

Κατευθυντήριες Οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης για την Αναζωογόνηση 2005 Κεφάλαιο 5. Αρχική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

HANS-RICHARD ARNTZ, LEO BOSSAERT, GERASIMOS S. FILIPATOS

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συχνότητα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction - AMI) παρουσιάζει μείωση σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες¹.

Αν και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα από AMI έχει μειωθεί σημαντικά με την εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων επαναιμάτωσης και τη βελτίωση της δευτερογενούς προφύλαξης¹, η συνολική θνητότητα των 28 ημερών παραμένει στην πραγματικότητα αμετάβλητη αφού περίπου τα 2/3 των θανάτων συμβαίνουν πριν από την άφιξη των ασθενών στο νοσοκομείο². Έτσι, η καλύτερη πιθανότητα αύξησης της επιβίωσης μετά από AMI μπορεί να προέλθει από τη βελτίωση της θεραπείας στην πρώιμη, και ιδιαίτερα στην εξονοσοκομειακή, φάση της νόσου.

Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Acute Coronary Syndrome - ACS) περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές οντότητες της οξείας εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου: εμφράγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST (ST Elevation Myocardial Infarction - STEMI), εμφράγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST (Non-ST Elevation Myocardial Infarction - NSTEMI) και ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina Pectoris - UAP) (εικόνα 5.1). Η συχνότερη αιτία εμφάνισης των ACS είναι η ρήξη ή η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας³.

Ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά (απουσία ή παρουσία ανύψωσης του ST) διαφοροποιούν τα STEMI από τις άλλες μορφές των ACS. NSTEMI ή UAP μπορεί να εμφανισθούν με κατάσπαση ή μη ειδικές αλλοιώσεις του διαστήματος ST, ή ακόμη και με φυσιολογικό ΗΚΓ. Επί απουσίας ανύψωσης του ST, τυχόν αύξηση της συγκέντρωσης των καρδιακών δεικτών στο πλάσμα, ιδιαίτερα της τροπονίνης T ή I καθώς είναι οι πλέον ειδικοί δείκτες της νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, σημαίνει NSTEMI.

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι η συχνότερη αιτία κακοήθων αρρυθμιών που οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Θεραπευτικοί στόχοι είναι η αντιμετώπιση των άμεσα απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) ή η μεγάλη βραδυκαρδία, η διατήρηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και η πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας με την μείωση της έκτασης της εμφραγματικής επιφάνειας. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η προνοσοκομειακή αντιμετώπιση και η αρχική θεραπεία στο τμήμα επειγόντων μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τις υπάρχουσες δυνατότητες, τους οικονομικούς πόρους και τους κατά τόπους περιορισμούς. Τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αναγκαιότητα της προνοσοκομειακής θεραπείας συνήθως εξάγονται α-

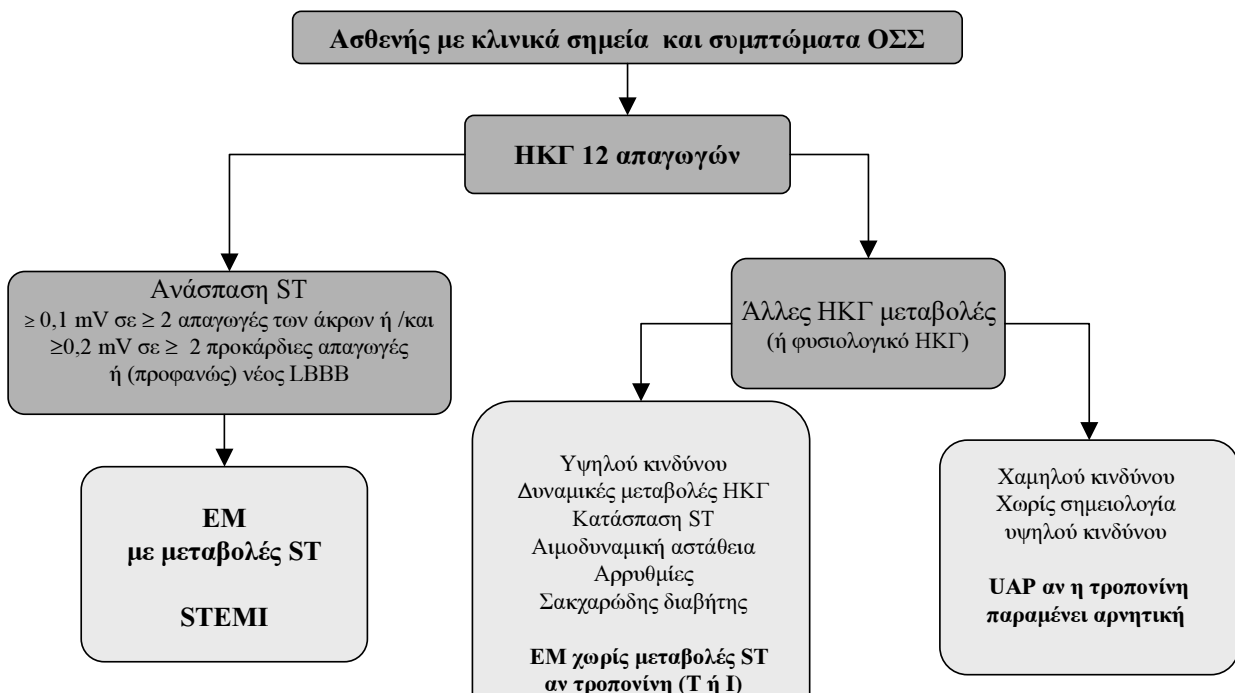
πό μελέτες που αφορούν την αρχική αντιμετώπιση των ασθενών αμέσως μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο καθώς υπάρχουν μόνο λίγες προνοσοκομειακές ποιοτικές μελέτες. Περιεκτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία των ACS με ή χωρίς ανύψωση του ST έχουν δημοσιευτεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας/Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία^{4,5}. Οι παρούσες συστάσεις βρίσκονται σε ευθυγράμμιση με τις οδηγίες αυτές.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Από τη στιγμή που η πρώιμη θεραπεία προσφέρει τα μεγαλύτερα οφέλη, και η ισχαιμία του μυοκαρδίου αποτελεί τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, είναι βασικό οι πολίτες να είναι ενήμεροι για τα τυπικά συμπτώματα που σχετίζονται με τα ACS. Ασθενείς σε κίνδυνο,

