lewa komora, MRI – rezonans magnetyczny, PET – pozytronowa tomografia emisyjna, SPECT – komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu*

(na bieżni ruchomej lub rowerze) lub wysiłkowych badań obrazowych (scyntygrafii, echokardiografii czy MRI) w okresie 4–6 tygodni (Tabela 20.). Nie ustalono jednoznacznie zalet i wad tych badań wysiłkowych w populacji chorych po STEMI. Jeśli głównym problemem jest arytmia, może być konieczne dodatkowe badanie elektrofizjologiczne przed wypisaniem ze szpitala (patrz poniżej).

Wszyscy chorzy powinni mieć oznaczane metaboliczne wskaźniki ryzyka, w tym stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu we frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu we frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), stężenie trójglicerydów i glukozy na czczo, jak również parametry czynności nerek. Dowiedziono, że średnie stężenia tłuszczów różnią się niewiele w pierwszych 4 dniach po ostrym zespole wieńcowym i mogą pomóc w podjęciu decyzji klinicznych co do dalszego leczenia [181].

## 2. Ocena żywotności mięśnia sercowego

Dysfunkcja LV po STEMI może wynikać z martwicy, ogłuszenia żywotnego mięśnia sercowego w obszarze zawału, z zamrożenia żywotnego mięśnia sercowego lub kombinacji wszystkich trzech [181b]. Proste ogłuszenie zwykle powinno ustąpić w 2. tygodniu po ostrym niedokrwieniu, przy wdrożeniu postępowania reperfuzyjnego, lecz jeśli dalej stwierdza się epizody niedokrwienne, kolejne ogłuszenie może przejść w zamrożenie i wymagać rewaskularyzacji dla powrotu czynności. Powyższe koncepcje odnoszą się głównie do chorych z ciężkim upośledzeniem funkcji LV po STEMI, gdy rozważa się konieczność rewaskularyzacji w celu poprawy wydolności serca.

Istnieją liczne techniki diagnostyczne, które pozwalają rozpoznać żywotny mięsień sercowy. Konwencjonalna scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (z substancjami znakowanymi talem-201 lub technetem-99m) lub echokardiografia wysiłkowa (zwykle z dobutaminą) są powszechnie dostępne, podczas gdy MRI i PET są mniej dostępne.

## 3. Ocena ryzyka arytmii w zapobieganiu nagłemu zgonowi

Profilaktyka pierwotna odnosi się do leczenia osób, które należą do grupy ryzyka, ale jeszcze nie miały epizodu arytmii komorowej zagrażającej życiu lub SCD.

Chorzy bez objawowych zaburzeń rytmu serca i z EF  $\geq 40\%$  są grupą tak niskiego ryzyka SCD, że dalsze badania lub leczenie profilaktyczne nie są wskazane.

Czynniki, które obok obniżonej EF mają udział w zwiększeniu ryzyka SCD, to nieutralizowany VT, objawowa niewydolność serca i utrwalony jednokształtny VT wyindukowany w badaniu elektrofizjologicznym. Warto podkreślić, że lekarz ma ograniczoną możliwość oszacowania ryzyka z zastosowaniem innych wskaźników niż wcześniej wspomniane z uwagi na brak dużych perspektywnych badań klinicznych. Chociaż naprzemienność załamka T [182] i inne techniki EKG (zmienność rytmu serca, dyspersja QT, czułość odruchu z baroreceptorów czy uśredniony sygnał EKG) mogą być przydatne, potrzebne są dalsze badania, aby jednoznacznie określić ich rolę w ocenie ryzyka SCD w różnych sytuacjach klinicznych.

## G. Rehabilitacja i porady przed wypisaniem ze szpitala

Celem rehabilitacji jest przywrócenie chorego do aktywności tak pełnej, jak to jest możliwe, w tym ułatwienie powrotu do pracy. Trzeba wziąć pod uwagę czynniki fizyczne, psychologiczne i socjalno-ekonomiczne. Rehabilitację należy zapewnić wszystkim chorym po STEMI. Proces ten powinno się zacząć jak najszybciej po przyjęciu do szpitala i kontynuować przez kolejne tygodnie i miesiące. Programy rehabilitacji powinny być wielodyscyplinarne i ukierunkowane na ograniczenie wpływu czynników ryzyka choroby niedokrwiennej ser-

ca (patrz również rozdział H [183]). Wydaje się, że rehabilitacja szpitalna i domowa przynoszą porównywalne korzyści [184]. Szczegóły programów rehabilitacji przedstawiono w dokumencie Grupy Roboczej ESC do spraw rehabilitacji sercowej i fizjologii wysiłku [185].

### 1. Aspekty psychologiczne i socjalno-ekonomiczne

Lęk jest prawie nie do uniknięcia zarówno u chorych, jak i u ich najbliższych, dlatego też dodanie im otuchy i wyjaśnienie natury choroby ma ogromne znaczenie. Należy to zrobić delikatnie. Niezbędne jest również powiadomienie chorych o częstym występowaniu depresji i nadmiernej drażliwości, które zwykle pojawiają się po powrocie chorego do domu. Trzeba również mieć świadomość, że reakcja wyparcia jest powszechna; podczas gdy może ona mieć ochronny wpływ we wczesnym etapie, to później może utrudnić zaakceptowanie choroby. Duże badania kliniczne sugerują istotne znaczenie czynników psychospołecznych jako czynników prognostycznych w chorobie układu sercowo-naczyniowego [186], szczególnie depresji u chorych po przebyciu zawału serca. Nadal jednak nie ma pewności, czy depresja jest niezależnym czynnikiem ryzyka (po dostosowaniu do konwencjonalnych czynników ryzyka), dlatego też niewiele jest danych świadczących o tym, aby działania ukierunkowane na ich leczenie poprawiały rokowanie [187, 188].

Sprawę powrotu do pracy i innych form aktywności należy przedyskutować z chorym jeszcze przed jego wypisaniem ze szpitala.

### 2. Porady dotyczące stylu życia

Należy przedyskutować z chorymi i ich partnerami możliwe przyczyny choroby wieńcowej jeszcze podczas hospitalizacji i sformułować indywidualne porady dotyczące zdrowej diety, kontroli masy ciała, palenia i aktywności fizycznej (patrz rozdział H) [183].

### 3. Aktywność fizyczna

Wszystkim chorym należy udzielić rad dotyczących aktywności fizycznej z uwzględnieniem ich wieku, poziomu aktywności fizycznej przed zawałem i ograniczeń fizycznych. Pomocą w ocenie wybranych przypadków może być test wysiłkowy wykonany przed wypisaniem ze szpitala, który nie tylko dostarcza informacji przydatnych klinicznie, ale również może dodać otuchy choremu z nadmiernie wyrażonym lękiem. Metaanaliza programów rehabilitacyjnych zawierających wysiłek fizyczny, przeprowadzona w erze przed reperfuzją, wskazała na istotne zmniejszenie wskaźników śmiertelności [189]. Wyniki te znalazły niedawno potwierdzenie w innej uaktualnionej metaanalizie, uwzględniającej badania przeprowadzone do 2003 roku [190].

## H. Prewencja wtórna

Choroba wieńcowa ma charakter przewlekły, a osoby, które przeżyły STEMI, należą do grupy wysokiego ryzyka kolejnych zdarzeń sercowych i przedwczesnego zgonu. Osiem do 10% chorych po zawale serca będzie miało kolejny incydent w ciągu roku po wypisaniu ze szpitala [191] i śmiertelność po wypisaniu ze szpitala jest wyższa niż w populacji ogólnej.

Liczne działania, których skuteczność potwierdziły dane kliniczne, mogą poprawić rokowanie. Nawet jeśli dużą grupę chorych po STEMI będą prowadzili lekarze rodzinni, szanse skutecznego wdrożenia tych działań będą większe, jeśli zapoczątkuje się je jeszcze podczas pobytu w szpitalu. Konieczność zmiany stylu życia należy wytłumaczyć choremu przed wypisaniem do domu. Nawyki zmienia się trudno, dlatego proces wdrażania zmian jest długotrwały. Bliska współpraca pomiędzy kardiologiem i lekarzem rodzinnym w tej dziedzinie nabiera szczególnego znaczenia. Zalecenia zebrano w Tabelach 21. i 22.

