

Wstępne postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych

Nikolaos I. Nikolaou^{a,*}, Hans-Richard Arntz^b, Abdelouahab Bellou^c, Farzin Beygui^d, Leo L. Bossaert^e, Alain Cariou^f

^a Cardiology Department, Konstantopouleio General Hospital, Athens, Greece

^b Department of Emergency Medicine, Charité, University Medicine Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

^c University of Rennes, France & Department of Emergency Medicine, Beth Israel Deaconnes Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^d Interventional Cardiology Unit, Caen University Hospital, Caen, France

^e Department of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

^f Medical Intensive Care Unit, Cochin University Hospital (APHP) & Paris Descartes University, Paris, France

Podsumowanie głównych zmian w porównaniu z Wytycznymi 2010

Poniżej zamieszczono najważniejsze nowe, uaktualnione w stosunku do wytycznych ERC z roku 2010, zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia ostrych zespołów wieńcowych (OZW).

Diagnostyka w kierunku OZW

- U pacjentów z podejrzeniem zawału z uniesieniem odcinka ST (STEMI) zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG na etapie przedszpitalnym. Przyspiesza to wdrożenie leczenia reperfuzyjnego na tym etapie bądź w szpitalu oraz zmniejsza śmiertelność, zarówno u chorych poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej (PPCI), jak i u chorych leczonych fibrynolitycznie.
- Interpretacja EKG może być dokonywana przez osoby niebędące lekarzami, o ile zapewniona będzie odpowiednia trafność rozpoznania, która będzie nadzorowana przez programy ciągłej kontroli jakości.
- W przypadku STEMI wczesne, przedszpitalne powiadomienie ośrodka kardiologii inwazyjnej może zmniejszać nie tylko opóźnienie do rozpoczęcia leczenia, ale również śmiertelność pacjentów.
- Ujemny wynik oznaczenia troponin sercowych o wysokiej czułości (hs-cTn) w trakcie wstępnej diagnostyki chorego nie może być jedyną podstawą do wykluczenia OZW, chociaż może usprawiedliwiać wczesny wypis do domu u chorych z klinicznie niskim prawdopodobieństwem choroby.

Leczenie OZW

- Inhibitory receptora dla ADP (klopidogrel, ticagrelor, prasugrel – z pewnymi zastrzeżeniami) mogą być podawane zarówno na etapie przedszpitalnym, jak i w SOR u pacjentów ze STEMI kierowanych do pierwotnej PCI.
- Heparyna niefrakcjonowana (UFH) może być podana przedszpitalnie oraz w szpitalu u pacjentów ze STEMI kierowanych do PPCI.

- U pacjentów ze STEMI, na etapie przedszpitalnym, można podać enoksaparynę zamiast UFH.
- Pacjenci z bólem w klatce piersiowej z podejrzeniem OZW, u których nie stwierdza się duszności, hipoksemii lub cech niewydolności serca, nie wymagają dodatkowej suplementacji tlenu.

Wybór sposobu reperfuzyji u chorych ze STEMI

- Wybór metody leczenia reperfuzyjnego został poddany analizie z uwzględnieniem różnych możliwości lokalnych systemów opieki zdrowotnej.
- Jeżeli planowaną strategią leczenia jest fibrynoliza, rekomendujemy podanie leku fibrynolitycznego na etapie przedszpitalnym, przy odpowiednim przeszkoleniu personelu i w sytuacji kiedy czas transportu chorego ze STEMI do szpitala przekracza 30 min.
- W rejonach, gdzie sieć pracowni kardiologii interwencyjnej jest odpowiednio rozwinięta, bezpośredni transport celem wykonania PCI u chorych ze STEMI jest preferowany w stosunku do leczenia fibrynolitycznego.
- Pacjenci ze STEMI, którzy trafili do szpitala bez możliwości PCI, powinni być niezwłocznie przekazywani do ośrodków kardiologii interwencyjnej, pod warunkiem że czas opóźnienia do wykonania PPCI będzie krótszy niż 120 min (60 do 90 min u chorych z rozległym zawałem, trafiających wcześniej od początku dolegliwości). W przeciwnym razie chorzy powinni otrzymać leczenie fibrynolityczne, po którym winni być transportowani do ośrodka kardiologii interwencyjnej.
- Pacjenci, którzy otrzymali leczenie fibrynolityczne, powinni być rutynowo przekazywani celem wykonania wczesnej koronarografii (3 do 24 godzin po fibrynolizie), a nie tylko w sytuacji utrzymującego się lub nawracającego niedokrwienia po leczeniu fibrynolitycznym.
- Nie zaleca się wykonywania PCI w czasie krótszym niż 3 godziny od leczenia fibrynolitycznego, z wyjątkiem pacjentów, u których fibrynoliza była nieskuteczna.

Leczenie reperfuzyjne u chorych po powrocie spontanicznego krążenia (ROSC)

- Zalecamy natychmiastową diagnostykę inwazyjną tętnic wieńcowych (oraz PCI, jeżeli jest wskazana) u pacjentów po nagłym pozaszpitalnym zatrzymaniu krąże-

* Korespondujący autor.

Adres e-mail: nikosnik@otenet.gr (N.I. Nicolaou).

nia (OHCA), u których w EKG stwierdza się uniesienie odcinka ST, analogicznie do chorych ze STEMI, u których nie doszło do zatrzymania krążenia.

- U nieprzytomnych chorych z ROSC po OHCA o podejrzewanej etiologii sercowej, ale bez uniesienia odcinka ST w EKG, rozsądne jest rozważenie diagnostyki inwazyjnej naczyń wieńcowych w przypadku, gdy istnieje bardzo wysokie prawdopodobieństwo wieńcowego tła zatrzymania krążenia.

Wprowadzenie

W wielu krajach europejskich częstość występowania zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) zmniejsza się,¹ a równocześnie wzrasta częstość zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)². Śmiertelność wewnątrzszpitalna w przebiegu STEMI uległa znacznej redukcji po wprowadzeniu nowoczesnych metod leczenia reperfuzyjnego i metod wtórnej prewencji, jednakże całkowita 28-dniowa śmiertelność praktycznie nie zmieniła się, ponieważ około 2/3 wszystkich zgonów następuje na etapie przedszpitalnym wskutek letalnych arytmii wywołanych niedokrwieniem³. Dlatego też najlepszym sposobem poprawy przeżywalności spowodowanej niedokrwieniem serca jest skrócenie czasu opóźnienia od początku objawów do pierwszego kontaktu medycznego oraz ukierunkowanego leczenia zastosowanego wcześniej na etapie przedszpitalnym.

Określenie ostrego zespołu wieńcowego (OZW) obejmuje trzy różne, ostre manifestacje kliniczne choroby wieńcowej (ryc. 8.1): zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i niestabilną dławicę piersiową (UAP). Zawał serca bez uniesienia odcinka ST oraz UAP są zwykle określane łącznie jako OZW bez uniesienia odcinka ST (non-STEMI OZW). Wspólną przyczyną patofizjologiczną OZW jest pęknięcie blaszki miażdżycowej⁴. Typ zmian w EKG (obecność lub nieobecność uniesienia odcinka ST) odróżnia STEMI od non-STEMI OZW. OZW bez uniesienia odcinka ST może przebiegać z obniżeniami odcinka ST, niespecyficznymi zmianami odcinka ST lub nawet z prawidłowym zapisem EKG. W przypadku braku uniesienia odcinka ST w EKG obecność podwyższonego stężenia markerów sercowych, a w szczególności troponiny T lub I, jako najbardziej specyficznych wobec martwicy komórek miokardium, pozwala rozpoznać zawał serca bez uniesienia odcinka ST.

Ostre zespoły wieńcowe stanowią najczęstszą przyczynę złośliwych arytmii prowadzących do nagłej śmierci sercowej. Terapia jest ukierunkowana na leczenie stanów ostrego zagrożenia życia, takich jak migotanie komór (VF) lub ciężka bradykardia, a także na zachowanie funkcji lewej komory i zapobieganie niewydolności serca poprzez minimalizowanie obszaru uszkodzonego miokardium. Niniejsze wytyczne dotyczą postępowania w przeciągu pierwszych godzin od początku objawów. Leczenie w okresie przedszpitalnym oraz w oddziale ratunkowym (SOR) może różnić się w zależności od lokalnych możliwości, dostępności środków i przepisów. Zalecenia uzasadniające leczenie pozaszpitalne pochodzą często z ekstrapolacji badań w populacji pacjentów leczonych w początkowym okresie w szpitalu; można znaleźć

bardzo niewiele wysokiej jakości badań ukierunkowanych na etap przedszpitalny. European Society of Cardiology (ESC) oraz American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) opublikowały wyczerpujące wytyczne rozpoznawania i leczenia OZW bez oraz z uniesieniem odcinka ST. Niniejsze wytyczne pozostają w zgodzie z powyższymi dokumentami^{5,6}.

Rozpoznanie i stratyfikacja ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych

Objawy i obraz kliniczny OZW

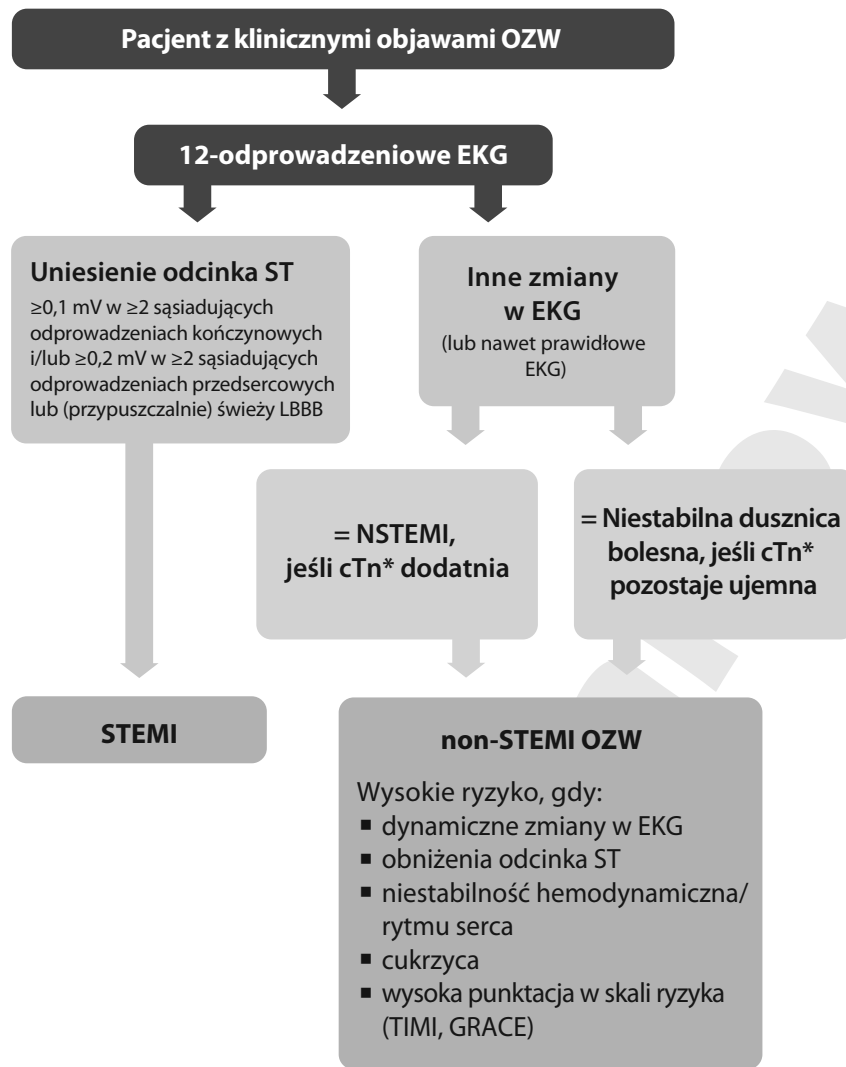
Najczęściej OZW objawia się pod postacią bólu w klatce piersiowej z typowym promieniowaniem, dusznością i nadmierną potliwością; jednakże mogą występować objawy nietypowe, zwłaszcza u ludzi starszych, kobiet i chorych na cukrzycę. Żaden pojedynczy objaw kliniczny nie może posłużyć samodzielnie do rozpoznania OZW. Zmniejszenie bólu w klatce piersiowej pod wpływem nitrogliceryny może być mylące i nie zaleca się podawania nitrogliceryny w celach diagnostycznych⁷. Objawy mogą być silniejsze i trwać dłużej u chorych ze STEMI, ale nie może to służyć do różnicowania pomiędzy STEMI i NSTEMI^{5,8-10}.

W trakcie pierwszego kontaktu medycznego dotychczasowy wywiad chorobowy powinien być dokładnie zebrany. Wywiad może stanowić pierwszą przesłankę do rozpoznania OZW, ukierunkować badania diagnostyczne oraz razem z wynikami tych badań, pomóc podjąć właściwą decyzję odnośnie do dalszego kierowania i leczenia chorego na etapie przedszpitalnym lub w SOR.

Prawidłowe rozpoznanie OZW pozostaje wyzwaniem i należy pokreślić konieczność ustawicznego szkolenia personelu związanego w medycyną ratunkową, lekarzy i profesjonalistów niebędących lekarzami (w zależności od systemu ratownictwa) oraz dyspozytorów medycznych. Zaleca się stosowanie algorytmów diagnostyczno-leczniczych, które powinny być dostępne zarówno dla personelu karettek pogotowia, jak i oddziałów ratunkowych.