καθώς και οι οικογένειές τους, θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως ο θωρακικός πόνος, που μπορεί να αντανακλά και σε άλλες περιοχές του ανώτερου σώματος και συχνά συνοδεύεται από άλλα συμπτώματα όπως δύσπνοια, εφίδρωση, ναυτία ή έμετο και συγκοπή. Ταυτόχρονα θα πρέπει να κατανοήσουν τη σημασία της πρώιμης ενεργοποίησης του συστήματος επείγουσας προνοσοκομειακής ιατρικής φροντίδας (Emergency Medical Service: EMS) και στην ιδανική περίπτωση να εκπαιδευτούν στη βασική υποστήριξη της ζωής (Basic Life Support: BLS).

Το προσωπικό του κέντρου των EMS πρέπει να είναι εκπαιδευμένο να αναγνωρίζει τα συμπτώματα των ACS και να θέτει καίριες ερωτήσεις. Επί υπόνοιας ACS, ένα πλήρωμα του EMS εκπαιδευμένο στην εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής (Advanced Life Support - ALS), ικανό να θέσει τη διάγνωση και να αρχίσει θεραπεία πρέπει να βρίσκεται σε επαγρύπνηση.



Εικόνα 5.1 Ταξινόμηση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η κλινική σημασία των ποικίλων διαγνωστικών εξετάσεων για ACS/AMI έχουν αξιολογηθεί. Αυτές περιλαμβάνουν σημεία και συμπτώματα, πλήρες ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών και βιοχημικούς δείκτες καρδιακού κινδύνου.

Σημεία και συμπτώματα ACS/AMI

Ακόμα και εάν τα τυπικά συμπτώματα όπως θωρακικός πόνος με αντανάκλαση, η δύσπνοια ή η εφίδρωση μπορεί να είναι περισσότερο έντονα και γενικώς μεγαλύτερης διάρκειας σε ασθενείς με AMI, δεν είναι επαρκώς ειδικά για μια αξιόπιστη διάγνωσή του AMI. ΗΚΓ 12 απαγωγών, καρδιακοί βιοχημικοί δείκτες και άλλες διαγνωστικές εξετάσεις απαιτούνται πριν αποκλεισθεί η διάγνωση ACS ή AMI σε περιπτώσεις παρουσίας τυπικού ιστορικού. Άτυπα συμπτώματα ή ασυνήθεις κλινικές εικόνες εμφανίζονται συνήθως σε ηλικιωμένους, γυναίκες και διαβητικούς^{6,7}.