### 1. Zaprzestanie palenia

Wszyscy chorzy z ostrym zespołem wieńcowym, którzy palą papierosy, mają dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia STEMI w porównaniu z osobami niepalącymi [192], co wskazuje na silny wpływ prozakrzepowy palenia. Dowody z badań obserwacyjnych pokazują, że zaprzestanie palenia zmniejsza śmiertelność w kolejnych latach o przynajmniej 1/3 w porównaniu z osobami nadal palącymi [193]. Rzucenie palenia jest potencjalnie najbardziej skuteczną metodą prewencji wtórnej i należy podjąć wysiłek, aby ten cel osiągnąć. Chorzy nie palą w ostrej fazie STEMI, a okres rekonwalescencji po zawale jest idealnym czasem dla personelu medycznego do udzielenia pomocy palącym, aby skończyli z nałogiem. Niestety, powrót do palenia jest powszechny po wypisaniu do domu, dlatego kontynuowanie wsparcia i udzielania porad jest niezbędne w okresie dalszej rehabilitacji. Przydatne mogą być: nikotynowa terapia zastępcza, bupropion i leki przeciwdepresyjne [183]. Plastry z nikotyną są bezpieczne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym [194]. Badanie kliniczne z randomizacją dowiodło również, że skuteczne są programy prowadzone przez pielęgniarki środowiskowe [195]. Każdy szpital powinien przyjąć protokół rzucania palenia.

### 2. Dieta, suplementy diety i kontrola masy ciała

Ostatnio opublikowano dane z systematycznych przeglądów badań z randomizacją i kontrolowanych badań klinicznych na temat żywności i odżywiania w ramach prewencji wtórnej [196]. Obowiązujące wytyczne dotyczące zapobiegania [183] zalecają: (i) spożywanie różnorodnych pokarmów; (ii) dostosowanie spożycia kalorii do potrzeb, aby uniknąć nadwagi; (iii) zwiększenie spożycia owoców i warzyw, pełnoziarnistych płatków zbożowych i chleba,



Tabela 21. Przewlekłe leczenie farmakologiczne po STEMI

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Leki przeciwplatekcyjne/przeciwzakrzepowe</b>		
Kwas acetylosalicylowy do końca życia (75–100 mg dziennie) u wszystkich chorych bez objawów uczulenia	I	A
Klopidogrel (75 mg dziennie) przez 12 miesięcy u wszystkich chorych niezależnie od sposobu leczenia ostrej fazy choroby	IIa	C
Klopidogrel (75 mg dziennie) u wszystkich chorych z przeciwwskazaniami do kwasu acetylosalicylowego	I	B
Doustny lek przeciwzakrzepowy przy zachowaniu INR między 2–3 u chorych, którzy nie tolerują kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu	IIa	B
Doustny lek przeciwzakrzepowy z odpowiednim INR w przypadkach uzasadnionych klinicznie (np. migotanie przedsionków, skrzeplina w LV, zastawka mechaniczna)	I	A
Doustny lek przeciwzakrzepowy (INR 2–3) w połączeniu z niską dawką kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg) u chorych wysokiego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych	IIa	B
Doustny lek przeciwzakrzepowy w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem (niedawne wszczepienie stentu i wskazanie do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego) <sup>c</sup>	IIb	C
Doustny lek przeciwzakrzepowy w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym lub klopidogrelem (niedawne wszczepienie stentu, wskazanie do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i zwiększone ryzyko krwawienia)	IIb	C
<b>Leki beta-adrenolityczne</b>		
Doustne leki beta-adrenolityczne u wszystkich chorych, którzy je tolerują i przy braku przeciwwskazań, niezależnie od ciśnienia krwi i czynności LV	I	A
<b>Inhibitory ACE i ARB</b>		
Inhibitory ACE należy rozważyć u wszystkich chorych bez przeciwwskazań do nich, niezależnie od ciśnienia krwi i czynności LV	IIa	A
ARB u wszystkich chorych bez przeciwwskazań do ich stosowania, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, niezależnie od ciśnienia krwi i czynności LV	IIa	C
<b>Statyny</b>		
Statyny u wszystkich chorych przy braku przeciwwskazań, niezależnie od poziomów cholesterolu, wdrożone tak szybko, jak to możliwe, by osiągnąć stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl (2,5 mmol/l) (patrz także Tabela 22.)	I	A
<b>Szczenie przeciwko grypie</b>		
U wszystkich chorych	I	B

<sup>a</sup>Klasa zalecenia<sup>b</sup>Poziom wiarygodności<sup>c</sup>Gdy konieczne jest przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe, stosować raczej stenty metalowe niż powleczone lekami, gdyż chory przez krótszy okres będzie stosował potrójne leczenie, a zatem zmniejszy to ryzyko krwawienia

ryb (szczególnie tłustych), chudego mięsa i niskotłuszczowych produktów mlecznych; (iv) zastąpienie tłuszczów nasyconych i *trans* jedno- lub wielonienasyconymi tłuszczami roślinnymi i pochodzącymi z ryb morskich oraz ograniczenie całkowitej podaży tłuszczu do <30% spożytych kalorii, z czego mniej niż 1/3 powinny stanowić tłuszcze nasycone; i (v) zmniejszenie podaży soli, gdy ciśnienie krwi jest podwyższone. Wiele przetworzonych i gotowych do spożycia produktów jest bogatych w sól i tłuszcz wątpliwej jakości.

Nie ma udokumentowanych danych uzasadniających stosowanie u chorych po STEMI suplementacji przeciwutleniaczy, diety o niskim indeksie glikemicznym czy leczenia obniżającego stężenie homocysteiny. Niejasna jest również rola suplementacji kwasu omega-3 w ramach prewencji wtórnej [183]. Jedynie w *GISSI prevenzione*, niezależnym badaniu klinicznym z randomizacją chorych po zawale serca, 1 g oleju rybiego dziennie jako dodatek

do diety śródziemnomorskiej istotnie zmniejszyła śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych [197]. Jednak metaanaliza obejmująca *GISSI prevenzione* nie wykazała wpływu suplementacji na wskaźniki śmiertelności, i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych [198], bez względu na pochodzenie czy dawkę preparatu. Otyłość jest coraz powszechniejszym problemem u chorych ze STEMI. Przynajmniej 1/3 kobiet zamieszkujących Europę i 1/4 mężczyzn z ostrym zespołem wieńcowym w wieku poniżej 65 lat ma wskaźnik masy ciała (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> [199]. Obowiązujące wytyczne ESC [183] określają BMI <25 kg/m<sup>2</sup> jako optymalne i zalecają redukcję masy ciała, gdy BMI równe jest 30 kg/m<sup>2</sup> lub więcej lub obwód talii wynosi >102/88 cm (mężczyźni/kobiety), ponieważ ubytek masy ciała może zniwelować niekorzystny wpływ związanych z otyłością czynników ryzyka. Nie zostało jednak potwierdzone, aby sama redukcja masy ciała zmniejszyła śmiertelność.

**Tabela 22.** Przewlekłe postępowanie ze szczególnymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej i dysfunkcji LV