12-odprowadzeniowy zapis EKG

12-odprowadzeniowy zapis EKG jest kluczowym badaniem przy podejrzeniu OZW. W przypadku STEMI chory powinien otrzymać natychmiastowe leczenie reperfuzyjne (tj. PCI lub przedszpitalną fibrinolizę). U chorych z podejrzeniem OZW 12-odprowadzeniowy zapis EKG należy wykonać i zinterpretować jak najszybciej od chwili pierwszego kontaktu medycznego, aby ułatwić wcześniejszą diagnozę i leczenie^{6,8,10}. STEMI rozpoznajemy w przypadku, kiedy w punkcie J jest obecne uniesienie odcinka ST spełniające określone w wytycznych kryteria amplitudowe, przy nieobecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB)⁵ lub cech przerostu lewej komory. U pacjentów z nowym lub przypuszczalnie nowym LBBB, u których podejrzewa się utrzymujące się niedokrwienie, należy rozważyć pilne leczenie reperfuzyjne, najlepiej PPCI. Stymulacja komorowa może również maskować rozwijający się zawał serca i w takiej sytuacji konieczna może być pilna koronarografia w celu potwierdzenia rozpoznania i wdrożenia leczenia.



* Preferowany pomiar *hs-cTn* ze względu na wyższą czułość

Ryc. 8.1. Definicja ostrego zespołu wieńcowego (OZW)

EKG – elektrokardiogram, LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, cTn – sercowa troponina, UAP – niestabilna dławica piersiowa, TIMI – *thrombolysis in acute myocardial infarction* – skala ryzyka u chorych z OZW, GRACE – *Global Registry of Acute Coronary Events* – międzynarodowy rejestr pacjentów z OZW

Wykonanie 12-odprowadzeniowego zapisu EKG w okresie przedszpitalnym umożliwia specjalistyczną ocenę w ośrodku przyjmującym zgłoszenie i przyspiesza decyzje terapeutyczne po dotarciu do szpitala. W wielu badaniach wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG w okresie przedszpitalnym skracało czas od momentu przybycia do szpitala do rozpoczęcia terapii reperfuzyjnej o 10–60 min, co przekładało się na krótszy czas do uzyskania reperfuzji i poprawę przeżycia, zarówno u pacjentów poddawanych PCI, jak i otrzymujących fibrynolizę^{11–19}.

Przeszkolony personel systemu ratownictwa medycznego (lekarze medycyny ratunkowej, ratownicy lub pielęgniarki) potrafią rozpoznać STEMI, zdefiniowane jako obecność uniesienia odcinka ST o $\geq 0,1$ mV w co najmniej dwóch sąsiednich odprądzeniach kończynowych lub $> 0,2$ mV w dwóch sąsiednich odprądzeniach przedsercowych u kobiet, $> 0,2$ mV u mężczyzn > 40 r.ż. i $> 0,25$ mV u mężczyzn < 40 r.ż., a w pozostałych odprądzeniach $> 0,1$ mV z wysoką czułością i swoistością oraz z porównywalną do warun-

ków szpitalnych dokładnością diagnostyczną^{20,21}. W związku z tym rozsądne jest, aby ratownicy medyczni i pielęgniarki byli przeszkoleni w rozpoznawaniu STEMI bez konieczności bezpośredniej konsultacji lekarskiej, pod warunkiem zapewnienia równoczesnej ścisłej kontroli jakości.

W sytuacji kiedy interpretacja zapisu EKG wykonanego w okresie przedszpitalnym nie jest możliwa na miejscu zdarzenia, rozsądne jest stosowanie komputerowej analizy^{22,23} lub teletransmisji EKG^{14,22–29}. Wykonanie EKG i teletransmisja zapisu umożliwiającego diagnozę do szpitala zwykle zajmuje mniej niż 5 min. Komputerowa analiza zapisu EKG u pacjentów z podejrzeniem OZW może zwiększać swoistość rozpoznania STEMI, zwłaszcza w przypadku lekarzy niedoświadczonych w ocenie EKG. Korzyści z interpretacji komputerowej zależą jednak od dokładności tej analizy, a nieprawidłowa interpretacja może wprowadzić w błąd osoby niedoświadczone w ocenie EKG. Dlatego komputerowa analiza zapisu EKG nie powinna zastąpić, a jedynie może pomóc w interpretacji wykonywanej przez doświadczonego klinicystę.

Biomarkery, zasady wczesnego wypisu oraz protokoły obserwacji pacjentów z bólem w klatce piersiowej

Przy braku uniesienia odcinka ST w zapisie EKG dodani wywiad chorobowy i podwyższony poziom biomarkerów sercowych (troponin, CK i CK-MB) jest charakterystyczny dla zawału bez uniesienia odcinka ST i odróżnia NSTEMI odpowiednio od STEMI i niestabilnej dławicy piersiowej. Oznaczenie specyficznej dla serca troponiny jest rutynowo stosowane z powodu jej wyższej czułości i swoistości. Podwyższony poziom troponin jest szczególnie przydatny dla identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zdarzeń niepożądanych^{30,31}.

Aby optymalnie wykorzystać oznaczenia biomarkerów, klinicyści powinni być zaznajomieni z czułością, precyzją oznaczenia i wartością norm w lokalnym laboratorium, a także z kinetyką ich uwalniania i usuwania z krwi. Opracowano wysokoczułe (ultraczułe) testy wykrywające troponiny sercowe. Pozwalają one zwiększyć czułość oraz przyspieszyć rozpoznanie zawału u pacjentów z objawami sugerującymi obecność niedokrwienia serca³².

Oznaczenie biomarkerów sercowych powinno być nieodłączną częścią wstępnej oceny wszystkich pacjentów przyjmowanych do SOR z objawami niedokrwienia serca. Jednakże opóźnienie w uwalnianiu biomarkerów z uszkodzonego miokardium nie pozwala na potwierdzenie zawału w przeciągu pierwszych godzin od początku dolegliwości. U pacjentów zgłaszających się do 6 godzin od początku dolegliwości, u których początkowe oznaczenie troponin sercowych było ujemne, powinno się ponownie wykonać oznaczenie biomarkerów po 2–3 godzinach do 6 godzin później w przypadku hs-cTn (lub do 12 godzin dla testu o zwykłej czułości). U większości chorych podejrzewanych wstępnie o OZW ostatecznie OZW nie potwierdza się, ale właściwa identyfikacja pacjentów z OZW pozostaje wyzwaniem. W ostatnio opublikowanej pracy częstość pacjentów, u których błędnie nie rozpoznano OZW w warunkach SOR, wyniosła do 3,5%, z dużą, związaną z tym faktem, chorobowością i śmiertelnością^{33–35}.

Po wprowadzeniu testów wysokoczułych (hs-) przetestowano wiele szybkich schematów decyzyjnych opartych o oznaczenie hs-cTn, które doprowadziły do powstania wielu algorytmów diagnostycznych stosowanych w SOR, wykorzystujących EKG, oznaczenie troponin oraz skalę ryzyka TIMI (*Trombolysis in Myocardial Infarction*). Wyniki pochodzące z dużych, wielośrodkowych badań obserwacyjnych wskazują na doskonałą trafność diagnostyczną 2-godzinnego protokołu wykluczającego, w którym użyto wartości hs-cTn połączonych z danymi klinicznymi, jak również 1-godzinnego protokołu potwierdzającego lub wykluczającego, wyłącznie opartego na oznaczeniu hs-cTn^{36–39}.

Nie zaleca się użycia wysokoczułej troponiny sercowej, jako jedyne go testu wykonywanego w 0 i 2 godzinie do wykluczenia OZW, który został tu zdefiniowany jako ryzyko wystąpienia ciężkich sercowych zdarzeń niepożądanych (*major adverse cardiac events* – MACE) <1% w ciągu 30 dni⁴⁰. Jednakże ujemny wynik hs-cTn w 0 i 2 godzinie, włącznie z niskim klinicznym ryzykiem OZW (w skali TIMI 0 lub 1 punkt), może być użyty do wykluczenia OZW. Podobnie

dwa negatywne oznaczenia cTnI lub cTnT w chwili przyjęcia oraz po 3–6 godzinach, połączone z bardzo niskim klinicznym ryzykiem OZW (0 punktów w skali Vancouver lub 0 punktów w skali North American CP u chorych <50 r.ż.), pozwalają na wykluczenie OZW.

Nie ma dowodów uzasadniających użycie oznaczenia troponiny testem przyłóżkowym jako jedyne go testu do wykluczenia OZW w warunkach przedszpitalnych u chorych z podejrzeniem niedokrwienia³². W SOR testy przyłóżkowe mogą jednak pomóc w skróceniu czasu do rozpoczęcia leczenia i czasu pobytu w oddziale⁴¹. Dopóki nie zostaną przeprowadzone dalsze randomizowane badania kliniczne, inne testy serologiczne nie powinny być stosowane jako podstawowe narzędzie diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem OZW^{42–44}.

Skale oceny ryzyka oraz kliniczne algorytmy predykcyjne, uwzględniające wywiad, badanie kliniczne, EKG i oznaczenie troponin sercowych zostały opracowane, aby pomóc zidentyfikować pacjentów z OZW, u których ryzyko zdarzeń niepożądanych jest najwyższe. Od skal tych wymaga się dokładnej kalibracji i odpowiedniej mocy predykcyjnej. Klinicyści winni wiedzieć, którzy pacjenci cechują się najwyższym ryzykiem i w związku z tym wymagają pilniejszego i bardziej agresywnego leczenia. Dodatkowo powinno być również znane całkowite ryzyko u danego chorego, aby móc poinformować go o możliwych zaletach i zagrożeniach związanych z różnymi opcjami terapeutycznymi i aby wspomóc dokonywanie racjonalnych decyzji, opartych na balansie korzyści i ryzyka. Najczęściej stosuje się skale GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) i TIMI (*Trombolysis in Myocardial Infarction*). W niedawno opublikowanej metaanalizie skale te okazały się jedynymi sprawdzonymi w różnych sytuacjach klinicznych narzędziami do oceny ryzyka, przy czym skala GRACE okazała się lepsza (z AUC około 0,85)⁴⁵.

Skala GRACE identyfikuje, z dużą swoistością i wartością predykcyjną ujemną, liczną grupę pacjentów niskiego ryzyka, którzy mogą być wcześniej wypisani z SOR do dalszej diagnostyki w warunkach ambulatoryjnych, jednakże jest skomplikowana w użyciu, co utrudnia jej stosowanie^{46,47}. W warunkach przedszpitalnych użycie skal, w których ocenia się parametry biologiczne (jak kreatyninę i troponinę), może być trudne. Może to tłumaczyć niskie zainteresowanie przedszpitalnymi aspektami opieki nad chorymi z non-STEMI OZW, pomimo jego powszechności i dominującej roli, jaką odgrywa to schorzenie w śmiertelności ogólnej u chorych z zawałem serca. Wymaga jednak dalszych badań, czy wdrożenie przedszpitalnych programów wczesnej oceny ryzyka, umożliwiające zastosowanie leczenia opartego na dowodach naukowych i zmniejszające opóźnienie w leczeniu inwazyjnym u chorych z non-STEMI OZW średniego do wysokiego ryzyka, pozwoliłoby na osiągnięcie lepszych wyników leczenia⁴⁸. Nowa wersja skali GRACE (GRACE 2.0) używa nieliniowej funkcji oceny ryzyka i wydaje się dokładniejsza od wersji oryginalnej. Została już przetestowana przez dłuższy okres czasu (po 1 roku i po 3 latach) i poprzez wyeliminowanie wartości kreatyniny oraz klasy Killipa umożliwia stratyfikację ryzyka w momencie pierwszego kontaktu, gdziekolwiek ma on miejsce⁴⁹.

U pacjentów z podejrzeniem OZW połączenie niecharakterystycznego wywiadu i badania fizykalnego z ujemnym wynikiem pierwszego zapisu EKG i oznaczenia biomarkerów nie pozwala wiarygodnie wykluczyć OZW. Dlatego konieczny jest okres poświęcony obserwacji, aby postawić właściwą diagnozę i zastosować odpowiednie leczenie.

Protokoły obserwacyjne pacjentów z bólem w klatce piersiowej to narzędzia służące do szybkiej oceny pacjentów z podejrzeniem OZW. Powinny one uwzględniać dane z wywiadu i badania fizykalnego, z następowym okresem obserwacji, w czasie którego dokonuje się seryjnych zapisów EKG i oznaczeń sercowych biomarkerów. Po wykluczeniu OZW dalsza ocena pacjenta powinna być uzupełniona wykonaniem albo badania anatomii tętnic wieńcowych, albo testów obciążeniowych prowokujących niedokrwienie. Protokoły te mogą być użyte do identyfikacji chorych wymagających hospitalizacji lub dalszej diagnostyki, równocześnie zapewniając bezpieczeństwo, skracając czas pobytu i redukując koszty⁵⁰.