ΗΚΓ 12 απαγωγών

Το ΗΚΓ 12 απαγωγών είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διαγνωστικής διερεύνησης για τον καθορισμό ενός ACS. Σε περιπτώσεις STEMI, το ΗΚΓ 12 απαγωγών μπορεί να υποδείξει την ανάγκη για άμεση θεραπεία επαναιμάτωσης [π.χ., πρωτογενής διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων (PCI) ή προνοσοκομειακή θρομβόλυση]. Η προνοσοκομειακή καταγραφή ενός ΗΚΓ 12 απαγωγών παρέχει τη δυνατότητα έγκαιρης ειδοποίησης του νοσοκομείου υποδοχής και επιταχύνει τις θεραπευτικές αποφάσεις μετά την άφιξη στο νοσοκομείο. Σε πολλές μελέτες, ο χρόνος από την εισαγωγή στο νοσοκομείο μέχρι την έναρξη της θεραπείας επαναιμάτωσης έχει ελαττωθεί από 10-60min⁸⁻¹⁰. Η καταγραφή και μεταβίβαση ενός (ποιοτικά καλού) ΗΚΓ στο νοσοκομείο απαιτεί συνήθως λιγότερο από 5min. Το εκπαιδευμένο προσωπικό του EMS (ιατροί, διασώστες και νοσηλευτές) μπορεί να αναγνωρίζει τα STEMI (όπως αυτά ορίζονται από ανύψωση του ST $\geq 0,1\text{mV}$ σε δύο τουλάχιστον παρακείμενες απαγωγές των άκρων ή $> 0,2\text{mV}$ σε δύο παρακείμενες προκάρδιες απαγωγές) με διαγνωστική ακρίβεια και ευαισθησία συγκρίσιμες με αυ-

τές εντός νοσοκομείου¹¹⁻¹³.

Βιοχημικοί δείκτες

Επί παρουσίας ενδεικτικού ιστορικού, η απουσία ανύψωσης του ST στο ΗΚΓ, και αύξησης των συγκεντρώσεων των βιοχημικών δεικτών (τροπονίνη T και τροπονίνη I, CK, CK-MB, μυοσφαιρίνη) χαρακτηρίζουν την περίπτωση ως non-STEMI και την διαχωρίζουν από STEMI και UAP αντιστοίχως³. Αύξημένες συγκεντρώσεις τροπονίνης είναι ιδιαίτερα επιβοηθητικές για τον καθορισμό των ασθενών αυξημένου κινδύνου ή βαριάς πρόγνωσης¹⁴. Εντούτοις, η καθυστέρηση της απελευθέρωσης των βιοχημικών δεικτών από το κατεστραμμένο μυοκάρδιο εμποδίζει τη χρησιμοποίησή τους στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στις πρώτες 4-6h από την έναρξη των συμπτωμάτων¹⁵.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΜΕΣΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ACS

Νιτρώδη

Η τρινιτρογλυκερίνη είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση του ισχαιμικού θωρακικού πόνου (Εικ. 5.2), ενώ έχει και κάποιες ωφέλιμες αιμοδυναμικές επιδράσεις, όπως διαστολή των φλεβικών αγγείων, των στεφανιαίων αρτηριών και, σε μικρότερο βαθμό, των περιφερικών αρτηριών. Η τρινιτρογλυκερίνη μπορεί να χορηγείται όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι $> 90\text{mmHg}$ και ο ασθενής εμφανίζει επιδεινούμενο ισχαιμικό θωρακικό πόνο. Η νιτρογλυκερίνη μπορεί να είναι χρήσιμη και στη θεραπεία της οξείας πνευμονικής συμφόρησης. Μη χρησιμοποιείτε νιτρώδη σε ασθενείς με υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση $\leq 90\text{mmHg}$), ειδικά όταν συνδυάζεται με βραδυκαρδία, ούτε σε ασθενείς με κατώτερο εμφράγμα του μυοκαρδίου και υπόνοια εμπλοκής της δεξιάς κοιλίας. Η χορήγηση νιτρωδών κάτω από τέτοιες συνθήκες μπορεί να προκαλέσει κατακόρυφη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής.