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>Rzucenie palenia</b>		
Oceń stan pod względem palenia i zalecić rzucenie palenia lub unikanie biernego palenia podczas każdej wizyty kontrolnej	I	B
Leczenie bupropionem i nikotyną chorych, którzy w obserwacji odległej nadal palą	I	B
Leki przeciwdepresyjne	IIa	C
<b>Aktywność fizyczna</b>		
Nadzorowane testem wysiłkowym ćwiczenia tlenowe o umiarkowanej intensywności co najmniej pięć razy w tygodniu	I	B
Programy rehabilitacji nadzorowane przez personel medyczny dla chorych wysokiego ryzyka	I	B
<b>Postępowanie w cukrzycy</b>		
Zmiana stylu życia i leczenia farmakologicznego, aby osiągnąć HbA <sub>1c</sub> <6,5%	I	B
Intensywna modyfikacja innych czynników ryzyka (nadciśnienia tętniczego, otyłości, dyslipidemii)	I	B
Współpraca ze specjalistą diabetologiem	I	C
<b>Dieta i redukcja masy ciała</b>		
Zaleca się redukcję masy ciała przy BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> i obwodzie talii >102/88 cm (dla mężczyzn/kobiet)	I	B
Dieta oparta na niskim spożyciu soli i nasyconych kwasów tłuszczowych oraz regularnym spożywaniu owoców, warzyw i ryb	I	B
Zwiększone spożycie kwasu omega-3 (tłuste ryby)	IIb	B
Suplementacja 1 g oleju rybiego u chorych z niewielkim spożyciem tłustych ryb	IIa	B
Nie powinno się zniechęcać do umiarkowanego spożywania alkoholu	I	B
<b>Kontrola ciśnienia krwi</b>		
Zmiana sposobu życia i leczenie farmakologiczne dla osiągnięcia BP <130/80 mmHg	I	A
<b>Kontrola gospodarki lipidowej</b>		
Leczenie statynami u wszystkich chorych, przy braku przeciwwskazań, niezależnie od poziomów cholesterolu, wdrożyć tak szybko, jak to jest możliwe, aby osiągnąć stężenie frakcji LDL cholesterolu <100 mg/dl (2,5 mmol/l)	I	A
Należy rozważyć dalsze zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu, by osiągnąć poziom <80 mg/dl (2,0 mmol/l) u chorych wysokiego ryzyka	IIa	A
Nacisk na zmianę stylu życia, gdy stężenie TG >150 mg/dl (1,7 mmol/l) i/lub frakcji HDL cholesterolu <40 mg/dl (1,0 mmol/l)	I	B
Fibraty i suplementację omega-3 należy rozważyć u chorych nietolerujących statyn, szczególnie gdy stężenie TG jest >150 mg/dl (1,7 mmol/l) i/lub frakcji HDL cholesterolu <40 mg/dl (1,0 mmol/l)	IIa	B
<b>Postępowanie w niewydolności serca lub dysfunkcji LV</b>		
Doustne leki beta-adrenolityczne u wszystkich chorych przy braku przeciwwskazań	I	A
Inhibitory ACE u wszystkich chorych przy braku przeciwwskazań	I	A
ARB (walsartan) u wszystkich chorych przy braku przeciwwskazań i gdy nie tolerują inhibitorów ACE	I	B
Antagoniści aldosteronu, gdy EF ≤40% i występują objawy niewydolności serca lub cukrzyca, a kreatynina jest <2,5 mg/dl u mężczyzn i <2,0 mg/dl u kobiet przy stężeniu potasu <5,0 mmol/l	I	B
CRT u chorych z EF ≤35% i czasem trwania QRS ≥120 ms którzy pozostają w III–VI klasie wg NYHA pomimo optymalnego leczenia zachowawczego i wykluczenia oğłuszenia mięśnia sercowego	I	A
<b>Zapobieganie nagłemu zgonowi</b>		
Wszczenie ICD, gdy EF ≤30–40% i NYHA ≥II lub III, co najmniej 40 dni po STEMI	I	A
Wszczenie ICD, gdy EF ≤30–35% i NYHA I, co najmniej 40 dni po STEMI	IIa	B

<sup>a</sup>Klasa zalecenia<sup>b</sup>Poziom wiarygodności

TG – trójglicerydy

### 3. Aktywność fizyczna

Leczenie ruchem jest stosowane od dawna w rehabilitacji po STEMI i korzyści z regularnych ćwiczeń w stabilnej chorobie wieńcowej są dobrze poznane. Cztery poniższe mechanizmy związane z aktywnością fizyczną uważa się

za ważne mediatory zmniejszenia częstości zdarzeń sercowych: (i) poprawa czynności śródbłonka; (ii) zmniejszona progresja narastania zmian w tętnicach wieńcowych; (iii) zmniejszone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych; (iv) poprawa wytwarzania krążenia obocznego. W dużej

metaanalizie ćwiczenia fizyczne jako element programów rehabilitacji wieńcowej wiązały się z 26-procentowym zmniejszeniem wskaźnika śmiertelności z przyczyn sercowych u osób z chorobą wieńcową [200]. Należy zauważyć, że obok wpływu na śmiertelność, rehabilitacja ruchowa ma inne korzystne działania. Potwierdzono, że poprawie ulegają również tolerancja wysiłku, ogólna wydolność układu sercowo-naczyniowego i samopoczucie, przynajmniej w okresie regularnych treningów, nawet u chorych w podeszłym wieku. Zaleca się 30 min umiarkowanie intensywnego tlenowego wysiłku przynajmniej pięć razy w tygodniu [183]. Każdy stopień poprawy wydolności fizycznej wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu w zakresie 8–14%.

#### 4. Leczenie przeciwplateletowe i przeciwzakrzepowe

Metaanaliza *Antiplatelet Trialists Collaboration* [201] ujawniła ok. 25-procentową redukcję częstości ponownych zawałów i zgonów u chorych po zawale serca. W tych próbach klinicznych stosowano dawki kwasu acetylosalicylowego 75–325 mg dziennie. Dowiedziono, że niższe dawki są skuteczne i powodują mniej działań niepożądanych [201]. Badania kliniczne prowadzone przed erą powszechnego podawania kwasu acetylosalicylowego pokazały, że doustne leki przeciwzakrzepowe (antagoniści witaminy K) skutecznie zapobiegają ponownemu zawałowi i zgonowi u chorych, którzy przeżyli zawał serca [202, 203]. Kwas acetylosalicylowy można zastąpić doustnym lekiem przeciwzakrzepowym pod kontrolą zalecanego międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR), jeśli istnieje wskazanie do jego podawania (np. migotanie przedsionków, skrzeplina w LV, zastawki mechaniczne). W dużej metaanalizie obejmującej chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi obserwowanych do 5 lat (w tym >10 tys. chorych z zawałem serca), połączenie kwasu acetylosalicylowego i doustnego leku przeciwzakrzepowego przy INR 2–3 zapobiegało 3 poważnym zdarzeniom niepożądanym i powodowało jedno ciężkie krwawienie na 100 leczonych chorych w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym [204]. To połączenie zatem wydaje się uzasadnioną formą leczenia chorych, którzy przeżyli STEMI i mają wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U niektórych chorych istnieje wskazanie do leczenia dwoma lekami przeciwplateletowymi i lekiem przeciwzakrzepowym (np. po wszczepieniu stentu i z AF). Nie można sformułować pewnych zaleceń z powodu braku perspektywnych badań klinicznych z randomizacją [205–207]. Wydaje się, że potrójna terapia ma możliwy do zaakceptowania wskaźnik ryzyko-korzyść, przy założeniu, że leczenie klopidogrelem trwa krótko, a chory należy do grupy niskiego ryzyka krwawienia [205, 206]. Doustny lek przeciwzakrzepowy i krótka terapia klopidogrelem może być alternatywą u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia [205]. Szczególnie istotne jest unikanie wszczepiania stentów uwalniających lek u chorych, którzy muszą stosować doustne

leczenie przeciwzakrzepowe. Można rozważyć również doustne leki przeciwzakrzepowe u chorych nietolerujących kwasu acetylosalicylowego lub klopidogrelu.

Klopidogrel (podawany z kwasem acetylosalicylowym przez 3–12 miesięcy, mediana 9 miesięcy) badano w ramach prewencji wtórnej u 12 562 chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez utrzymującego się uniesienia odcinka ST [208]. Stwierdzono względne zmniejszenie o 20% ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem i udaru po 12 miesiącach. Choć w grupie przyjmującej klopidogrel było istotnie więcej chorych z poważnymi krwawieniami, to powikłania krwotoczne zagrożające życiu lub udary krwotoczne wystąpiły z podobną częstością w obu grupach. Zastosowanie klopidogrelu podczas pierwotnej PCI i w połączeniu z leczeniem fibrynolitycznym zostało opisane wcześniej (patrz rozdział D. 1. o leczeniu reperfuzyjnym). Nie ustalono ostatecznie optymalnego czasu leczenia klopidogrelem po STEMI. Rozważając odległy wpływ klopidogrelu u chorych po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST w badaniu CURE i biorąc pod uwagę obowiązujące zalecenia dotyczące chorych z NSTEMI [2], zaleca się, aby czas leczenia klopidogrelem wynosił 12 miesięcy niezależnie od tego, czy wszczepiono stent, czy nie [50, 208]. Chorzy ze stentem uwalniającym lek mogą wymagać dłuższego leczenia tienopirydynami, choć ten problem nie został rozstrzygnięty w żadnym badaniu klinicznym.