Pacjentów przyjmowanych do SOR z podejrzeniem OZW, u których po wstępnej ocenie nie potwierdza się tej diagnozy, można umieszczać w oddziałach obserwacyjnych dla chorych z bólem w klatce piersiowej, gdzie można prowadzić bezpieczną i efektywną strategię dalszej obserwacji. Poznanie potencjalnej wartości diagnostycznej i terapeutycznej testów prowokacyjnych wykonywanych w tych oddziałach może okazać się kluczowe dla wykazania korzyści z wykonywania tych testów wg przyspieszonych protokołów diagnostycznych u chorych niskiego i pośredniego ryzyka z bólem w klatce piersiowej. Badania wieloosrodkowe są jednak potrzebne dla wykazania, czy oddziały do obserwacji chorych z bólem w klatce piersiowej pozwalają na efektywne wykonywanie testów prowokacyjnych⁵¹. Aktualnie można je zalecać jako sposób na skrócenie czasu pobytu chorego, zmniejszenie częstości przyjęć do szpitala oraz redukcję kosztów opieki zdrowotnej, a także poprawę trafności rozpoznania i jakości życia⁵². Nie ma natomiast bezpośrednich dowodów, że oddziały obserwacyjne lub protokoły dedykowane dla chorych z bólem w klatce piersiowej pozwalają zmniejszyć częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych, a zwłaszcza śmiertelność u chorych podejrzanych o OZW.

Badania obrazowe

Dalsza diagnostyka pacjentów podejrzanych o OZW, u których występuje prawidłowy zapis EKG oraz ujemne biomarkery sercowe, jest trudnym wyzwaniem. Nieinwazyjne techniki obrazowe (angio-CT tętnic wieńcowych⁵³, angio-MRI, badania perfuzji miokardium⁵⁴ i echokardiografia⁵⁵) były badane jako metody przesiewowe w tej populacji niskiego ryzyka, identyfikujące pacjentów, którzy mogą być wcześniej wypisani do domu^{31,56-58}. Dodatkową korzyścią jest możliwa identyfikacja innych chorób, które należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej, jak rozwarstwienie aorty, zatorowość płucna, zwężenie zastawki aorty, kardiomiopatia przerostowa, wysięk osierdziowy lub odma opłucnowa. Z tego powodu badanie echokardiograficzne winno być rutynowo dostępne i wykonywane u pacjentów z podejrzeniem OZW obserwowanych w SOR. Potrzebne są badania, które mogłyby ocenić znaczenie badania echokardiograficznego wykonywanego w opiece przedszpitalnej.

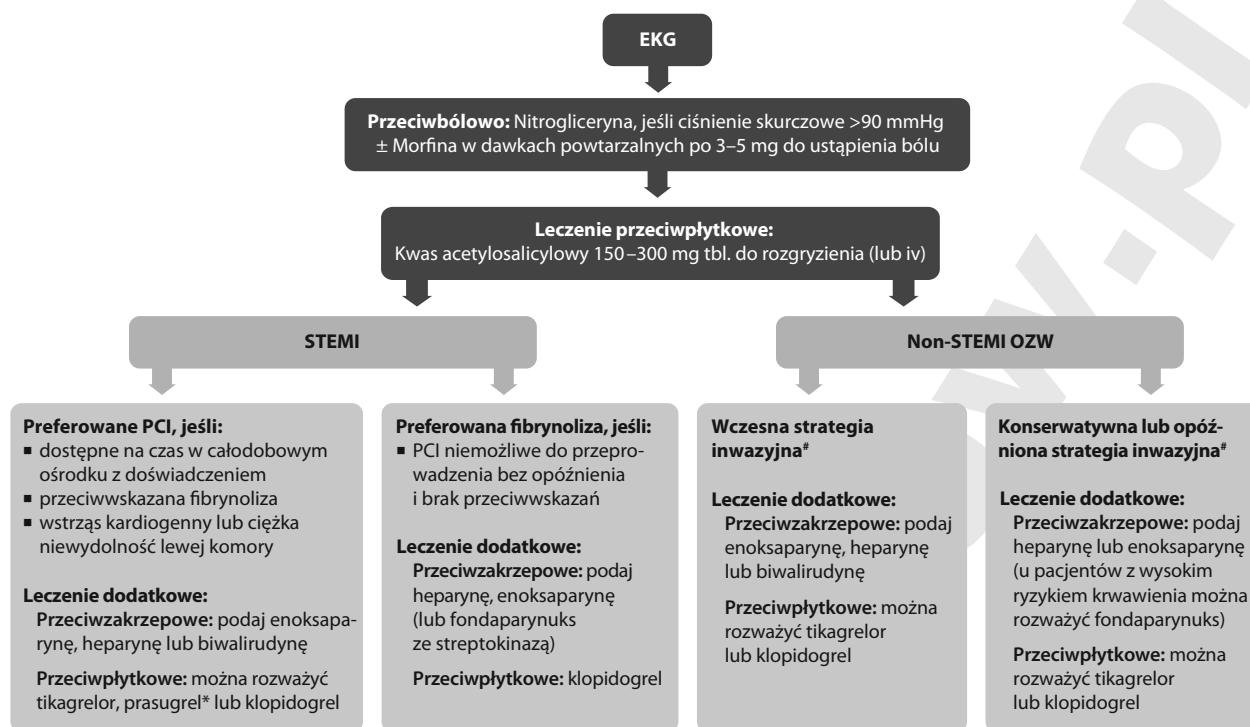
Chociaż brakuje dowodów z dużych randomizowanych badań, dotychczasowe dane wskazują, że wymienione wyżej metody obrazowe pozwalają na wczesne i dokładne rozpoznanie ze skróceniem czasu pobytu pacjenta i zmniejszeniem kosztów, bez towarzyszącego wzrostu ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowych. Należy wziąć jednak pod uwagę ryzyko narażenia na promieniowanie jonizujące oraz na kontrast radiologiczny w przypadku wykorzystania badania angio-CT tętnic wieńcowych (*Multidetector Computed Tomographic Angiography* – MDCTCA) i badań perfuzji miokardium.

MDCTCA zostało ostatnio zaproponowane w algorytmie diagnostycznym ostrego bólu w klatce piersiowej w warunkach SOR. W porównaniu do inwazyjnej koronarografii jest wystarczająco dokładne i pozwala na przeprowadzenie diagnostyki różnicowej, będąc metodą możliwą do wykonania i łatwą do praktycznego zastosowania w SOR^{53,59-63}. MDCTCA ma dużą moc predykcyjną do wykluczania choroby niedokrwiennej serca (*Coronary Artery Disease* – CAD) z obecnością istotnych przewężeń w tętnicach wieńcowych^{64,65}. Wczesne wykorzystanie MDCTCA u chorych przyjmowanych do SOR z bólem w klatce piersiowej z niskim lub umiarkowanym ryzykiem OZW pozwala na szybką identyfikację chorych szczególnie niskiego ryzyka (<1% ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowych w ciągu 30 dni) i umożliwia bezpieczny i szybki wypis do domu. Wykazano, że MDCTCA znajduje uzasadnienie ekonomiczne, gdyż zapobiega niepotrzebnym przyjęciom do szpitala i skraca czas pobytu⁶⁶⁻⁶⁸. Równocześnie u znacznej części pacjentów z niskiego ryzyka OZW, MDCTCA identyfikuje krytyczne zwężenia w tętnicach wieńcowych, co umożliwia dalsze ukierunkowane postępowanie diagnostyczne i lecznicze. W ostatnio opublikowanej metaanalizie wykazano, że MDCTCA ma wysoką czułość i swoistość oraz niską wartość wskaźnika wiarygodności wyniku ujemnego wynoszącą 0,06, a więc potwierdzono, że badanie jest skuteczną metodą do wykluczania OZW u pacjentów z bólem w klatce piersiowej niskiego i pośredniego ryzyka przyjmowanych do SOR⁶⁹. Podnoszone są jednak zastrzeżenia związane z opisywaną strategią diagnostyczną, które wynikają z braku możliwości oceny obecności niedokrwienia, a jedynie oceny anatomicznej, z jednoczesnym ryzykiem wystąpienia nowotworów związanych z ekspozycją na promieniowanie jonizujące oraz potencjalnym nadużywaniem tego badania.

Leczenie ostrego zespołów wieńcowych

Nitraty

Trójazotan glicerolu (nitrogliceryna) jest skutecznym lekiem stosowanym do uśmierzania bólu niedokrwiennego i ma korzystny hemodynamiczny profil działania, jak rozszerzanie żylnych naczyń pojemnościowych, rozkurczanie tętnic wieńcowych i, w mniejszym stopniu, tętnic obwodowych. Nitrogliceryna może być podana pacjentowi z utrzymującym się bólem wieńcowym, pod warunkiem że skurczowe ciśnienie tętnicze (*Systolic Blood Pressure* – SBP) jest wyższe niż 90 mmHg (ryc. 8.2). Nitrogliceryna może być również zastosowana do leczenia ostrego zastoju w krążeniu



* Prasugrel zwiększa częstość krwawienia śródczaszkowego u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie, u pacjentów >75 lat oraz o masie ciała <60 kg
zgodnie ze stratyfikacją ryzyka

Ryc. 8.2. Algorytm leczenia ostrych zespołów wieńcowych

EKG – elektrokardiogram, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, Non-STEMI OZW – OZW bez uniesienia odcinka ST, PCI – przeszczepna angioplastyka wieńcowa

płucnym. Nie powinno się podawać nitrogliceryny u pacjentów z niedociśnieniem (jeżeli SBP jest <90 mmHg), zwłaszcza z towarzyszącą bradykardią oraz u chorych z zawałem ściany dolnej i podejrzeniem zawału prawej komory. W takich przypadkach użycie nitratów może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego i rzutu serca. Nie należy stosować nitratów u chorych leczonych w przeciągu ostatnich 48 godzin inhibitorami 5'-fosfodiesterazy^{5,9,70,71}.

Nitroglicerynę podaje się w dawce 0,4 mg podjęzykowo co 5 min, łącznie do 3 dawek, o ile SBP na to pozwala. Wlew dożylny rozpoczyna się od dawki 10 µg/min przy utrzymującym się bólu lub obrzęku płuc, zwiększając następnie dawkę pod kontrolą ciśnienia tętniczego.

Leczenie przeciwbólowe

Lekiem przeciwbólowym z wyboru u pacjentów, u których ból utrzymuje się pomimo podania nitrogliceryny, jest morfina, która również posiada działanie uspokajające, dlatego zwykle niepotrzebne są inne leki sedujące. Dodatkowo u chorych z obrzękiem płuc morfina może być korzystna z powodu działania rozszerzającego na żyłne naczynia pojemnościowe. Początkowa dawka wynosi 3–5 mg dożylnie, następne dawki powtarza się co kilka minut aż do uśmierzzenia bólu. Należy zachować ostrożność w przypadku zaburzeń świadomości i senności chorego, niedociśnienia, bradykardii lub nadwrażliwości na lek^{5,9,71}. Powinno unikać się podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w celu leczenia bólu z powodu ich prozakrzepowego działania⁷².

Tlen

Narastają wątpliwości dotyczące stosowania suplementacji tlenu u chorych z zatrzymaniem krążenia, po uzyskaniu ROSC i u chorych z OZW. Pacjenci z bólem w klatce piersiowej i podejrzeniem OZW nie wymagają suplementacji tlenu, jeżeli nie stwierdza się objawów hipoksji, duszności lub niewydolności serca. Jest coraz więcej dowodów na to, że hiperoksja może być szkodliwa u pacjentów z niepowikłanym zawałem serca⁷³⁻⁷⁶.

W przypadku OZW powikłanym zatrzymaniem krążenia hipoksemia rozwija się gwałtownie. Niedokrwiennie uszkodzenie mózgu jest głównym czynnikiem decydującym o późniejszym rokowaniu neurologicznym. Dlatego w trakcie resuscytacji odpowiednie dostarczanie tlenu jest kluczowe. Po powrocie spontanicznego krążenia (ROSC) należy unikać zarówno hipoksji, jak i hiperoksji (patrz rozdział poświęcony opiece poresusycyjnej)⁷⁷. Należy zastosować tlen w stężeniu 100% dopóki wiarygodny pomiar saturacji krwi tlenem nie będzie możliwy. Wówczas należy tak miarczkować stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, aby saturacja tętnicza wynosiła 94–98% lub, w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, 88–92%^{5,71}.

Leczenie przyczynowe ostrych zespołów wieńcowych

Leki przeciwplatetkowe

Aktywacja i agregacja płytek krwi, która następuje wskutek pęknięcia blaszki miażdżycowej, odgrywa kluczową rolę

w patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych, dlatego leczenie przeciwplatek stanowi oś leczenia OZW, zarówno z uniesieniem, jak bez uniesienia odcinka ST, niezależnie od tego, czy wykonano rewaskularyzację i czy uzyskano reperfuzję.

Kwas acetylosalicylowy (ASA)

Duże randomizowane badania kliniczne wykazały, że ASA w dawce 75–325 mg obniża śmiertelność u chorych hospitalizowanych z powodu OZW niezależnie od zastosowanej metody rewaskularyzacji i uzyskania reperfuzji. Kilka badań wskazywało na redukcję śmiertelności, kiedy ASA było podane wcześniej⁷⁸⁻⁸⁰. Dlatego u każdego chorego z podejrzeniem OZW należy podać jak najszybciej nasycającą doustną dawkę aspiryny (150–300 mg w postaci niepowlekaney) lub dożylny ekwiwalent (150 mg), z wyłączeniem pacjentów z prawdziwą alergią na ASA lub z aktywnym krwawieniem. ASA może być podany w chwili pierwszego kontaktu z chorym przez osobę zawodowo związaną z ochroną zdrowia bądź przez świadka obecnego na miejscu zdarzenia lub też na zlecenie dyspozytora medycznego – w zależności od lokalnych protokołów.