#### 5. Leki beta-adrenolityczne

Liczne badania kliniczne i metaanalizy pokazały, że beta-adrenolityki zmniejszają śmiertelność i częstość ponownych zawałów serca o 20–25% u osób, które przeżyły zawał serca. Większość tych badań wykonano jednak przed erą reperfuzji. Metaanaliza 82 prób klinicznych z randomizacją dostarcza silnego argumentu przemawiającego za przewlekłym stosowaniem beta-adrenolityków, aby zmniejszyć chorobowość i śmiertelność po STEMI, nawet jeśli jednocześnie podaje się inhibitory ACE [141]. Dalszym potwierdzeniem zasadności stosowania beta-adrenolityków po STEMI jest istotne zmniejszenie śmiertelności w niewydolności serca. Dane z dostępnych badań klinicznych sugerują, że beta-adrenolityki należy stosować do końca życia u wszystkich chorych, którzy przeżyli STEMI i nie mają do nich przeciwwskazań [141].

#### 6. Antagoniści wapnia

Próby kliniczne z werapamillem [209] i diltiazemem [210] zasugerowały, że mogą one zapobiec kolejnemu zawałowi i zgonowi. W badaniu klinicznym przeprowadzonym u 874 chorych ze STEMI bez niewydolności serca leczonych środkami fibrynolitycznymi, 6-miesięczne leczenie diltiazemem (300 mg dziennie) zmniejszyło częstość interwencji wieńcowych [211]. Stosowanie werapamilu i diltiazemu może być najbardziej odpowiednie, gdy przeciw-

wskazane są leki beta-adrenolityczne, szczególnie w obturacyjnej chorobie płuc. Należy zachować ostrożność u chorych z upośledzoną funkcją LV. Próby kliniczne z dihydropirydynami nie wykazały korzyści co do poprawy rokowania, dlatego też należy je przepisywać jedynie przy oczywistych wskazaniach, takich jak nadciśnienie tętnicze lub dławica [145].

## 7. Azotany

Nie ma dowodów klinicznych, aby azotany podawane doustnie albo przezskórnie poprawiały rokowanie. Badania kliniczne ISIS-4 [144] i GISSI-3 [143] nie wykazały korzyści po 4–6 tygodniach od incydentu sercowego. Azotany nadal są podstawowymi lekami w dławicy piersiowej.

## 8. Inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego

Wiele prób klinicznych potwierdziło, że inhibitory ACE zmniejszają śmiertelność po STEMI u chorych z gorszą czynnością LV (<40%) [212–215]. Kładzie się nacisk na podawanie inhibitorów ACE chorym, u których rozwinęła się niewydolność serca w ostrej fazie choroby, nawet jeśli nie przeszła ona w stan przewlekły, u chorych z EF ≤40% lub wskaźnikiem zaburzeń kurczliwości ≥1,2, zakładając brak przeciwwskazań. Jak przedyskutowano powyżej, istnieją wskazania do podawania inhibitorów ACE u wszystkich chorych ze STEMI od chwili przyjęcia do szpitala, pod warunkiem braku przeciwwskazań [143, 144, 216]. Przeciwno tej strategii przemawia zwiększona częstość przypadków niskiego ciśnienia lub niewydolności nerek u osób otrzymujących inhibitory ACE w ostrej fazie choroby i niewielka korzyść u chorych względnie niskiego ryzyka, np. z niewielkimi zawałami ściany dolnej. Za zasadnością ich podawania przemawiają wyniki badań w populacjach ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego, lecz bez dysfunkcji LV, które pokazują korzyści, w tym zmniejszenie liczby zgonów i udarów [217–219]. Zastosowanie inhibitorów ACE należy rozważyć u wszystkich chorych z miażdżycą, lecz biorąc pod uwagę ich stosunkowo niewielki wpływ, nie należy rozważać ich przewlekłego podawania u chorych po STEMI z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, którzy nie mają niewydolności serca lub upośledzonej czynności skurczowej LV.

Dwie próby kliniczne oceniały ARB u chorych ze STEMI jako alternatywę dla inhibitorów ACE: badanie OPTIMAAL z losartamem (50 mg) nie wykazało wyższości ani gorszej skuteczności w stosunku do kaptoprylu (50 mg 3 razy dziennie) [220], natomiast badanie VALIANT porównywało sam walsartan (160 mg 2 razy dziennie), pełną dawkę kaptoprylu (50 mg 3 razy dziennie) lub oba leki (odpowiednio 80 mg 2 razy dziennie i 50 mg 3 razy dziennie). Śmiertelność była podobna, lecz przerwanie leczenia stwierdzano częściej w grupie z kaptoprylem [221]. Zatem walsartan w stosowanych dawkach stanowi alternatywę dla inhibitorów ACE u chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE i mają kliniczne objawy niewydolności serca i/lub EF ≤40%.

## 9. Antagoniści aldosteronu

Do badania klinicznego EPHEsus zrandomizowano 6642 chorych po zawale serca z dysfunkcją LV (EF ≤40%) i niewydolnością serca lub cukrzycą albo do grupy otrzymującej eplerenon, wybiórczego antagonistę aldosteronu, albo do grupy placebo. Po okresie obserwacji odległej trwającej średnio 16 miesięcy stwierdzono 15-procentowe względne zmniejszenie wskaźnika śmiertelności ogólnej i 13-procentowe wystąpienia złożonego punktu końcowego, tj. zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [222]. Niestety, częściej stwierdzano ciężką hiperkaliemię w grupie otrzymującej eplerenon. Wyniki badania sugerują, że antagonistę aldosteronu można rozważyć u chorych po STEMI z EF <40% i niewydolnością serca lub cukrzycą, zakładając, że stężenie kreatyniny jest <2,5 mg/dl u mężczyzn i 2,0 mg/dl u kobiet, a potasu ≤5,0 mEq/l. Niezbędne jest rutynowe monitorowanie stężenia potasu, szczególnie gdy stosuje się inne leki oszczędzające potas.

## 10. Kontrola ciśnienia krwi

Według wytycznych ESC dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, celem jest uzyskanie ciśnienia krwi <130/80 mmHg u chorych z udarem, zawałem serca, niewydolnością nerek i cukrzycą [223]. Leczenie farmakologiczne zalecane po STEMI (z użyciem beta-adrenolityków, inhibitorów ACE lub ARB) pomaga osiągnąć ten cel, obok modyfikacji stylu życia, w tym aktywności fizycznej i redukcji masy ciała. Konieczne może być uzupełniające leczenie farmakologiczne.

## 11. Postępowanie w cukrzycy

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są powszechne u osób z chorobą wieńcową i należy ich aktywnie poszukiwać. Od czasu, gdy nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy jest istotnym czynnikiem ryzyka dalszych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zawale serca [224], wydaje się uzasadnione wykonanie takiego testu przed i w krótkim czasie po wypisaniu chorego ze szpitala [225].

U chorych z potwierdzonym rozpoznaniem cukrzycy celem leczenia jest osiągnięcie stężenia HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%. To wymaga intensywnej modyfikacji stylu życia (w tym dieta, aktywność fizyczna, redukcja masy ciała), zwykle oprócz właściwego leczenia farmakologicznego. Zaleca się współpracę ze specjalistą diabetologiem. U chorych z nieznacznie podwyższonym stężeniem glukozy na czczo i upośledzoną tolerancją glukozy obecnie zaleca się jedynie zmianę stylu życia [225].

## 12. Wpływ na profil lipidowy

Liczne próby kliniczne w sposób jednoznaczny dowiodły korzyści z przewlekłego stosowania statyn w zapobieganiu nowym incydomom niedokrwiennym i śmiertelności osób z chorobą wieńcową. Celem, uzgodnionym przez

Czwartą Połączoną Grupę Roboczą ESC i inne towarzystwa, u chorych po zawale serca jest osiągnięcie stężenia całkowitego cholesterolu 175 mg/dl (4,5 mmol/l), a jeśli jest to możliwe, to nawet 155 mg/dl (4,0 mmol/l), obniżenie frakcji LDL cholesterolu do 100 mg/dl (2,5 mmol/l) lub 80 mg/dl (2,0 mmol/l), jeśli jest to możliwe [183]. Chociaż farmakoterapia jest bardzo skuteczna w leczeniu dyslipidemii u osób z chorobą serca, to dieta pozostaje podstawowym wymogiem stawianym wszystkim pacjentom z chorobą wieńcową. Ostatnie kontrowersje na temat leczenia obniżającego poziom lipidów dotyczą tego, czy prowadzić leczenie intensywne czy standardowe. Najnowsza metaanaliza kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, które porównywały różne dawki statyn, obejmowała siedem badań z ogólną liczbą 29 395 osób z chorobą wieńcową [226]. W porównaniu z mniej inwazyjnymi strategiami podawania statyn, bardziej intensywne schematy jeszcze skuteczniej zmniejszyły stężenia frakcji LDL cholesterolu i ryzyko zawału serca oraz udaru. Intensywne schematy leczenia statynami, choć nie miały wpływu na śmiertelność w grupie osób z przewlekłą chorobą wieńcową (OR 0,86; 95% CI 0,80–1,14), to zmniejszyły śmiertelność niezależną od przyczyny u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (OR 0,75; 95% CI 0,61–0,93). Wszystkie siedem prób klinicznych przedstawiały występowanie incydentów dla zrandomizowanego ramienia, a nie względem osiągniętego poziomu cholesterolu. Około połowa chorych, u których stosowano bardziej intensywne schematy podawania statyn, nie osiągnęła stężenia frakcji LDL cholesterolu <80 mg/dl (2,0 mmol/l), a żadne z badań nie oceniało terapii łączonych. Analiza potwierdza słuszność bardziej intensywnych strategii podawania statyn u osób z potwierdzoną chorobą wieńcową. Obecnie liczba zgromadzonych dowodów klinicznych jest niewystarczająca, aby zalecać konkretne docelowe stężenia frakcji LDL cholesterolu podczas łączonego leczenia obniżającego stężenie lipidów.

U chorych, którzy nie tolerują statyn lub mają przeciwwskazania do ich stosowania, należy rozważyć inne formy leczenia obniżającego stężenie lipidów. W badaniu z gemfibrozylem (jednym z fibratów) [227] chorzy ze stężeniami frakcji HDL cholesterolu  $\leq 40$  mg/dl (1,04 mmol/l), stężeniami frakcji LDL cholesterolu  $\leq 140$  mg/dl (3,6 mmol/l) i trójglicerydów  $\leq 300$  mg/dl (7,7 mmol/l) i z zawałem w wywiadzie odnosili korzyść z leczenia gemfibrozylem, w tym 24-procentowe zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego, tj. zgonu spowodowanego chorobą wieńcową, zawału niezakończonego zgonem i udaru. W badaniu BIP stosowanie bezafibratu u chorych po przebytym zawale, ze stabilną dławicą piersiową i niskim [ $\leq 45$  mg/dl (1,2 mmol/l)] stężeniem cholesterolu HDL wiązało się z nieistotną 7,3-procentową redukcją liczby zawałów serca (zakończonych i niezakończonych zgonem) lub nagłych zgonów. Większą korzyść w odniesieniu do powyższego punktu końcowego odnosili chorzy z wysokim wyjściowym stężeniem trójglicerydów [228].

Ezetymib, substancja ograniczająca wchłanianie cholesterolu z jelit, zmniejsza stężenie frakcji LDL cholesterolu (i CRP), lecz obecnie nie ma danych klinicznych uzasadniających jego stosowanie u chorych ze STEMI, którzy przeżyli zawał.

### 13. Szczepienie przeciwko grypie

Szczepienie przeciwko grypie jest wskazane u wszystkich osób z chorobą wieńcową, więc także u chorych, którzy przeżyli STEMI [229, 300].

### 14. Resynchronizacja serca

Resynchronizacja serca (CRT) jest akceptowaną metodą terapeutyczną u osób z niewydolnością serca w III–IV klasie wg NYHA pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, z EF  $\leq 35\%$ , powiększeniem LV, prawidłowym rytmem zatokowym i szerokimi zespołami QRS (120 ms), u których spodziewane jest przeżycie >1 roku w zadowalającym stanie ogólnym [137]. Zastosowanie CRT można rozważać po wykluczeniu ogłuszenia mięśnia sercowego.

### 15. Profilaktyczne wszczepienie kardiowertera-defibrylatora

Wszczepienie ICD jest jedyną szczególną formą leczenia antyarytmicznego, która skutecznie zmniejsza zarówno ryzyko nagłego zgonu, jak i śmiertelność ogólną. Dowiedziono, że ICD w ramach prewencji pierwotnej zmniejsza ryzyko nagłego zgonu w dwóch grupach chorych: (i) z EF  $\leq 40\%$  i samoistnym nieutrwalonym VT oraz utrwalonym jednokształtnym VT wyindukowanym badaniem elektrofizjologicznym [231] i (ii) u chorych z EF  $\leq 30\%$  na skutek zawału, który miał miejsce co najmniej 40 dni wcześniej i przy współistnieniu niewydolności serca (II lub III klasa wg NYHA) [176, 232–234]. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, leczenie z zastosowaniem ICD po STEMI jest uzasadnione u chorych z EF  $\leq 30$  do 35% i znajdujących się w I klasie wg NYHA, leczonych optymalnie w sposób zachowawczy. Ogólnie, wszczepienie ICD należy odłożyć do co najmniej 40. dnia po ostrym incydencie. Po zabiegach rewaskularyzacji zastosowanie ICD należy odłożyć o co najmniej 3 miesiące, aby zapewnić sercu odpowiedni czas na poprawę czynności LV. Zapobiegawcze leczenie lekami antyarytmicznymi nie jest wskazane w celu ograniczenia śmiertelności.

## I. Organizacja opieki medycznej

### 1. Opieka przedszpitalna

#### a. Opóźnienie ze strony chorego

Najważniejszym okresem w przypadku STEMI są pierwsze godziny, podczas których chory odczuwa bardzo silny ból i jest narażony na zatrzymanie akcji serca. Co więcej, im wcześniej wdroży się niektóre formy leczenia, zwłaszcza reperfuzję, tym wyniki będą lepsze („czas to mięsień”). Często chorzy poszukują pomocy dłużej niż godzinę od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Jest prawdo-

podobne, że ludzie w wieku podeszłym, kobiety, chorzy na cukrzycę i z zastoinową niewydolnością serca dużej będą zwlekali z szukaniem pomocy.

Poinformowanie współmałżonków i rodzin chorych o objawach zaostrzenia choroby i sposobie postępowania powinno być standardowym elementem opieki nad osobami z chorobą wieńcową. Korzyść z edukacji w populacji ogólnej dotycząca ograniczenia czasu opóźnienia jest niepewna. Ludzie muszą przynajmniej wiedzieć, jak skontaktować się z EMS.

### **b. System ratownictwa medycznego**

System ratownictwa medycznego z powszechnie znanym specjalnym numerem telefonu zarezerwowanym tylko dla nagłych przypadków jest ważny, aby uniknąć dalszego opóźnienia [235]. Dyspozytorzy transportu sanitarnego mają różny poziom wykształcenia medycznego. Idealnym rozwiązaniem jest telekonsultacja z referencyjnym ośrodkiem kardiologicznym, lecz niestety taka forma komunikacji jest dostępna w nielicznych krajach europejskich. Szczególnie ważny jest bieżący i wspólnie napisany protokół postępowania [236]. Chociaż wdrożenie EMS zmniejsza czas opóźnienia [237], nie jest on w pełni wykorzystywany [238] w wielu krajach.

### **c. Powszechna edukacja na temat resuscytacji krążeniowo-oddechowej**

Techniki podtrzymywania podstawowych czynności życiowych powinny być elementem edukacji w szkole. Ludzie, którzy mają największe prawdopodobieństwo zetknięcia się z chorymi z zatrzymaniem akcji serca podczas pracy, tacy jak pracownicy policji lub straży pożarnej, powinni mieć doświadczenie w przeprowadzaniu zaawansowanych metod resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

### **d. Transport sanitarny**

System ambulansów sanitarnych (helikopterów) odgrywa główną rolę w postępowaniu w STEMI [239] i powinien być traktowany nie tylko jako środek transportu, ale jako miejsce wstępnego rozpoznania, oceny stanu zdrowia i leczenia [240]. Ambulanse sanitarne powinny dotrzeć do ogromnej większości chorych z bólem w klatce piersiowej w 15 min od przyjęcia zgłoszenia. Jakość oferowanej opieki zdrowotnej zależy od wyszkolenia personelu. Na najbardziej podstawowym poziomie cały personel ambulansu sanitarnego powinien być tak wyszkolony, aby rozpoznać objawy kliniczne STEMI, podać tlen, złagodzić ból i zapewnić pierwszą pomoc. Wszystkie ambulanse sanitarne (helikoptery) powinny być wyposażone w 12-odprowadzeniowe EKG oraz defibrylatory i przynajmniej jedna osoba spośród personelu powinna być wyszkolona w zaawansowanych technikach podtrzymywania życia.