Antagoniści receptora dla ADP

Blokowanie aktywacji receptora dla ADP na powierzchni płytek przez tienopirydyny – klopidogrel i prasugrel (nieodwracalnie) oraz pochodne cyklo-pentylo-triazolo-pirymidyny, jak ticagrelor (odwracalnie) prowadzi do dalszego hamowania agregacji płytek krwi, obok działania wywieranego przez ASA. W przeciwieństwie do klopidogrelu działanie prasugrelu i ticagreloru jest w dużym stopniu niezależne od warunkowanych genetycznie różnic osobniczych w metabolizmie i aktywacji leku. Z tego powodu prasugrel i ticagrelor (odwracalnie) wywołują bardziej przewidywalne, silniejsze i szybsze zahamowanie agregacji płytek krwi.

Duże randomizowane badanie porównujące klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg i podtrzymującej 75 mg na dobę, z prasugrelem (w dawce nasycającej 60 mg i podtrzymującej 10 mg na dobę) u chorych z OZW poddawanych PCI (dodatkowe uwagi zamieszczono w rozdziale poświęconym NSTEMI), wykazało wyższość prasugrelu w redukcji ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), jednakże kosztem zwiększonej częstości krwawień. Ryzyko krwawienia było szczególnie wysokie u chorych ważących mniej niż 60 kg oraz w starszym wieku (>75 lat)⁸¹. Istotnie zwiększone ryzyko krwotoku śródczaszkowego zaobserwowano w grupie prasugrelu u chorych, którzy przeżyli udar mózgu i/lub przejściowe niedokrwienia mózgu (TIA). W innym badaniu ticagrelor (w dawce początkowej 180 mg i dziennej dawce podtrzymującej 2×90 mg) okazał się lepszy od klopidogrelu (w dawce początkowej 300–600 mg i dziennej dawce podtrzymującej 75 mg) w odniesieniu do śmiertelności ogólnej oraz łącznej częstości MACE w całej populacji chorych z OZW, choć również kosztem zwiększenia ryzyka krwawienia⁸².

Antagoniści receptora ADP u chorych z non-STEMI OZW

Klopidogrel

Klopidogrel, dołączony do ASA i heparyny, poprawia rokowanie chorych z wysokiego ryzyka non-STEMI OZW⁸³. W przypadku wyboru leczenia zachowawczego na-

leży podać dawkę nasycającą 300 mg. U chorych kierowanych do PCI preferuje się początkową dawkę 600 mg. Brakuje dużych badań porównujących wczesne podanie klopidogrelu z podaniem okołozabiegowym, zarówno dla dawki nasycającej 300 mg, jak i 600 mg.

Prasugrel

Prasugrel (w dawce nasycającej 60 mg) może być podany u chorych z wysokiego ryzyka non-STEMI OZW planowanych do interwencji wieńcowej, po wykonaniu angiografii, pod warunkiem sprzyjającej wykonaniu PCI anatomii naczyń wieńcowych. Przeciwwskazania obejmują wywiad w kierunku udaru lub TIA, a u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia (ważących mniej niż 60 kg oraz starszych niż 75 lat) należy uwzględnić bilans ryzyka i korzyści. Badanie z randomizacją, oceniające podanie prasugrelu przed angiografią do podania po wykonaniu angiografii u chorych z non-STEMI OZW pokazało, że wcześniejsze leczenie jest związane z wyższym ryzykiem poważnego krwawienia, bez wpływu na redukcję zdarzeń niedokrwienych i dlatego u chorych z non-STEMI OZW należy wstrzymać się z rozpoczęciem terapii prasugrelem aż do czasu, kiedy poznana zostanie anatomia tętnic wieńcowych⁸⁴.

Ticagrelor

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC⁶, ticagrelor (w dawce nasycającej 180 mg) powinien być zastosowany włącznie z ASA u wszystkich pacjentów z umiarkowanego do dużego ryzyka OZW bez uniesienia odcinka ST, niezależnie od wybranej strategii leczenia (inwazyjna lub nieinwazyjna). U chorych z non-STEMI OZW leczonych zachowawczo ticagrelor lub klopidogrel należy podać jak najszybciej po potwierdzeniu rozpoznania. Nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować wczesne lub dopiero okołozabiegowe podanie tych leków u chorych kierowanych do PCI.

Antagoniści receptora ADP u chorych ze STEMI

Klopidogrel

W dwóch małych badaniach porównujących przedszpitalne podanie klopidogrelu z wewnątrzszpitalnym wykazano bezpieczeństwo takiej strategii, bez wyraźnych korzyści^{85,86}. Jednakże metaanaliza badań porównujących podanie klopidogrelu przed wykonaniem PCI (ale nie na etapie przedszpitalnym) do podania po wykonaniu PCI u chorych ze STEMI, pokazała istotną redukcję śmiertelności i częstości zawałów, bez zwiększonego ryzyka krwawień na korzyść wczesnego podania leku⁸⁷. Chociaż nie ma dużego badania oceniającego zastosowanie klopidogrelu przed PCI u chorych ze STEMI kierowanych do PCI, jest bardzo prawdopodobne, że takie postępowanie jest korzystne. W związku z faktem, że blokowanie płytek jest skuteczniejsze przy wyższej dawce, u chorych ze STEMI kierowanych do PCI należy rozważyć jak najszybsze podanie dawki nasycającej klopidogrelu 600 mg.

Dwa duże badania randomizowane porównały podanie klopidogrelu w stosunku do placebo u chorych ze STEMI leczonych zachowawczo lub fibrynolitycznie⁸⁸⁻⁹⁰. Do jednego

z tych badań włączano chorych ze STEMI do 75. roku życia, leczonych fibrynolitycznie, u których zastosowano ASA, heparynę oraz dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu lub placebo⁸⁸. Leczenie kłopidogrelom było związane z rzadszym występowaniem niedrożnego naczynia dożawałowego podczas koronarografii i mniejszym ryzykiem ponownego zawału, bez istotnego wzrostu ryzyka krwawienia. W innym badaniu, do którego rekrutowano chorych ze STEMI, bez limitu wieku i planowanych do leczenia zachowawczego lub fibrynolitycznego, kłopidogrel, w dawce 75 mg na dobę (bez dawki nasycającej) w porównaniu do placebo, zmniejszył ryzyko zgonu oraz łącznie ryzyko zgonu i udaru mózgu⁸⁹. Dlatego u pacjentów ze STEMI leczonych fibrynolitycznie należy dołączyć kłopidogrel (w dawce nasycającej 300 mg *per os*, a następnie 75 mg raz na dobę u chorych do 75. roku życia, u starszych bez dawki nasycającej) do ASA i leku przeciwkrzepliwego.

Prasugrel

Prasugrel może być zastosowany, obok ASA i leku przeciwkrzepliwego, u chorych ze STEMI kierowanych do PCI, w dawce nasycającej 60 mg podanej do 24 godzin przed, w trakcie lub nawet po PCI⁹¹. Powinno się wziąć pod uwagę przeciwwskazania (przebyty udar lub TIA) oraz bilans ryzyka i korzyści u chorych z wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych (<60 kg lub >75. r.ż.). Nie ma danych dotyczących leczenia prasugrelem na etapie przedszpitalnym lub danych dotyczących zastosowania prasugrelu u chorych leczonych fibrynolitycznie.

Ticagrelor

Ticagrelor może być podany w postaci bolusa 180 mg u chorych ze STEMI kierowanych do PCI. Korzyści z podania ticagreloru na etapie przedszpitalnym (dawka nasycająca 180 mg) w stosunku do podania w pracowni hemodynamiki były ocenione w badaniu randomizowanym obejmującym 1862 chorych ze STEMI do 6 godzin od początku dolegliwości i kierowanych do pierwotnej PCI. Badanie nie wykazało różnic pomiędzy grupami pod względem ocenianego angiograficznie przepływu w tętnicach wieńcowych lub częstości rezolucji uniesienia odcinka ST w EKG (pierwotny punkt końcowy) lub pozostałych klinicznych punktów końcowych. Badanie pokazało jednak, że podanie przedszpitalne ticagreloru było związane z redukcją częstości ostrej zakrzepicy w stencie (OR 0,19, 95% CI 0,04–0,86) bez towarzyszącego wzrostu ryzyka krwawienia⁹². Jednakże, ten punkt końcowy nie był wcześniej zaplanowany, dlatego uzyskane wyniki należy jedynie traktować, jako spekulatywne i wymagające dalszych badań. Nie ma danych dotyczących leczenia ticagrelorem u chorych otrzymujących fibrynolizę.

Względne korzyści z rutynowego, przedszpitalnego podania antagonisty receptora dla ADP u chorych ze STEMI kierowanych do PCI mogą być niewielkie i niwelowane przez związane z tym ryzyko, dlatego konieczne są dalsze i większe badania randomizowane, oceniające klinicznie istotne punkty końcowe. Mimo to można rozważyć użycie antagonistów receptora dla ADP u pacjentów transportowanych do pracowni hemodynamiki, po uważnej, indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka.

Inhibitory płytkowego receptora GpIIB/IIIa

Pobudzenie glikoproteiny GpIIB/IIIa jest końcowym etapem szlaku aktywacji płytek. Eptifibatyd i tirofiban to odwracalne inhibitory GpIIB/IIIa, zaś abciximab powoduje nieodwracalne zahamowanie tego receptora. Większość badań przeprowadzonych przed wprowadzeniem stentów wykazała korzyści z podawania tych leków⁹³. Rezultaty nowszych badań przeważnie pokazały wpływ neutralny lub negatywny⁹⁴, z wyjątkiem badania ON-TIME-2, gdzie porównano przedszpitalne, rutynowe użycie tirofibanu z wewnątrzszpitalnym, warunkowym użyciem w przypadku wykonania PCI. Badanie to wykazało redukcję zakrzepowych powikłań w grupie rutynowej blokady receptora GpIIB/IIIa, bez zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych⁹⁵. Podobnie niedawno przeprowadzona metaanaliza, uwzględniająca wyniki 7 badań randomizowanych, obejmujących łącznie 722 chorych, gdzie porównano wczesne podanie abciximabu z późnym u pacjentów ze STEMI poddawanych pierwotnej PCI, pokazała korzyści w grupie wczesnego podania leku pod względem drożności naczynia dożawałowego, co przełożyło się na redukcję śmiertelności⁹⁶. Jednakże we wszystkich tych badaniach, zarówno pozytywnych, neutralnych, jak i negatywnych, w grupie pacjentów leczonych blokerami GpIIB/IIIa obserwowano więcej krwawień. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać wczesną, rutynową podaż blokerów receptora GpIIB/IIIa u wszystkich pacjentów ze STEMI lub NSTEMI. Nie zaleca się podawania blokerów GpIIB/IIIa, zanim anatomia tętnic wieńcowych nie zostanie poznana. U pacjentów z wysokiego ryzyka OZW bez uniesienia odcinka ST wewnątrzszpitalne wstępne leczenie tirofibanem lub eptifibatydem może być uzasadnione, lecz abciximab należy podawać wyłącznie u chorych poddawanych PCI.

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia przy łącznej podaży inhibitorów GpIIB/IIIa z heparynami, należy rozważyć alternatywne schematy leczenia obejmujące podanie antagonistów receptora dla ADP⁹⁷.

Leki przeciwkrzepliwie (inhibitory trombiny)

Heparyna niefrakcjonowana (UFH) jest pośrednim inhibitorem trombiny i, w połączeniu z ASA, jest stosowana jako uzupełnienie leczenia fibrynolitycznego lub PPCI, stanowiąc ważny element leczenia non-STEMI OZW i STEMI. Ograniczeniem UFH jest nieprzewidywalny efekt przeciwkrzepliwym u poszczególnych pacjentów, konieczność podawania dożylnego i monitorowania APTT. Ponadto heparyna może wywoływać trombocytopenię. Od publikacji Wytycznych 2010 ERC przeprowadzono kilka randomizowanych badań oceniających alternatywne do heparyny inhibitory trombiny stosowane u chorych z OZW⁹⁸⁻¹⁰⁰. Cechują się one bardziej swoistym działaniem na czynnik Xa (heparyna drobnocząsteczkowa – HDCz i fondaparinux) lub są bezpośrednimi inhibitorami trombiny (biwalirudyna). Przy stosowaniu tych nowych leków antytrombinowych monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego nie jest konieczne, a ryzyko trombocytopenii jest mniejsze. Nie ma badań porównujących wczesne przedszpitalne do późnego szpitalnego podania inhibitorów trombiny innych niż UFH. Riwaroksaban, apixaban oraz inne doustne, bezpośrednie inhibitory trombiny mogą mieć zastosowanie

po ustabilizowaniu stanu w wybranych grupach pacjentów, ale nie na etapie początkowego leczenia OZW¹⁰¹.

Inhibitory trombiny u chorych z non-STEMI OZW

Pozajelitowa antykoagulacja, w połączeniu z leczeniem przeciwpłytkowym, jest zalecana w momencie wstępnego rozpoznania, ponieważ zmniejsza częstość występowania ciężkich sercowych zdarzeń niepożądanych (MACE) u pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST. Pomimo że istnieją racjonalne podstawy do wczesnego leczenia w celu redukcji częstości MACE, nie ma naukowych dowodów na wyższość przedszpitalnego podania tych leków w stosunku do podania w szpitalu.

W porównaniu do UFH (70–100 j/kg iv) enoksaparyna (30 mg iv bolus, a następnie 1 mg/kg co 12 godzin sc) redukuje częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego śmiertelność, częstość zawałów serca lub konieczność pilnej rewaskularyzacji, jeżeli poda się ją w ciągu pierwszych 24–36 godzin od początku objawów u chorych z non-STEMI OZW^{102,103}. Mimo że enoksaparyna powoduje więcej małych krwawień w porównaniu z UFH, nie obserwowano zwiększenia częstości ciężkich krwawień. U chorych leczonych UFH należy rozważyć podanie dodatkowych bolusów UFH w zależności od wyniku ACT.