Zatoga ambulansu sanitarnego powinna być w stanie zapisać EKG dla celów diagnostycznych i albo dokonać jego interpretacji, albo przekazać go do oceny przez doświad-

czony zespół Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej. Wykonanie EKG przed przyjęciem do szpitala może znacznie przyspieszyć postępowanie wewnątrzszpitalne [241, 242] i zwiększyć prawdopodobieństwo powodzenia leczenia reperfuzyjnego [243, 244].

Ambulanse sanitarne z lekarzem, dostępne jedynie w kilku krajach, mogą zapewnić bardziej zaawansowaną opiekę pod kątem rozpoznania i leczenia, w tym podanie narkotycznych leków przeciwbólowych i fibrynolitycznych. Od kiedy przedszpitalne wdrożenie leczenia fibrynolitycznego jest najskuteczniejszą metodą skrócenia opóźnienia dla tej formy reperfuzji [245], zaleca się wyszkolenie paramedyków, aby mogli oni podejmować takie działania [246]. W pewnych regionach lotniczy system ambulansów sanitarnych może jeszcze bardziej zmniejszyć opóźnienie i poprawić wyniki leczenia [247].

### **e. Sieci**

Jak zaznaczono wcześniej, podstawą optymalnego postępowania w STEMI jest połączenie w sieć szpitali oraz skutecznie zorganizowanego systemu ambulansów (helikopterów) sanitarnych realizujących wspólny protokół postępowania.

Z tak działającą siecią odpowiednie czasy opóźnienia powinny być następujące: <10 min dla przekazania EKG, ≤5 min na telekonsultację, <30 min od przybycia ambulansu sanitarnego do wdrożenia leczenia fibrynolitycznego oraz ≤120 min od przybycia ambulansu sanitarnego do pierwszego rozprężenia balonu. Jakość opieki, poprawność terapii reperfuzyjnej, czasy opóźnienia i wyniki kliniczne leczenia należy analizować i porównywać w regularnych przedziałach czasowych, a ostatecznie należy podjąć działania zmierzające do poprawy funkcjonowania systemu.

### **f. Lekarze rodzinni**

W wielu krajach lekarze rodzinni nadal odgrywają główną rolę we wczesnej opiece nad chorymi ze STEMI. Często do nich jako pierwszych telefonują chorzy. Jeśli reagują oni szybko, to mogą być bardzo skuteczni, ponieważ zwykle znają chorego, mogą wykonać i zinterpretować EKG, są w stanie podać opioidy, wezwać ambulans sanitarny czy wykonać defibrylację, jeśli jest konieczna [242, 248]. W innych okolicznościach konsultacja z lekarzem rodzinnym jest jedną z przyczyn zwiększonego opóźnienia w okresie przedszpitalnym [249, 250].

### **g. Procedury przyjęcia do szpitala**

Postępowanie z chorym po jego przybyciu do szpitala musi być szybkie, szczególnie w odniesieniu do postawienia rozpoznania i podania leków fibrynolitycznych lub wykonania pierwotnej PCI, jeśli taki zabieg jest wskazany. Kandydaci do PCI muszą być przyjęci bezpośrednio do pracowni hemodynamicznej, z pominięciem Izby Przyjęć i/lub ICCU, podczas gdy kandydat do leczenia fibrynolitycznego musi być leczony już w Izbie Przyjęć [251].

## 2. Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej

Chorych ze STEMI należy przyjąć na ICCU po wdrożeniu terapii reperfuzyjnej w ambulansie sanitarnym, w Izbie Przyjęć, albo w pracowni hemodynamicznej. Oddziały ICCU powinny być odpowiednio wyposażone i mieć wyszkolony personel z zaangażowanymi i dobrze wyszkolonymi lekarzami oraz pielęgniarkami z uwagą na złożone problemy, szczególnie u osób w wieku podeszłym i bardziej schorowanych.

### a. Monitorowanie nieinwazyjne

Monitorowanie EKG pod kątem zaburzeń rytmu serca i odchyłań odcinka ST należy rozpocząć natychmiast u każdego chorego z podejrzeniem STEMI. Powinno być ono kontynuowane przez co najmniej 24 godz. Dłuższe monitorowanie EKG w kierunku zaburzeń rytmu serca zależy od stwierdzonego ryzyka i dostępnego sprzętu. Gdy chory opuszcza ICCU, można kontynuować monitorowanie rytmu serca przez telemetrię, jeśli to jest konieczne. Dłuższy pobyt na ICCU jest uzasadniony u chorych z utrzymującą się niewydolnością serca, we wstrząsie lub z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca w ostrym okresie choroby, jako że ryzyko kolejnych incydentów jest wysokie.

### b. Monitorowanie inwazyjne

Wszystkie oddziały ICCU powinny być przygotowane (personel i sprzęt) do inwazyjnego monitorowania systemowego i płucnego ciśnienia krwi. Systemowe ciśnienie krwi należy monitorować u wszystkich chorych we wstrząsie kardiogennym. Cewniki do tętnicy płucnej stosuje się od dawna na oddziałach ICCU u chorych niestabilnych hemodynamicznie. Najnowsze badania [252–254] nie dowiodły jednak korzystnego wpływu rutynowego wykonywania tych zabiegów na śmiertelność i czas hospitalizacji. Zaleca się ich stosowanie w sposób ograniczony.

## 3. Okres szpitalny

W tym okresie powinna być dostępna wielodyscyplinarna rehabilitacja, a program wtórnej prewencji w obserwacji odległej należy opracować jeszcze przed wypisaniem ze szpitala.

## J. Braki dowodów naukowych

Doświadczenie z PCI u chorych ze STEMI trwającym dłużej niż 12 godz. od wystąpienia pierwszych objawów

jest ograniczone. Wyzwaniem pozostaje transport chorych do szpitala w celu wykonania pierwotnej PCI. Nawet w najlepiej funkcjonujących sieciach wielu chorych jest leczonych PCI poza zalecanym przedziałem czasowym. Nie wiadomo, czy przedszpitalna fibrynoliza podczas transportu do szpitala wykonującego PCI u chorych zgłaszających się wcześniej do EMS jest korzystna, jeśli interwencja nie może być przeprowadzona w zalecanym przedziale czasowym. Kardiolodzy w szpitalach rejonowych nie są nadal przekonani, jakie leczenie farmakologiczne wdrożyć przed transportem. Wielu chorych potrzebuje doustnego leczenia przeciwzakrzepowego po pierwotnej PCI ze wszczęciem stentu. Nie wiadomo, czy podawanie kwasu acetylosalicylowego i/lub antagonisty ADP łącznie z pochodnymi kumaryny jest skuteczne i bezpieczne u wszystkich chorych, nie jest też znany optymalny czas takiej terapii przeciwzakrzepowej. Brakuje badań klinicznych z randomizacją chorych z mechanicznymi powikłaniami STEMI.

## K. Procedury Grupy Roboczej

Grupa Robocza została powołana przez ESC w roku 2006. Poszczególni jej członkowie zostali poproszeni o uaktualnienie rozdziałów wytycznych z roku 2003. Poprawki zostały przedyskutowane na spotkaniach we Frankfurcie 16 marca 2007 i 8 stycznia 2008 roku. Po licznych korektach ostateczny dokument został przedłożony do akceptacji Komitetowi do spraw Wytycznych Dotyczących Postępowania dnia 19 sierpnia 2008 roku. Nieoceniającą pomoc w przygotowywaniu dokumentu udzielili Veronica Dean, Karine Piellard (ESC), Krista Bogaert, Anita Meuris i Roos Struyven (Uniwersytet Leuven). Wytyczne opracowano bez udziału firm medycznych.

Zalecenia zawarte w wytycznych często nie są stosowane w praktyce, a metody leczenia o niewielkim znaczeniu lub bezwartościowe są nadal powszechnie wykorzystywane. Na przykład, duże rejestry pokazały, że ok. 30% chorych ze STEMI nie otrzymuje leczenia reperfuzyjnego [255–257]. Konieczne jest kontynuowanie edukacji medycznej i nieustanna kontrola, czy wytyczne są wdrażane w życie. Grupa Robocza powinna pełnić aktywną rolę w tym przedsięwzięciu.

Elektroniczna wersja tego dokumentu jest dostępna na stronach internetowych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego: [www.escardio.org](http://www.escardio.org) w zakładce „Scientific Information”, Guidelines.

Tekst CME „Postępowanie w ostrym zawale serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST” uzyskał akredytację *the European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC) na 5 godzin External CME. Każdy uczestnik powinien zwrócić się tylko o tyle godzin kredytu, ile faktycznie poświęcił na aktywność edukacyjną. EBAC współpracuje z *the European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), który jest instytucją *the European Union of Medical Specialists* (UEMS). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME, wszyscy autorzy biorący udział w tym programie ujawnili możliwe konflikty interesów, które mogły spowodować wyrażenie tendencyjnej opinii w tym artykule. *Organizing Committee* jest odpowiedzialne za zagwarantowanie, że wszystkie możliwe konflikty interesów istotne dla realizacji tego programu są deklarowane przez uczestników jeszcze przed aktywnością w ramach CME. Zapytania CME dotyczące tego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* ([http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupccme\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupccme_node;ehj)) i *the European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

## Piśmiennictwo

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538.
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–1660.
3. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937–954.
4. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, van der Ent M, Regar E, de Jaegere P, van der Giessen W, de Feyter P, Serruys PW. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 1921–1927.
5. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–1345.
6. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 1160–1165.
7. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–1695.
8. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481–3488.
9. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005; 105: 526–532.
10. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1716–1718.
11. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361–366.
12. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367: 579–588.
13. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547–1557.
14. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006; 151: 501–507.
15. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, Todaro TG, Vahanian A, Van de Werf F. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 43–51.
16. 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.
17. 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). *BMJ* 2006; 333: 1091–1094.
18. 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.
19. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, Tubaro M, Weidinger F. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 2733–2741.
20. 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.
21. 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.
22. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005; 67 Suppl 1: S3–S189.
23. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schühlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A; Beyond 12 h Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. 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.
24. 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.
25. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino P, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Loboz-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2008, in press.
26. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
27. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The



- volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573–1580.
28. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouranche X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006; 27: 1054–1060.
  29. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
  30. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949–1956.
  31. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957–966.
  32. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1093–1104.
  33. Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JG, Rensing BJ, Patterson M. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1105–1113.
  34. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tiala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne 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.
  35. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 991–997.
  36. Nallamothu B, Fox KA, Kannel BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, Granger CB, Dabbous OH, Kline-Rogers E, Eagle KA. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007; 93: 1552–1555.
  37. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824–826.
  38. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 100–101.
  39. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004; 94: 772–774.
  40. 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.
  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. Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schuhler H, Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schomig A. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 734–741.
  43. 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.
  44. 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, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205–2217.
  45. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital 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.
  46. 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.
  47. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 422–430.
  48. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nosteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906–2913.
  49. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 326–332.
  50. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin

- in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
51. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, Gabriel S, Jackson J, Chen R, Caro J, Steinhilb S, Topol E, Weintraub WS. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 761–769.
  52. 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.
  53. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2946–2950.
  54. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931–938.
  55. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van deWerf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759–1765.
  56. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218–2230.
  57. 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.
  58. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GG, Trani C, Romagnoli E, Mazzari M, Mongiardo R, Siviglia M, Niccoli G, De Vita M, Porto I, Schiavoni G, Crea F. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008; 123: 313–321.
  59. 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: 557–67.
  60. 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: 1915–20.
  61. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. 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. *Lancet* 1994; 343: 311–322.
  62. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356: 2028–2030.
  63. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686–2692.
  64. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771–775.
  65. 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.
  66. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg P-G, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H, Guéret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou J-P, Simon T, the FAST-MI Investigators. 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.
  67. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113: 2398–2405.
  68. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van deWerf F, Aylward PE, Topol EJ, Califf RM. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995; 92: 2811–2818.
  69. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, 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, Heikkilä 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, Sùgrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzias 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.
  70. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–1123.
  71. 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.
  72. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–682.
  73. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V for the

- Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA)-Investigators and the European Resuscitation Council (ERC) Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008, in press.
74. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, Hudson MP, Lesaffre E, Fu Y, Goodman S, Houbracken K, Munsters K, Granger CB, Pieper KS, Califf RM, Topol EJ, Van de Werf F. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies. *Circulation* 2001; 103: 954–960.
  75. 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.
  76. 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.
  77. 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.
  78. 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.
  79. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349–360.
  80. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
  81. Topol EJ for the GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905–1914.
  82. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. 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.
  83. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, López Bescos L, Mueller E, Pfisterer M, Van de Werf F. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992; 67: 122–128.
  84. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–1622.
  85. Thompson PL, Aylward PE, Federman J, Giles RW, Harris PJ, Hodge RL, Nelson GI, Thomson A, Tonkin AM, Walsh WF. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 h after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Circulation* 1991; 83: 1534–1542.
  86. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, Woodlief LH, Lee KL, Bovill EG, Simes RJ, Topol EJ. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996; 93: 870–878.
  87. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van deWerf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital 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.
  88. 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.
  89. 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.
  90. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S; for the OASIS-6 Investigators. 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.
  91. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. 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.
  92. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timmerman 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.
  93. 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* 2007; 29: 315–323.

94. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437–446.
95. 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; for the OASIS-6 Investigators. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008; 29: 315–323.
96. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699–1705.
97. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223–228.
98. Kelly RV, Cohen MG, Runge MS, Stouffer GA. The no-reflow phenomenon in coronary arteries. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1903–1907.
99. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995; 92: 2072–2078.
100. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004; 109: 310–315.
101. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121–1135.
102. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 667–674.
103. Galiuto L, Barchetta S, Paladini S, Lanza G, Rebuffi AG, Marzilli M, Crea F. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93: 1376–1380.
104. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 499–506.
105. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, Higashino Y, Okamura A, Masuyama T, Hori M, Fujii K, Minamino T. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1269–1275.
106. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987; 75: 817–829.
107. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998; 97: 2302–2306.
108. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001; 22: 729–739.
109. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1775–1780.
110. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239–243.
111. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, Palagi C, Volterrani D, Mariani M. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003; 24: 67–76.
112. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, Mann K, Erbel R, Jakob H. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114(Suppl 1): I448–I453.
113. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 115–119.
114. Nicod P Jr., Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, Henning H, Ross J Jr. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1165–1171.
115. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg 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. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
116. 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.
117. Leshnower BG, Gleason TG, O'Hara ML, Pochettino A, Woo YJ, Morris RJ, Gardner TJ, Acker MA. Safety and efficacy of left ventricular assist device support in postmyocardial infarction cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1365–1370; discussion 1370–1371.
118. Tayara W, Starling RC, Yamani MH, Wazni O, Jubran F, Smedira N. Improved survival after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock with circulatory support and transplantation: comparing aggressive intervention with conservative treatment. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 504–509.
119. Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2007; 28: 2057–2063.
120. Cummings RG, Califf R, Jones RN, Reimer KA, Kong Y-H, Lowe JE. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 824–830.

121. 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.
122. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992; 93: 683–688.
123. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Touboul P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 330–335.
124. Chen Q, Darlymple-Hay MJ, Alexiou C, Ohri SK, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Mitral valve surgery for acute papillary muscle rupture following myocardial infarction. *Heart Valve Dis* 2002; 11: 27–31.
125. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2567–2573.
126. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006; 151: 806–812.
127. Huikuri H, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473–1482.
128. Gardner RA, Kruyer WB, Pickard JS, Celio PV. Nonsustained ventricular tachycardia in 193 U.S. military aviators: long-term follow-up. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 783–790.
129. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80: 35J–39J.
130. 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.
131. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101: 969–974.
132. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257–e354.
133. Goldstein JA, Lee DT, Pica MC, Dixon SR, O'Neill WW. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 265–274.
134. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005; 149: 670–674.
135. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996; 94: 2424–2428.
136. Gregoratos G Jr, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Gregoratos G, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 2145–2161.
137. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256–2295.
138. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E, Zaret BL, Wackers FJT, Braunwald E for the TIMI Investigators. Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422–437.
139. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, Mortelmans L, Wackers FJ, Willems GM, Heidbuchel H, Lesaffre E, Scheys I, Collen D, De Geest H. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 407–416.
140. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, Van de Werf F, Stebbins AL, Lee KL, Topol EJ, Armstrong PW. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 634–640.
141. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–1737.
142. COMMIT (Clopido­gre­l and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol

- in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–1632.
143. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115–1122.
144. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669–685.
145. 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.
146. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686–687.
147. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1173–1175.
148. Antman E. The MAGIC trial. Presented at the XXIVth Scientific Sessions of the European Society of Cardiology in Berlin, September 2002.
149. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Bradshaw BH, Downey WE, Pulsipher MW. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction versus left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 431–435.
150. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, Tebbe U, Molhoek P, Schroder R. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 876–881.
151. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–775.
152. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171–179.
153. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1750–1758.
154. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
155. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001; 249: 225–235.
156. Roe MT, Peterson ED, Newby LK, Chen AY, Pollack CV Jr, Brindis RG, Harrington RA, Christenson RH, Smith SC Jr, Califf RM, Braunwald E, Gibler WB, Ohman EM. The influence of risk status on guideline adherence for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006; 151: 1205–1213.
157. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 838–844.
158. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, White HD, Stebbins AL, Barbash GI, Vahanian A, Topol EJ, Califf RM. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1606–1610.
159. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 28–36.
160. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423–428.
161. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–436.
162. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver WD. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 183–186.
163. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626–2632.
164. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57–65.
165. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1337–1344.
166. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512–1515.
167. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650–661.
168. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610–1619.

169. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1245–1248.
170. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–1065.
171. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285–1295.
172. Assali AR, Brosh D, Ben-Dor I, Solodky A, Fuchs S, Teplitzky I, Kornowski R. The impact of renal insufficiency on patients' outcomes in emergent angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 395–400.
173. Behar S, Kishon Y, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Abinader E, Agmon J, Friedman Y, Barzilai J, Kauli N, Palant A, Peled B, Reisin L, Schlesinger Z, Zahavi I, Goldbourt U. Prognosis of early versus late ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1994; 45: 191–198.
174. 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: 529–533.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Ezekowitz J, Armstrong P, McAlister F. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003; 138: 445–452.
179. Sarter BH, Finkle JK, Gerszten RE, Buxton AE. What is the risk of sudden cardiac death in patients presenting with hemodynamically stable sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 122–129.
180. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D; GRACE Investigators. 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.
181. Sitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1440–1445.
181. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 375–410.
182. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, Chung ES, Menon S, Nallamothu BK, Chan PS. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1820–1827.
183. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpft M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.
184. Jolly K, Lip GY, Taylor RS, Raftery JP, Mant JW, Lane D, Greenfield S, Stevens A. The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study (BRUM): a randomised controlled trial comparing home-based with centre-based cardiac rehabilitation. *Heart* 2008 Mar 10 [Epub ahead of print].
185. Giannuzzi P, Mezzani A, Saner H, Björnstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, Dugmore L, Hambrecht R, Hellemans I, McGee H, Perk J, Vanhees L, Veress G; Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. European Society of Cardiology. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 1273–1278.
186. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637–651.
187. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002902.
188. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27: 2763–2774.
189. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234–244.
190. 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.
191. Buch P, Rasmussen S, Gislason GH, Rasmussen JN, Kober L, Gadsboll N, Stender S, Madsen M, Torp-Pedersen C, Abildstrom SZ. Temporal decline in the prognostic impact of a recurrent acute myocardial infarction 1985 to 2002. *Heart* 2007; 93: 210–215.

192. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart* 2005; 91: 1141–1147.
193. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Ulvenstam G, Vedin A, Wedel H, Wilhelmsson C, Wilhelmsen L. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983; 49: 416–422.
194. 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.
195. 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.
196. Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, Cadigan L, Clutton L, Craig L, Flanagan C, Greene P, Griffiths E, Lee NJ, Li M, McKechnie L, Ottaway J, Paterson K, Perrin L, Rigby P, Stone D, Vine R, Whitehead J, Wray L, Hooper L. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease—evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 401–419.
197. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
198. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752–760.
199. Rosengren A, Wallentin L, A KG, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 663–670.
200. 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.
201. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
202. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147–152.
203. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499–503.
204. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519–526.
205. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, Airaksinen TJ, Niemelä M, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726–732.
206. Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C, Cosmi B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101–106.
207. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, Lefkovijs J, Agnelli G, Goodman SG, Budaj A, Gulba DC, Allegro J, Brieger D for the GRACE Investigators. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717–1722.
208. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
209. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779–785.
210. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385–392.
211. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, Whitehead A, Bertrand ME, Col JJ, Pedersen OL, Lie KI, Santoni JP, Fox KM. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751–1756.
212. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. 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.
213. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
214. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–85.
215. 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.
216. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE-inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998; 97: 2202–2212.
217. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–588.
218. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery



- disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1576–1583.
219. Danchin N, Cucherat M, Thuille C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 787–796.
  220. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and 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.
  221. 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.
  222. 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.
  223. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeo V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–1536.
  224. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 1990–1997.
  225. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
  226. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178: 576–84.
  227. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
  228. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
  229. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25–31.
  230. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, Ksiezzycka E, Przulski J, Piotrowski W, Maczynska R, Ruzyllo W. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350–1358.
  231. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882–1890.
  232. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
  233. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 501–508.
  234. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–883.
  235. Chevalier V, Alauze C, Soland V, Cuny J, Goldstein P. Impact of a public-directed media campaign on emergency call to a mobile intensive care units center for acute chest pain. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003; 52: 150–158.
  236. Terkelsen CJ, Norgaard BL, Lassen JF, Andersen HR. Prehospital evaluation in ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Electrocardiol* 2005; 38: 187–192.
  237. Hutchings CB, Mann NC, Daya M, Jui J, Goldberg R, Cooper L, Goff DC Jr, Cornell C. Patients with chest pain calling 9-1-1 or self-transporting to reach definitive care: which mode is quicker? *Am Heart J* 2004; 147: 35–41.
  238. Cabrita B, Bouyer-Daloz F, L'Huillier I, Dentan G, Zeller M, Laurent Y, Bril A, Jolak M, Janin-Manificat L, Beer JC, Yeguiayan JM,

- Cottin Y, Wolf JE, Freysz M. Beneficial effects of direct call to emergency medical services in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 2004; 11: 12–18.
239. Fukuoka Y, Dracup K, Ohno M, Kobayashi F, Hirayama H. Symptom severity as a predictor of reported differences of prehospital delay between medical records and structured interviews among patients with AML. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2005; 4: 171–176.
240. Johansson I, Stromberg A, Swahn E. Ambulance use in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 2004; 19: 5–12.
241. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993; 270: 1211–1216.
242. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992; 305: 548–553.
243. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 498–505.
244. Le May MR, Davies RF, Dionne R, Maloney J, Trickett J, So D, Ha A, Sherrard H, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Stiell IG, Poirier P, Labinaz M. Comparison of early mortality of paramedic-diagnosed ST-segment elevation myocardial infarction with immediate transport to a designated primary percutaneous coronary intervention center to that of similar patients transported to the nearest hospital. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1329–1333.
245. Bouten MJ, Simoons ML, Hartman JA, van Miltenburg AJ, van der Does E, Pool J. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13: 925–931.
246. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, Hartman JA, Van der Does E, Van Loenen E, Simoons ML. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995; 16: 325–332.
247. Hata N, Kobayashi N, Imaizumi T, Yokoyama S, Shinada T, Tanabe J, Shiiba K, Suzuki Y, Matsumoto H, Mashiko K. Use of an air ambulance system improves time to treatment of patients with acute myocardial infarction. *Intern Med* 2006; 45: 45–50.
248. Colquhoun MC, Julian DG. Treatable arrhythmias in cardiac arrests seen outside hospital. *Lancet* 1992; 339: 1167.
249. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006; 114: 168–182.
250. Leslie WS, Urie A, Hooper J, Morrison CE. Delay in calling for help during myocardial infarction: reasons for the delay and subsequent pattern of accessing care. *Heart* 2000; 84: 137–141.
251. Rokos IC, Larson DM, Henry TD, Koenig WJ, Eckstein M, French WJ, Granger CB, Roe MT. Rationale for establishing regional ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks. *Am Heart J* 2006; 152: 661–667.
252. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K. PAC-Man study collaboration. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472–477.
253. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness. The ESCAPE Trial. *JAMA* 2005; 294: 1625–1633.
254. 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.
255. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440–1449.
256. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190–199.
257. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, Van de Werf F, López-Sendón J, Goodman SG, Quill A, Fox KAA, for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008; 29: 609–617.