Wystąpienie krwawienia pogarsza rokowanie u chorych z OZW¹⁰⁴. Fondaparinux (2,5 mg sc na dobę) lub biwalirudyna (0,1 mg/kg iv z następnym wlewem 0,25 mg/kg) powodują mniej krwawień niż UFH^{105–107}. Fondaparinux jest zalecany jako lek mający najlepszy stosunek korzyści i bezpieczeństwa niezależnie od wybranej strategii leczenia. W związku z zaobserwowanym ryzykiem powstawania skrzeplin na cewniku w trakcie PCI wymagane jest jednak podanie dodatkowego bolusa UFH podczas zabiegu¹⁰⁵.

W przypadku gdy fondaparinux jest niedostępny, zalecane jest podanie enoksaparyny lub UFH. W badaniach przeprowadzonych u chorych z non-STEMI OZW, UFH, fondaparinux, enoksaparyna i biwalirudyna były podawane dopiero po przyjęciu do szpitala, dlatego należy zachować ostrożność w ekstrapolacji wyników tych badań na okres przedszpitalny lub w warunkach SOR.

Ze względu na najniższą częstość krwawień preferowanym lekiem przeciwkrzepliwym może być fondaparinux. U chorych z upośledzoną funkcją nerek istnieje ryzyko akumulacji fondaparinuxu i enoksaparyny, dlatego należy odpowiednio zmniejszyć dawki leków. U pacjentów, u których planuje się leczenie interwencyjne, rozsądną alternatywą dla UFH może być biwalirudyna lub enoksaparyna. Ryzyko krwawienia może być zwiększone w przypadku zamiany UFH na enoksaparynę i odwrotnie¹⁰⁸. Po wykonaniu PCI należy rozważyć odstawienie leków przeciwkrzepliwych, chyba że istnieją inne wskazania do ich podawania.

Inhibitory trombiny u chorych ze STEMI

Inhibitory trombiny u chorych leczonych fibrynolitycznie

Enoksaparyna i UFH

Podanie UFH jest właściwe u pacjentów ze STEMI poddawanych przedszpitalnej fibrynolizie. Kilka badań ran-

domizowanych u pacjentów ze STEMI leczonych fibrynolitycznie pokazało jednak, że zastosowanie enoksaparyny zamiast UFH prowadzi do lepszych wyników leczenia (niezależnie od rodzaju zastosowanego leku fibrynolitycznego), co było jednak obarczone nieznacznie zwiększonym ryzykiem krwawień u starszych pacjentów (≥ 75 . r.ż.) i u chorych z niską masą ciała (masa ciała < 60 kg)¹⁰⁹. Zmniejszona dawka enoksaparyny u starszych pacjentów oraz u tych z niską masą ciała pozwalała zachować skuteczność leczenia, z jednoczesnym zmniejszeniem krwawień¹¹⁰.

Dawkowanie enoksaparyny: u pacjentów < 75 . r.ż. należy podać początkowy bolus 30 mg iv, a następnie 1 mg/kg sc co 12 godzin (pierwsza dawka wkrótce po podaniu dożylnego bolusa). U pacjentów ≥ 75 . r.ż. podaje się 0,75 mg/kg sc co 12 godzin bez początkowego bolusa dożylnego. Chorych z upośledzoną funkcją nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) można leczyć enoksaparyną w dawce 1 mg/kg sc jeden raz dziennie lub UFH. Nie ma wystarczających danych, aby zalecać inne preparaty HDCz.

Fondaparinux

Kilka badań nad fondaparinuxem zastosowanym u chorych ze STEMI poddawanych fibrynolizie pokazało bądź wyższość, bądź równoważne do heparyny działanie tego leku¹⁰⁵. Podanie fondaparinuxu (w dawce początkowej 2,5 mg sc, następnie 2,5 mg sc raz dziennie) można rozważyć, zwłaszcza w połączeniu z nieswoistymi dla fibryny lekami fibrynolitycznymi (takimi jak streptokinaza), u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy poniżej 3 mg/dL (250 μ mol/L). W przypadku planowanej PPCI preferowane są UFH lub enoksaparyna.

Biwalirudyna

Nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować biwalirudynę zamiast UFH lub enoksaparyny u chorych ze STEMI poddawanych fibrynolizie. Ponieważ zamiana jednego leku przeciwkrzepliwego na inny może zwiększać ryzyko krwawienia, lek podany początkowo powinien być kontynuowany, z wyjątkiem fondaparinuxu, gdzie dodatkowy bolus UFH jest konieczny w trakcie procedury inwazyjnej¹⁰⁸.

Inhibitory trombiny u chorych ze STEMI leczonych pierwotną PCI (PPCI)

Wstrzyknięcie antykoagulantu dożylnie musi mieć miejsce w trakcie PPCI u chorych ze STEMI. Po opublikowaniu Wytycznych 2010 ERC ukazały się badania nad zastosowaniem różnych leków przeciwkrzepliwych już na etapie przedszpitalnym u pacjentów ze STEMI kierowanych do PPCI^{98,99,111}. Z wyjątkiem UFH brakuje badań porównujących korzyści z przedszpitalnego podania tego samego antykoagulantu w stosunku do podania go po przyjęciu do szpitala, a więc oceniających potencjalną rolę wczesnego rozpoczęcia terapii. Dlatego zalecenia dotyczące leczenia przedszpitalnego muszą bazować na ekstrapolacji wyników z badań przeprowadzonych na etapie szpitalnym, bez swoistych dowodów na zalety związane z wcześniejszym rozpoczęciem leczenia, dopóki nie przeprowadzone zostaną takie badania.

UFH

W jednym z badań obserwacyjnych, przedszpitalne podanie UFH w dawce >5000 IU razem z ASA 500 mg było związane z istotnie większą częstością uzyskania przepływu TIMI 2 i TIMI 3 w tętnicy dozwalowej w wyjściowych angiogramach¹¹². Jednakże nie obserwowano przy tym zmniejszenia wielkości strefy zawału lub redukcji 30-dniowej śmiertelności.

Enoksaparyna

W jednym dużym badaniu randomizowanym enoksaparyna została porównana do UFH u chorych ze STEMI poddawanych PPCI. W 71% przypadków antykoagulant został podany w karetkę⁹⁹. Badanie nie wykazało różnic w częstości występowania pierwotnego punktu końcowego obejmującego zgon, niepowodzenie zabiegu lub duże krwawienie, choć zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania drugorzędnych złożonych punktów końcowych nadania, do których należał zgon, nawracające niedokrwienie i konieczność pilnej rewaskularyzacji. Kilka rejestrów i mniejszych badań również udokumentowało korzystne lub neutralne efekty enoksaparyny w porównaniu do UFH u chorych leczonych PPCI (większość pacjentów otrzymywała również tienopirydyny i/lub inhibitory GpIIb/IIIa)¹¹³. Dlatego też enoksaparyna wydaje się być bezpieczną i skuteczną alternatywą wobec UFH i może być preferowana w miejsce UFH również na etapie przedszpitalnym. Nie ma wystarczających dowodów pozwalających zalecać inne HDCz w zastępstwie enoksaparyny u chorych ze STEMI poddawanych PPCI. Zamiana UFH na enoksaparynę i odwrotnie niesie ze sobą zwiększone ryzyko krwawienia i dlatego należy tego unikać¹⁰⁸. Konieczna jest odpowiednia redukcja dawki enoksaparyny u chorych z upośledzeniem funkcji nerek.

Biwalirudyna

Dwa duże, randomizowane badania udokumentowały zmniejszenie ryzyka krwawienia oraz krótko- i długoterminowego ryzyka zgonu u chorych ze STEMI poddawanych PPCI leczonych biwalirudyną w porównaniu do chorych, u których zastosowano UFH włącznie z inhibitorem GpIIb/IIIa^{114,15}. Kilka innych badań i serii przypadków również wykazało przewagę lub równowagę biwalirudyny w stosunku do UFH, przy zmniejszonej częstości krwawień. Możliwość zastosowania i bezpieczeństwo leczenia biwalirudyną w warunkach przedszpitalnych, jak również redukcję ilości krwawień wykazano w badaniach nierandomizowanych, w których użyto historycznej grupy kontrolnej^{100,111}. W najnowszych badaniach porównujących biwalirudynę z UFH, w których rzadziej stosowano inhibitory GpIIb/IIIa lub zmodyfikowano leczenie przeciwplateletowe, różnice w częstości dużych krwawień pomiędzy grupami były bardzo niewielkie, podczas gdy wpływ na punkty końcowe związane z niedokrwieniem był neutralny lub nawet negatywny w grupie biwalirudyny^{116,117}. W innym badaniu oceniono przedszpitalne podanie biwalirudyny w porównaniu do UFH z opcjonalnym użyciem inhibitorów GpIIb/IIIa, które były zastosowane u 69% pacjentów. W grupie biwalirudyny obserwowano redukcję częstości krwawień, ale nie śmiertelności; zaś częstość zakrzepicy w stencie w przecią-

gu pierwszych 24 godzin po PCI była wyższa u pacjentów leczonych biwalirudyną, co potwierdziło się w innych badaniach^{98,118}. Biwalirudyna może być zatem traktowana jako alternatywa dla UFH u chorych ze STEMI poddawanych PPCI, biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia częstości krwawień, przy zwiększonej częstości zakrzepicy w stencie.

Fondaparinux

W porównaniu do UFH chorzy, którzy otrzymali fondaparinux i byli poddani PCI, mieli podobną częstość zdarzeń niedokrwiennych przy rzadszym występowaniu krwawień¹⁰⁵. Jednakże obserwowano tworzenie się skrzeplin na cewnikach w trakcie PCI, co wymagało podawania dodatkowych dawek UFH. Dlatego fondaparinux nie jest zalecany, jeżeli planuje się PPCI u chorego ze STEMI.

Wybór metody reperfuzji u chorych ze STEMI

Terapia reperfuzyjna u pacjentów ze STEMI doprowadziła do najistotniejszego postępu w leczeniu zawału serca w ciągu ostatnich 30 lat. U chorych ze STEMI do 12 godzin od początku dolegliwości leczenie reperfuzyjne należy zastosować jak najszybciej, wykorzystując najbardziej skuteczną z dostępnych metod¹¹⁹⁻¹²². Reperfuzję można uzyskać podając lek fibrynolityczny, wykonując PPCI lub też łącząc obie te metody. Skuteczność terapii reperfuzyjnej jest w znacznym stopniu zależna od czasu, który upłynął od początku dolegliwości do wdrożenia leczenia. Fibrynoliza jest najskuteczniejsza w ciągu pierwszych 2–3 godzin, zaś wyniki PPCI są mniej zależne od czasu, który upłynął od początku dolegliwości.

Fibrynoliza

Metaanaliza (*Randomized Controlled Trial* – 3 RCT), obejmująca 531 pacjentów, wykazała przewagę leczenia fibrynolitycznego na etapie przedszpitalnym w porównaniu do podania leku dopiero po przyjęciu do szpitala pod względem zwiększenia przeżywalności do wypisu ze szpitala, bez dodatkowego ryzyka dużego krwawienia lub krwawienia śródczaszkowego¹²³⁻¹²⁵. Skuteczne i bezpieczne leczenie fibrynolityczne na etapie przedszpitalnym wymaga odpowiedniej organizacji systemu opieki, aby właściwie rozpoznawać STEMI i możliwe powikłania w przebiegu zawału. Leczenie fibrynolityczne może być bezpiecznie stosowane przez przeszkolonych ratowników medycznych, pielęgniarki lub lekarzy, w ramach odpowiednich protokołów postępowania, po adekwatnym przeszkoleniu i pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego systemu kontroli jakości z fachowym nadzorem medycznym¹²⁶. Najlepiej jeżeli możliwa jest bezpośrednia konsultacja z doświadczonym lekarzem dyżurnym (lekarz medycyny ratunkowej lub kardiolog). Przewaga leczenia fibrynolitycznego na etapie przedszpitalnym jest szczególnie widoczna wówczas, gdy czas transportu do szpitala przekracza 30–60 minut RCT, które wykazały wyższą skuteczność fibrynolizy przedszpitalnej, były przeprowadzone w takich systemach ochrony zdrowia, gdzie średnia różnica pomiędzy czasem od rozpoznania do podania leku fibrynolitycznego w opiece przedszpitalnej w porównaniu do podania w szpitalu wyniosła 33–52 minut. Dodatkowo czas transportu do szpitala wynosił średnio 38–60 minut. Jeżeli skraca się czas

Tabela 8.1. Przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego

Przeciwwskazania bezwzględne
Wcześniejsze krwawienie śródczaszkowe lub udar mózgu o nieznaną przyczynę – niezależnie od czasu przebiecia
Udar niedokrwienny w ciągu poprzedzających 6 miesięcy
Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego lub nowotwór złośliwy
Niedawny poważny uraz/operacja/uraz głowy (w ciągu poprzedzających 3 tyg.)
Krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu poprzedzającego miesiąca
Rozpoznana skaza krwotoczna
Rozwarstwienie aorty
Przeciwwskazania względne
Incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego w ciągu poprzedzających 6 miesięcy
Doustne leczenie przeciwzakrzepowe
Ciąża oraz pierwszy tydzień po porodzie
Niepoddające się uciskowi nakłucie w ciągu poprzedzających 24 godzin (np. biopsja wątroby, nakłucie lędźwiowe)
Przedłużona lub urazowa resuscytacja
Nadciśnienie odporne na leczenie (ciśnienie skurczowe >180 mmHg)
Zaawansowana choroba wątroby
Infekcyjne zapalenie wsierdza
Czynna choroba wrzodowa

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

transportu, wówczas zanikają wszelkie spodziewane korzyści z wcześniejszego leczenia. Podsumowując, zastosowanie fibrynolizy na etapie przedszpitalnym u chorych ze STEMI lub z OZW z przypuszczalnie świeżym LBBB może być korzystne. Skuteczność leczenia jest najwyższa, gdy zastosuje się je wcześnie od początku objawów. Pacjenci z objawami OZW i uniesieniem odcinka ST w EKG (lub przypuszczalnie świeżym LBBB lub cechami zawału ściany tylnej), którzy trafiają bezpośrednio do SOR, powinni niezwłocznie otrzymać leczenie fibrynolityczne, jeżeli PCI nie może być wykonana w odpowiednich ramach czasowych.

Ryzyko leczenia fibrynolitycznego

Pracownicy ochrony zdrowia stosujący leczenie fibrynolityczne muszą znać przeciwwskazania (tab. 8.1) i potencjalne zagrożenia związane z tym leczeniem. Wyniki leczenia są najlepsze u chorych z rozległym zawałem (na co wskazuje obraz EKG). Korzyści z leczenia fibrynolitycznego w przypadku zawału ściany dolnej są mniejsze niż przy zawałe ściany przedniej. U starszych pacjentów występuje zwiększone ryzyko zgonu, ale odnoszą oni taką samą bezwzględną korzyść z leczenia, jak chorzy młodszy. Pacjenci powyżej 75. roku życia cechują się zwiększonym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego oraz mniejszą bezwzględną korzyścią z le-

czenia. Ryzyko krwotoku śródczaszkowego jest zwiększone również u chorych ze skurczowym ciśnieniem tętniczym powyżej 180 mmHg, co stanowi względne przeciwwskazanie do podania leku fibrynolitycznego. Ryzyko to jest również zależne od wybranego leku fibrynolitycznego i równocześnie stosowanego antykoagulantu i leku przeciwplatekowego. W celu redukcji ryzyka krwawienia śródczaszkowego u pacjentów >75. roku życia zaproponowano schemat leczenia oparty na enoksaparynie oraz tenekteplazie w zredukowanej o połowę dawce^{127,128}.

Pierwotna interwencja wieńcowa

Pierwotna angioplastyka wieńcowa balonowa lub angioplastyka z implantacją stentu stała się leczeniem z wyboru u pacjentów ze STEMI. PPCI wykonana krótko od początku dolegliwości w oddziałach przyjmujących dużą liczbę pacjentów, przeprowadzona przez doświadczonego operatora, który utrzymuje odpowiednią sprawność zabiegową, jest zalecaną metodą leczenia, ponieważ obniża śmiertelność i chorobowość w porównaniu z natychmiastową fibrynolizą¹²⁹.

Fibrynoliza a pierwotna PCI

Ograniczeniem stosowania PPCI jest dostępność do oddziałów kardiologii interwencyjnej oraz odpowiednio wyszkolonej kadry lekarzy, a także opóźnienie wpływające do pierwszej inflacji balonu. Terapia fibrynolityczna jest szeroko dostępną metodą reperfuzji. Obie metody leczenia charakteryzują się dobrze udokumentowaną skutecznością w dużych randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich dekad. Czas, który upływa od początku objawów i związane z PCI opóźnienie czasowe (różnica pomiędzy czasem od rozpoznania do inflacji balonu a czasem od rozpoznania do podania leku fibrynolitycznego), determinują wybór najodpowiedniejszej strategii reperfuzji.

Fibrynoliza jest najskuteczniejsza u pacjentów zgłaszających się 2–3 godziny od początku niedokrwienia. Jej skuteczność jest porównywalna do PCI, jeżeli zostanie wdrożona do 2 godzin od początku objawów i jest połączona z rątkową lub odroczonej PCI^{40,130,131}. W randomizowanych badaniach porównujących PPCI z fibrynolizą typowe opóźnienie od podjęcia decyzji do rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego albo PPCI, albo fibrynolizy wynosiło mniej niż 60 minut. W rejestrach, które bardziej realistycznie odzwierciedlają aktualną praktykę, akceptowalne opóźnienie związane z PPCI (tj. różnica czasu od postawienia diagnozy do inflacji balonu i czasu od rozpoznania do podania leku fibrynolitycznego), które pozwala jeszcze zachować przewagę PPCI nad fibrynolizą, było mocno zróżnicowane i wynosiło od 45 do ponad 180 min w zależności od stanu pacjenta (tj. jego wieku, lokalizacji zawału i czasu upływającego od początku objawów). W rejestrach STEMI opóźnienia systemowe związane z PCI przekraczają 120 min nawet u 58% pacjentów¹³². Dlatego ciągle monitorowanie działania systemu jest konieczne w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu opieki i osiągnięcia optymalnych wyników leczenia u pacjentów ze STEMI.

U młodych chorych zgłaszających się wcześnie od początku objawów, z dużym zawałem ściany przedniej, opóź-

nienie do wykonania PCI nie powinno przekraczać 60 min, podczas gdy u chorych zgłaszających się późno (>3 godzin od początku objawów) dopuszcza się opóźnienie związane z PPCI wynoszące nawet 120 min¹³³.

Obecność niektórych schorzeń towarzyszących, takich jak przebyte CABG, cukrzyca oraz niewydolność nerek, jest dodatkowym czynnikiem, który należy uwzględnić w wyborze najlepszej metody leczenia¹³⁴.

Czas opóźnienia związany z PCI można istotnie skrócić, usprawniając system opieki:^{135,136}

- Należy wykonać zapis EKG jak najwcześniej na etapie przedszpitalnym i przeanalizować go pod kątem rozpoznania STEMI, co może przekładać się na obniżenie śmiertelności zarówno u pacjentów planowanych do leczenia PPCI, jak i fibrynolitycznego.
 - Rozpoznanie STEMI może być ułatwione poprzez teletransmisję EKG lub interpretację zapisu na miejscu przez lekarza, przeszkolonego ratownika lub pielęgniarkę, z pomocą lub bez pomocy programu komputerowego do analizy EKG.
 - W przypadku chorych kierowanych do PPCI należy powiadomić oddział kardiologii interwencyjnej wcześniej, gdyż obniża to śmiertelność⁴⁰.
- Inne konieczne elementy systemu opieki obejmują:
- Gotowość pracowni hemodynamicznej w ciągu 20 minut od powiadomienia przez 24 godzin 7 dni w tygodniu.
 - Rejestrowanie i raportowanie na bieżąco rzeczywistego czasu upływającego od początku dolegliwości do wykonania PCI.

U chorych, u których istnieją przeciwwskazania do fibrynolizy, powinno się dążyć do wykonania PCI pomimo możliwych opóźnień, zamiast decydować się na brak leczenia reperfuzyjnego w ogóle. Dla chorych ze STEMI w stanie wstrząsu kardiogenego pierwotna PCI (lub operacja pomostowania aortalno-wieńcowego) są preferowanymi metodami leczenia reperfuzyjnego. Fibrynolizę w tych przypadkach powinno się rozważać jedynie wtedy, gdy wykonanie PCI związane by było ze znacznym opóźnieniem czasowym.

Wstępna selekcja oraz transport pacjentów celem wykonania PCI

U większości chorych ze STEMI wstępne rozpoznanie jest dokonywane na etapie przedszpitalnym lub w SOR szpitala niedysponującego możliwością wykonania PCI. W związku z tym należy wybrać najodpowiedniejszą metodę leczenia reperfuzyjnego. Istnieją dowody wskazujące, że leczenie fibrynolityczne na etapie przedszpitalnym choć nie jest gorsze niż natychmiastowy transport celem wykonania PCI pod względem ilości zgonów, to jednak cechuje się większym ryzykiem wystąpienia krwawienia śródczaszkowego. Jeżeli PCI może być wykonana w przeciągu 60–90 minut, wówczas zaleca się bezpośredni transport do szpitala celem wykonania PCI zamiast stosowania przedszpitalnej fibrynolizy^{40,127, 137–139}.

Wyniki 8 RCT^{140–147} obejmujących łącznie 3119 pacjentów wskazują, że w sytuacji, gdy chory ze STEMI dociera w pierwszej kolejności do SOR szpitala niedysponującego możliwością wykonania PCI, natychmiastowy transport

celem wykonania PPCI jest korzystniejszy pod względem śmiertelności, ponownego zawału serca i udaru mózgu niż zastosowanie na miejscu leczenia fibrynolitycznego, a także transport jedynie w przypadku konieczności wykonania ratunkowej PCI bez dowodów na dodatkowe ryzyko. Z tej przyczyny dorosłych chorych ze STEMI docierających do SOR szpitali niedysponujących możliwością PCI należy natychmiast przekazywać do ośrodków kardiologii interwencyjnej i nie stosować leczenia fibrynolitycznego, o ile PPCI może być wykonana w czasie nie dłuższym niż akceptowane w wytycznych opóźnienie.

Jest mniej jasne, czy natychmiastowa fibrynoliza (wewnątrz- lub pozaszpitalna) może mieć przewagę nad bezpośrednim transportem celem wykonania PPCI u młodych chorych z rozległym zawałem ściany przedniej zgłaszających się wcześniej (tj. <2–3 godziny) od początku dolegliwości¹³³. Transport pacjentów ze STEMI celem wykonania PPCI jest zalecany, gdy objawy trwają dłużej niż 3 godziny, lecz krócej niż 12 godzin i pod warunkiem, że transport jest osiągalny natychmiast.

Połączenie fibrynolizy z pierwotną interwencją wieńcową

Leczenie fibrynolityczne może być stosowane w różnych połączeniach z angioplastyką wieńcową w celu przywrócenia i utrzymania przepływu w tętnicach wieńcowych. Istnieje kilka możliwych wariantów łącznego stosowania obu tych metod leczenia. Brakuje jednolitego nazewnictwa określającego wykonywanie PCI w takich sytuacjach. Termin „ułatwiona PCI” odnosi się do PCI wykonanej natychmiast po leczeniu fibrynolitycznym, strategia „farmakoinwazyjna” dotyczy wykonywania PCI po 3–24 godzin od fibrynolizy, a „ratunkowa PCI” określa sytuację, gdy PCI jest wykonywana po nieskutecznej fibrynolizie (zdefiniowanej jako <50% rezolucja uniesienia odcinka ST, 60–90 minut po zakończeniu leczenia). Powyższe strategie różnią się od rutynowej PCI, kiedy koronarografię i interwencję wieńcową przeprowadza się kilka dni po skutecznej fibrynolizie.

Rutynowa, natychmiastowa koronarografia wykonywana po leczeniu fibrynolitycznym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego i występowania dużych krwawień, nie zmniejszając równocześnie śmiertelności lub częstości ponownego zawału^{148–152}.

Rozsądnym postępowaniem jest przeprowadzanie koronarografii i interwencji wieńcowej, jeżeli jest wskazana, u pacjentów, u których w ocenie klinicznej i elektrokardiograficznej zawiodło leczenie fibrynolityczne¹⁵³. Po skutecznej fibrynolizie (zdefiniowanej jako ustąpienie objawów i >50% rezolucja uniesienia odcinka ST w EKG) wykazano, iż odroczenie koronarografii o kilka godzin („strategia farmakoinwazyjna”) związane jest z poprawą rokowania. Strategia ta obejmuje wczesny transport, jeżeli wykonanie koronarografii i PCI jest konieczne po leczeniu fibrynolitycznym. Wyniki siedmiu RCT^{138,146,154–158}, do których włączono łącznie 2355 pacjentów, wykazały korzyści pod postacią mniejszej częstości ponownego zawału w grupie pacjentów niezwłocznie transportowanych celem wykonania koronarografii w ciągu 3–6 godzin (do 24 godzin) od leczenia fibrynolizą w SOR, w porównaniu z grupą chorych, u których

wykonywano ratunkową PCI jedynie po nieskutecznej wewnątrzszpitalnej fibrylizacji (OR 0,57; 95% CI 0,38–0,85). Nie było różnic we wczesnej i rocznej śmiertelności pomiędzy grupami, ani dodatkowego ryzyka dużych krwawień lub krwawienia śródczaszkowego.

Dane z dwóch RCT^{138,159} i jednego badania nierandomizowanego¹⁶⁰ wskazują na brak przewagi natychmiastowej PPCI nad leczeniem fibrynolitycznym połączonym z rutynową PCI 3 do 24 godzin później. Dlatego w przypadku gdy PPCI nie może być wykonana w zalecany czas, fibrylizacja podana na miejscu i przekazanie pacjenta celem wykonania koronarografii 3–24 godzin później stanowi rozsądną alternatywę.

Sytuacje szczególne

Wstrząs kardiogeny

OZW jest najczęstszą przyczyną wstrząsu kardiogenego, który rozwija się głównie z powodu niedokrwienia dużego obszaru miokardium lub wskutek mechanicznych powikłań zawału. Mimo że wstrząs kardiogeny występuje rzadko, to krótkoterminowa śmiertelność z nim związana jest wysoka, bo wynosi do 40%¹⁶¹ i kontrastuje z dobrą jakością życia chorych, którzy przeżyli. Wczesna strategia inwazyjna (tj. pierwotna PCI, wczesna PCI po fibrylizacji) jest zalecana u pacjentów, którzy są kandydatami do reperfuzji¹⁶². Badania obserwacyjne wskazują, że również chorzy po 75. roku życia odnoszą korzyści z leczenia inwazyjnego. Pomimo że IABP (*Intra-aortic balloon pump*) często jest stosowana w praktyce klinicznej, nie ma dowodów, które uzasadniałyby jej użycie u pacjentów ze wstrząsem kardiogenym¹⁶¹.

Zawał prawej komory należy podejrzewać u pacjentów z zawałem ściany dolnej ze wstrząsem, u których nie stwierdza się zastoju w krążeniu płucnym. Uniesienie odcinka ST >1 mm w oprowadzeniu RV4 wskazuje na zawał prawej komory. U takich pacjentów śmiertelność wewnątrzszpitalna dochodzi do 30% i wskazane jest u nich leczenie reperfuzyjne. Należy unikać nitratów i innych leków rozszerzających naczyń oraz leczyć niskie ciśnienie podażą płynów.

Reperfuzja u chorych po skutecznej resuscytacji

Wiadomo, że OHCA często występuje w przebiegu OZW i jest wywołane ostrą niedrożnością lub krytycznym zwężeniem tętnicy wieńcowej. W ostatnio opublikowanej metaanalizie niestabilną zmianę w koronarografii stwierdzano w 59–71% przypadków pacjentów z zatrzymaniem krążenia, u których nie stwierdzono ewidentnej, pozasercowej przyczyny NZK¹⁶³. Od czasu ukazania się pionierskiej pracy¹⁶⁴ wiele badań obserwacyjnych wykazało, że wykonana w trybie pilnym angiografia i interwencja wieńcowa jest możliwa u pacjentów po zatrzymaniu krążenia, u których uzyskano powrót spontanicznego krążenia (ROSC)¹⁶⁵. Leczenie inwazyjne (tj. wczesna koronarografia i, w razie wskazań, angioplastyka wieńcowa) w tej grupie pacjentów, zwłaszcza w przypadku długotrwałej resuscytacji i przy niespecyficznych zmianach w zapisie EKG, budzi jednak kontrowersje z powodu braku dostatecznych dowodów i wysokich kosztów (konieczność transportu chorych do ośrodków kardiologii interwencyjnej).

PCI u chorych z ROSC i uniesieniem odcinka ST

Najwyższą częstość występowania ostrych, niestabilnych zmian w tętnicach wieńcowych stwierdza się u chorych, u których w zapisie EKG wykonanym po uzyskaniu ROSC obserwuje się uniesienie odcinka ST lub świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB). Pomimo że nie ma badań randomizowanych, wiele badań obserwacyjnych sugeruje zwiększenie przeżywalności oraz poprawę rokowania neurologicznego związaną z wykonaniem PCI, dlatego wydaje się wysoce prawdopodobne, że wczesna strategia inwazyjna jest korzystna u pacjentów z uniesieniem odcinka ST. Niedawno opublikowana metaanaliza wskazuje, że wczesna angiografia jest związana ze zmniejszeniem wewnątrzszpitalnej śmiertelności [OR 0,35 (0,31–0,41)] i poprawą przeżycia w dobrym stanie neurologicznym [OR 2,54 (2,17–2,99)]⁴⁰. Jednakże pacjenci, którzy byli oceniani w tych badaniach, stanowili wysoce wyselekcjonowaną grupę, z przewagą mężczyzn, po migotaniu komór, z zatrzymaniem krążenia w obecności świadków, poddawaną terapeutycznej hipotermii, z częstym użyciem metod wspomaganie pracy lewej komory. Cukrzyca, niewydolność nerek i niewydolność serca były obserwowane rzadziej w tej populacji pacjentów.

W oparciu o dostępne dowody pilna diagnostyka inwazyjna naczyń wieńcowych (z natychmiastową PCI jeżeli jest wskazana) powinna być wykonana u wybranych chorych z ROSC po OHCA o prawdopodobnie kardiologicznej przyczynie z uniesieniem odcinka ST w zapisie EKG¹⁶⁶.

Badania obserwacyjne wskazują również, że najlepsze wyniki leczenia pacjentów z OHCA można uzyskać, łącząc kontrole temperatury docelowej z PCI, w ramach wystandardyzowanych protokołów postępowania po zatrzymaniu krążenia, co może przyczynić się do poprawy przeżywalności chorych w dobrym stanie neurologicznym.

PCI u chorych z ROSC bez uniesienia odcinka ST

W przeciwieństwie do innych chorych z non-STEMI OZW, u których nie doszło do zatrzymania krążenia, wykorzystywane metody diagnostyczne na obecność niedokrwienia są mniej dokładne po zatrzymaniu krążenia. Czułość i swoistość danych klinicznych, zapisu EKG, jak i biomarkerów jest w przewidywaniu ostrej niedrożności tętnicy wieńcowej w takich sytuacjach wątpliwa¹⁶⁷. W szczególności kilka dużych, obserwacyjnych prac wykazało, że nieobecność uniesienia odcinka ST w zapisie EKG nie wyklucza OZW u chorych z ROSC po OHCA¹⁶⁸. U tych pacjentów istnieją sprzeczne dane, wyłącznie z badań obserwacyjnych^{169,170} lub analizy podgrup¹⁷¹, na temat potencjalnych korzyści diagnostyki inwazyjnej po ROSC. Rozsądne jest rozważenie wykonania koronarografii u chorych po zatrzymaniu krążenia, do którego doszło z dużym prawdopodobieństwem na tle wieńcowym. Należy uwzględnić przy tym różne czynniki, takie jak wiek pacjenta, czas trwania RKO, niestabilność hemodynamiczna, mechanizm zatrzymania krążenia, stan neurologiczny w chwili przyjęcia do szpitala oraz indywidualna ocena prawdopodobieństwa kardiologicznego tła zatrzymania krążenia. Ostatnio ukazało się stanowisko EAPCI (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions), w którym stwierdzono, że diagnostyka

inwazyjna naczyń wieńcowych powinna być przeprowadzona niezwłocznie u chorych po zatrzymaniu krążenia z uniesieniem odcinka ST, zaś u pozostałych chorych powinno się rozważyć wykonanie koronarografii jak najszybciej, jeżeli nie stwierdza się oczywistych, pozasercowych przyczyn zatrzymania krążenia, zwłaszcza u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie¹⁷². W przypadku chorych przyjmowanych do szpitala niedysponującego ośrodkiem kardiologii inwazyjnej transport do oddziału hemodynamiki celem wykonania koronarografii i ewentualnie PPCI powinno się rozważać indywidualnie, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści z wykonania badania i ryzyko transportu.

Interwencje prewencyjne

Wdrożenie lub kontynuowanie zastosowanych wcześniej metod prewencji u chorych z OZW powinno nastąpić wkrótce po przyjęciu do szpitala. Metody prewencji poprawiają rokowanie, zmniejszając częstość występowania ciężkich sercowych zdarzeń niepożądanych. Prewencja obejmuje podawanie leków, takich jak β -bloker, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI)/bloker receptora dla angiotensyny (ARB) oraz statyny, jak również leków przeciwplatekcyjnych – aspiryny i tienopirydyn.

β -bloker

Kilka badań, przeprowadzonych głównie w czasach, gdy nie stosowano reperfuzji, wskazuje na zmniejszenie śmiertelności, częstości ponownego zawału, pęknięcia serca, jak również częstości arytmii komorowej i nadkomorowej u pacjentów leczonych wcześniej β -blokerami¹⁷³. Badania nad β -blokerami są bardzo niejednorodne pod względem czasu rozpoczęcia leczenia. Niemal brak jest danych dotyczących zastosowania β -blokerów już w opiece przedszpitalnej lub SOR. Co więcej, badania wskazują na zwiększone ryzyko wstrząsu kardiogenego u chorych ze STEMI leczonych dożylnymi β -blokerami, nawet jeżeli częstość groźnych tachyarytmii uległa zmniejszeniu¹⁷⁴. Nie ma zatem dowodów uzasadniających rutynowe, dożylne leczenie β -blokerami w okresie przedszpitalnym lub niedługo po przyjęciu do SOR. Wczesne zastosowanie dożylnych β -blokerów jest przeciwwskazane u pacjentów z objawami hipotensji lub zastoinowej niewydolności serca. Tego rodzaju leczenie może być wskazane w specjalnych sytuacjach, takich jak ciężkie nadciśnienie lub tachyarytmie, przy braku przeciwwskazań. Można rozważyć włączenie doustnej terapii β -blokerem w małej dawce dopiero po stabilizacji stanu klinicznego pacjenta.

Inne leki przeciwaritmiczne

Z wyjątkiem β -blokerów nie ma dowodów uzasadniających zastosowanie leków przeciwaritmicznych u chorych z OZW. Migotanie komór (VF) jest odpowiedzialne za większość przypadków wczesnych zgonów w przebiegu OZW. Najczęściej do VF dochodzi w przebiegu pierwszych godzin od początku objawów. To wyjaśnia, dlaczego przeprowadzono liczne badania nad profilaktycznym zastosowaniem leków przeciwaritmicznych¹⁷⁵. Oceniono skuteczność różnych leków antyarytmicznych (lignokainy, mexylety-

ny, werapamilu, sotalolu, tocainamidu) podawanych chorem z OZW. Profilaktyczne podanie lignokainy zmniejsza częstość VF, ale może zwiększać śmiertelność¹⁷⁶. Rutynowe leczenie magnezem pacjentów z ostrym zawałem serca nie zmniejsza śmiertelności. Profilaktyczne leczenie disopiramidem, mexyletyną, werapamilem lub innymi lekami przeciwaritmicznymi w ciągu pierwszych godzin od wystąpienia OZW nie poprawia przeżywalności. Dlatego nie zaleca się profilaktycznego leczenia przeciwaritmicznego.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i bloker receptora dla angiotensyny

Doustne inhibitory ACE zmniejszają śmiertelność u pacjentów z zawałem serca leczonych zachowawczo lub poddawanych reperfuzji. Korzyści są najsilniej wyrażone u pacjentów z zawałem ściany przedniej, zastojem w krążeniu płucnym lub frakcją wyrzutową lewej komory <40%. Nie należy podawać inhibitorów ACE, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi <100 mmHg lub kiedy stwierdza się znane przeciwwskazania do takiego leczenia. Tendencja do zwiększonej śmiertelności występowała, gdy leki te podane były dożylnie w przeciągu pierwszych 24 godzin od początku objawów. Leczenie inhibitorem ACE jest bezpieczne, dobrze tolerowane i związane z niewielką, ale istotną redukcją 30-dniowej śmiertelności¹⁷⁷. Dlatego należy podać doustny inhibitor ACE w przeciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia OZW, niezależnie od tego, czy planuje się wczesną reperfuzję, zwłaszcza u chorych z zawałem ściany przedniej, zastojem w krążeniu płucnym lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%. Nie zaleca się podawania dożylnych inhibitorów ACE w przeciągu pierwszych 24 godzin od początku objawów^{178,179}. Bloker receptora dla angiotensyny (ARB) mają zastosowanie w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE¹⁸⁰.

Terapia obniżająca poziom lipidów

Statyny redukują częstość ciężkich sercowych zdarzeń niepożądanych wówczas, gdy podawane są wcześniej, w pierwszych dniach po wystąpieniu OZW^{181,182}. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii statyną u wszystkich chorych w ciągu pierwszych 24 godzin od początku OZW przy braku przeciwwskazań. Jeżeli chorzy już są leczeni statynami, należy kontynuować terapię¹⁸³.

Współpraca

Nicolas Danchin, Department of Cardiology, Hospital European Georges Pompidou, Paris, France.

Bibliografia

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635–701.
2. Goodman SG, Huang W, Yan AT, et al. The expanded global registry of acute coronary events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2009;158:193.e1–5.
3. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). Circulation 2011;123:46–52.

4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–98.
5. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
7. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979–86.
8. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–140.
9. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2354–94.
10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139–228.
11. Canto JG, Rogers WJ, Bowly LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The pre-hospital 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.
12. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005;26:770–7.
13. Carstensen S, Nelson GC, Hansen PS, et al. Field triage to primary angioplasty combined with emergency department bypass reduces treatment delays and is associated with improved outcome. *Eur Heart J* 2007;28:2313–9.
14. Brown JP, Mahmud E, Dunford JV, Ben-Yehuda O. Effect of prehospital 12-lead electrocardiogram on activation of the cardiac catheterization laboratory and door-to-balloon time in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:158–61.
15. Martinoni A, De Servi S, Boschetti E, et al. Importance and limits of pre-hospital electrocardiogram in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary angioplasty. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:526–32 (official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology).
16. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:430–6.
17. Chan AW, Kornder J, Elliott H, et al. Improved survival associated with pre-hospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1239–46.
18. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the myocardial ischaemia national audit project. *Heart* 2014;100:944–50.
19. Ong ME, Wong AS, Seet CM, et al. Nationwide improvement of door-to-balloon times in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction requiring primary percutaneous coronary intervention with out-of-hospital 12-lead ECG recording and transmission. *Ann Emerg Med* 2013;61:339–47.
20. Swor R, Hegerberg S, McHugh-McNally A, Goldstein M, McEachin CC. Prehospital 12-lead ECG: efficacy or effectiveness? *Prehosp Emerg Care* 2006;10:374–7 (official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors).
21. Masoudi FA, Magid DJ, Vinson DR, et al. Implications of the failure to identify high-risk electrocardiogram findings for the quality of care of patients with acute myocardial infarction: results of the Emergency Department Quality in Myocardial Infarction (EDQMI) study. *Circulation* 2006;114:1565–71.
22. Kudenchuk PJ, Ho MT, Weaver WD, et al. Accuracy of computer-interpreted electrocardiography in selecting patients for thrombolytic therapy MITI project investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1486–91.
23. Dhruva VN, Abdelhadi SI, Anis A, et al. ST-Segment Analysis Using Wireless-Technology in Acute Myocardial Infarction (STAT-MI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:509–13.
24. Bhalla MC, Menel F, Gist MA, Wilber S, Zaleski J. Prehospital electrocardiographic computer identification of ST-segment elevation myocardial infarction. *Prehosp Emerg Care* 2013;17:211–6 (official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors).
25. Clark EN, Sejersten M, Clemmensen P, Macfarlane PW. Automated electrocardiogram interpretation programs versus cardiologists' triage decision making based on teletransmitted data in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1696–702.
26. de Champlain F, Boothroyd LJ, Vadeboncoeur A, et al. Computerized interpretation of the prehospital electrocardiogram: predictive value for ST segment elevation myocardial infarction and impact on on-scene time. *CJEM* 2014;16:94–105.
27. Squire BT, Tamayo-Sarver JH, Rashi P, Koenig W, Niemann JT. Effect of pre-hospital cardiac catheterization lab activation on door-to-balloon time, mortality, and false-positive activation. *Prehosp Emerg Care* 2014;18:1–8 (official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors).
28. Youngquist ST, Shah AP, Niemann JT, Kaji AH, French WJ. A comparison of door-to-balloon times and false-positive activations between emergency department and out-of-hospital activation of the coronary catheterization team. *Acad Emerg Med* 2008;15:784–7 (official journal of the Society for Academic Emergency Medicine).
29. van't Hof AW, Rasoul S, van de Wetering H, et al. Feasibility and benefit of pre-hospital diagnosis, triage, and therapy by paramedics only in patients who are candidates for primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:1255.e1–5.
30. Layfield C, Rose J, Alford A, et al. Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of non ST elevation myocardial infarction in the emergency department: a laboratory medicine best practices systematic review. *Clin Biochem* 2015;48:204–12.
31. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
32. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–77.
33. Pope JH, Auferheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163–70.
34. Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ* 2000;320:1702–5.
35. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. A 2-h thrombolysis in myocardial infarction score outperforms other risk stratification tools in patients presenting with possible acute coronary syndromes: comparison of chest pain risk stratification tools. *Am Heart J* 2012;164:516–23.
36. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;377:1077–84.
37. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-h accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091–8.
38. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211–8.
39. Meller B, Cullen L, Parsonage WA, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *Int J Cardiol* 2015;184:208–15.
40. Nikolaou N, Welsford M, Beygui F, et al. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e123–48.
41. Renaud B, Maison P, Ngako A, et al. Impact of point-of-care testing in the emergency department evaluation and treatment of patients with suspected acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med* 2008;15:216–24 (official journal of the Society for Academic Emergency Medicine).
42. Mitchell AM, Garvey JL, Kline JA. Multimarker panel to rule out acute coronary syndromes in low-risk patients. *Acad Emerg Med* 2006;13:803–6 (official journal of the Society for Academic Emergency Medicine).
43. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Steengaard C, et al. Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:1436–40.
44. Loewenstein D, Stake C, Cichon M. Assessment of using fingerstick blood sample with i-STAT point-of-care device for cardiac troponin I assay. *Am J Emerg Med* 2013;31:1236–9.
45. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012;33:507–14.
46. Cullen L, Greenslade J, Hammett CJ, et al. Comparison of three risk stratification rules for predicting patients with acute coronary syndrome presenting to an Australian emergency department. *Heart Lung Circ* 2013;22:844–51.
47. Lin A, Devlin G, Lee M, Kerr AJ. Performance of the GRACE scores in a New Zealand acute coronary syndrome cohort. *Heart* 2014;100:1960–6.
48. Tymchak W, Armstrong PW, Westerhout CM, et al. Mode of hospital presentation in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: implications for strategic management. *Am Heart J* 2011;162:436–43.
49. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4:e004425.

50. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1882–8.
51. Hermann LK, Newman DH, Pleasant WA, et al. Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern Med* 2013;173:1128–33.
52. Ramakrishna G, Milavetz JJ, Zinsmeister AR, et al. Effect of exercise treadmill testing and stress imaging on the triage of patients with chest pain: CHEER substudy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:322–9.
53. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:863–71.
54. Forberg JL, Hilmersson CE, Carlsson M, et al. Negative predictive value and potential cost savings of acute nuclear myocardial perfusion imaging in low risk patients with suspected acute coronary syndrome: a prospective single blinded study. *BMC Emerg Med* 2009;9:12.
55. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–73.
56. Wei K. Utility contrast echocardiography in the emergency department. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:197–203.
57. Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, et al. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but non-diagnostic electrocardiogram and normal 12-h troponin. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1333–41.
58. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/AHA/ASEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:187–204.
59. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642–50.
60. Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F, et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation* 2006;114:2251–60.
61. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. Coronary computed tomographic angiography for rapid discharge of low-risk patients with potential acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2009;53:295–304.
62. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:62–70.
63. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, et al. Impact of 64-slice cardiac computed tomographic angiography on clinical decision-making in emergency department patients with chest pain of possible myocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 2007;100:1522–6.
64. Janne d'Othee B, Siebert U, Cury R, Jadvar H, Dunn EJ, Hoffmann U. A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease. *Eur J Radiol* 2008;65:449–61.
65. Sirol M, Sanz J, Henry P, Rymer R, Leber A. Evaluation of 64-slice MDCT in the real world of cardiology: a comparison with conventional coronary angiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:433–9.
66. Galperin-Aizenberg M, Cook TS, Hollander JE, Litt HI, Cardiac CT. Angiography in the emergency department. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:463–74.
67. Cury RC, Feuchter GM, Battle JC, et al. Triage of patients presenting with chest pain to the emergency department: implementation of coronary CT angiography in a large urban health care system. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:57–65.
68. Gruettner J, Henzler T, Sueselbeck T, Fink C, Borggreffe M, Walter T. Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging. *Eur J Radiol* 2012;81:3663–8.
69. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;19:364–76.
70. Werns SW. Are nitrates safe in patients who use sildenafil? Maybe. *Crit Care Med* 2007;35:1988–90.
71. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362–425.
72. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302–8.
73. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;1:1121–3.
74. Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, Weatherall M, Beasley R. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review. *Heart* 2009;95:198–202.
75. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143–50.
76. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007160.
77. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015 Section 5 Post Resuscitation Care. *Resuscitation* 2015;95:201–21.
78. Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002;89:381–5.
79. Frilling B, Schiele R, Gitt AK, et al. Characterization and clinical course of patients not receiving aspirin for acute myocardial infarction: results from the MITRA and MIR studies. *Am Heart J* 2001;141:200–5.
80. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529–55.
81. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
82. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
83. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
84. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010.
85. Zeymer U. Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: recent developments. *Cardiol Ther* 2013;2:47–56.
86. Ducci K, Grotti S, Falsini G, et al. Comparison of pre-hospital 600 mg or 900 mg vs. peri-interventional 300 mg clopidogrel in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty the Load & Go randomized trial. *Int J Cardiol* 2013;168:4814–6.
87. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507–16.
88. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
89. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
90. Verheugt FW, Montalescot G, Sabatine MS, et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:173–9.
91. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
92. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016–27.
93. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. [erratum appears in *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120]. *Lancet* 2002;359:189–98.
94. 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;367:579–88.
95. ten Berg JM, van't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446–55.
96. Bellandi GDEL, Huber FK, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. JTH 2011;9:2361–70.
97. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933–40.
98. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207–17.
99. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693–703.
100. Sejersten M, Nielsen SL, Engstrom T, Jorgensen E, Clemmensen P. Feasibility and safety of prehospital administration of bivalirudin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:1635–40.

101. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
102. TIMI-11B Investigators, Antman EM, McCabe CH, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–601.
103. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–52.
104. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815–23.
105. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–76.
106. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008;118:2038–46.
107. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–16.
108. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
109. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. 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;108:135–42.
110. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477–88.
111. Hirsch MM, Mayr H, Erhart F, et al. Prehospital treatment of patients with acute myocardial infarction with bivalirudin. *Am J Emerg Med* 2012;30:12–7.
112. Zijlstra F, Ernst N, De Boer M-J, et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1733–7.
113. Zeymer U, Gitt A, Zahn R, et al. Efficacy and safety of enoxaparin in combination with and without GP IIb/IIIa inhibitors in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2009;4:524–8.
114. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
115. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149–59.
116. Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, et al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2285–94.
117. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849–58.
118. White HD, Aylward PE, Frey MJ, et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO) Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation* 1997;96:2155–61.
119. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588–636.
120. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
121. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148–304.
122. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271–306 (Erratum in: *Circulation*. 010 Mar 30;121(12):e257. Dosage error in article text).
123. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 1989;64:30A–3A (discussion 41A–2A).
124. Schofer J, Buttner J, Geng G, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1429–33.
125. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs. hospital-initiated thrombolytic therapy The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270:1211–6.
126. Welsh RC, Travers A, Senaratne M, Williams R, Armstrong PW. Feasibility and applicability of paramedic-based prehospital fibrinolysis in a large North American Center. *Am Heart J* 2006;152:1007–14.
127. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379–87.
128. Larson DM, Duval S, Sharkey SW, et al. Safety and efficacy of a pharmacoinvasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J* 2012;33:1232–40.
129. 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.
130. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598–606.
131. Kalla K, Christ G, Karnik R, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398–405.
132. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763–71.
133. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019–25.
134. Madsen MM, Busk M, Sondergaard HM, et al. Does diabetes mellitus abolish the beneficial effect of primary coronary angioplasty on long-term risk of reinfarction after acute ST-segment elevation myocardial infarction compared with fibrinolysis? (A DANAMI-2 substudy). *Am J Cardiol* 2005;96:1469–75.
135. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:231–40.
136. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308–20.
137. Bonnefoy E, Apostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825–9.
138. Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530–8.
139. Thiele H, Eitel I, Meinberg C, et al. Randomized comparison of pre-hospital-initiated facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction very early after symptom onset: the LIPSIA-STEMI trial (Leipzig immediate prehospital facilitated angioplasty in ST-segment myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:605–14.
140. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–42.
141. Dieker HJ, van Horssen EV, Hersbach FM, et al. Transport for abciximab facilitated primary angioplasty versus on-site thrombolysis with a liberal rescue policy: the randomised Holland Infarction Study (HIS). *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:39–45.
142. Dobrzycki S, Kralisz P, Nowak K, et al. Transfer with GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban for primary percutaneous coronary intervention vs. on-site thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI): a randomized open-label study for patients admitted to community hospitals. *Eur Heart J* 2007;28:2438–48.
143. Grines CL, Westerhausen Jr DR, Grines LL, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713–9.
144. Svensson L, Aasa M, Dellborg M, et al. Comparison of very early treatment with either fibrinolysis or percutaneous coronary intervention facilitated with abciximab with respect to ST recovery and infarct-related artery epicardial flow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the Swedish Early Decision (SWEDES) reperfusion trial. *Am Heart J* 2006;151:798e1–7.
145. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426–31.
146. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs. immediate thrombolysis vs. combined strategy for patients with acute myocardial

- infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
147. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
 148. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:2253–61.
 149. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al., Facilitated PCI. In patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
 150. Itoh T, Fukami K, Suzuki T, et al. Comparison of long-term prognostic evaluation between pre-intervention thrombolysis and primary coronary intervention: a prospective randomized trial: five-year results of the IMPORTANT study. *Circ J* 2010;74:1625–34 (official journal of the Japanese Circulation Society).
 151. Kurihara H, Matsumoto S, Tamura R, et al. Clinical outcome of percutaneous coronary intervention with antecedent mutant t-PA administration for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:E14.
 152. Thiele H, Scholz M, Engelman L, et al. ST-segment recovery and prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction reperfused by prehospital combination fibrinolysis, prehospital initiated facilitated percutaneous coronary intervention, or primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;98:1132–9.
 153. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–68.
 154. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634–41.
 155. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 h of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045–53.
 156. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417–24.
 157. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705–18.
 158. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102–10.
 159. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, et al. 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;28:949–60.
 160. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. 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;118:268–76.
 161. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
 162. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511–5.
 163. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest – a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2012;83:1427–33.
 164. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–33.
 165. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1533–40.
 166. Rab T, Kern KB, Tamis-Holland JE, et al. Cardiac arrest: a treatment algorithm for emergent invasive cardiac procedures in the resuscitated comatose patient. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:62–73.
 167. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J, et al. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? *Crit Care Med* 2012;40:1777–84.
 168. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–7.
 169. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:291–301.
 170. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 2014;85:88–95.
 171. Dankiewicz J, Nielsen N, Annborn M, et al. Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: a post hoc analysis from the TTM trial. *Intensive Care Med* 2015;41:856–64.
 172. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31–7.
 173. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–71.
 174. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–32.
 175. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589–95.
 176. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:2694–8.
 177. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative, Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–85.
 178. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678–84.
 179. 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 randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202–12.
 180. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906.
 181. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272–8.
 182. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814–21.
 183. Heesch C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446–52.