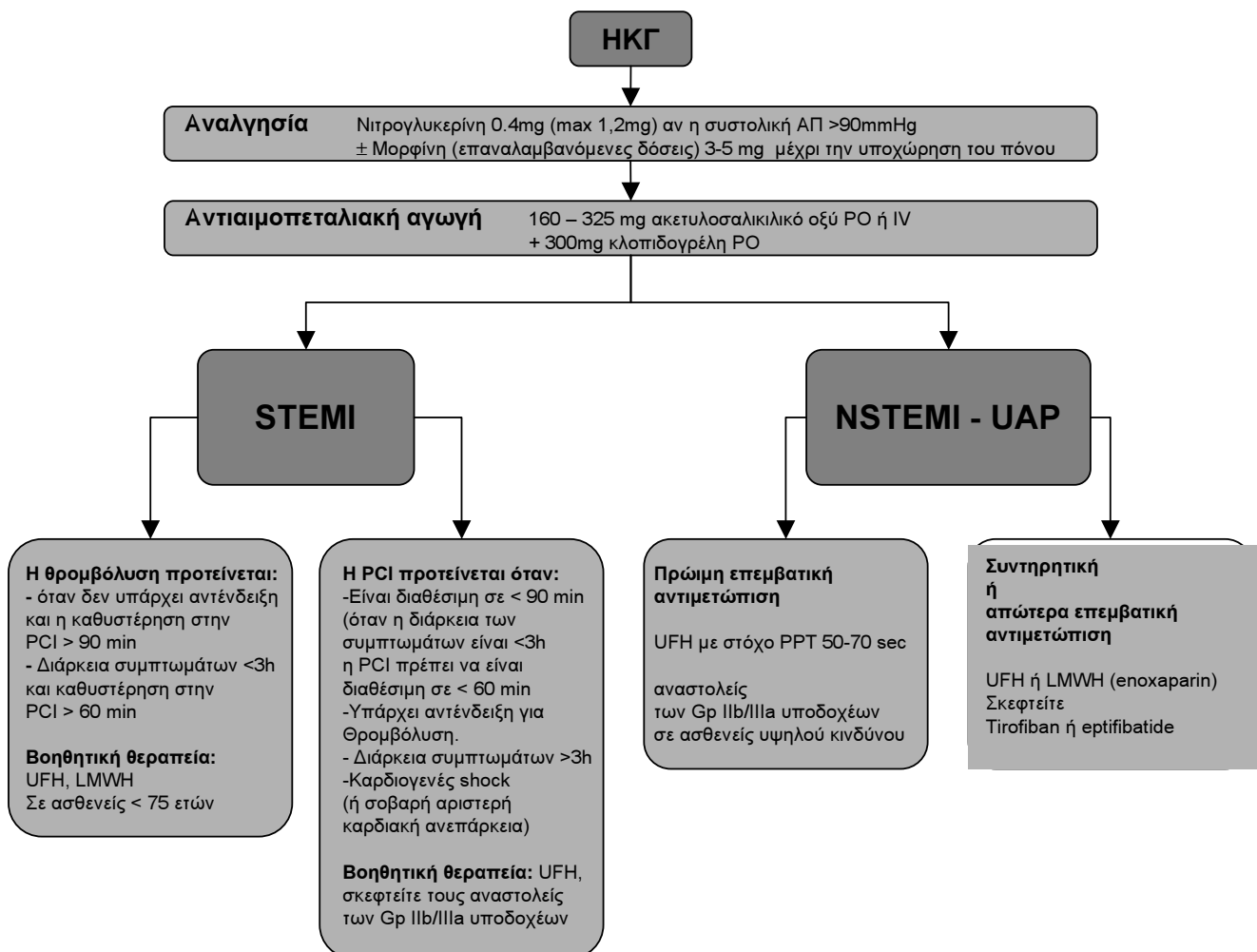
Μορφίνη

Η μορφίνη είναι το αναλγητικό εκλογής σε περιπτώσεις πόνου ανθεκτικού στα νιτρούδη. Ως διασταλτικό των φλεβικών αγγείων, μπορεί να έχει επιπρόσθετα οφέλη σε ασθενείς με πνευμονική συμφόρηση. Χορηγείστε μορφίνη σε αρχικές δόσεις 3-5mg IV και επαναλάβετε κάθε λίγα λεπτά μέχρι να απαλλαγεί ο ασθενής από τον πόνο.

Χορηγείστε συμπληρωματικά οξυγόνο (4-8L/min) σε όλους τους ασθενείς με κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα <90% και/ή πνευμονική συμφόρηση. Παρά την απουσία σαφούς απόδειξης για μακροπρόθεσμα οφέλη από τη συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου¹⁶, χορηγείστε το σε όλους τους ασθενείς με ανεπίπλεκτο STEMI. Η χορήγηση οξυγόνου θα ωφελήσει ασθενείς με μη αναγνωρισμένη υποξία.

Οξυγόνο

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ



Εικόνα 5.2 Αντιμετώπιση ασθενών με συμπτώματα/σημεία ACS

Αρκετές μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διαπιστώνουν μείωση της θνησιμότητας μετά από ενδοноσοκομειακή χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA), σε δόσεις 75-325mg, σε ασθενείς με ACS^{17,18}. Μερικές εξάλλου μελέτες κατέδειξαν μειωμένη θνησιμότητα όταν το ASA χορηγούνταν νωρίτερα¹⁹. Γι αυτό, χορηγείστε ASA όσο το δυνατό νωρίτερα σε όλους τους ασθενείς με υπόνοια ACS, εκτός και αν ο ασθενής έχει γνωστή αληθή αλλεργία στο ASA. Η αρχική δόση του μασώμενου ASA είναι 160-325mg. Άλλες μορφές ASA (διαλυτή, IV) μπορεί επίσης να είναι εξίσου αποτελεσματικές όπως και τα μασώμενα δισκία²⁰.

Θεραπεία επαναιμάτωσης

Η θεραπεία επαναιμάτωσης αποτελεί την πιο σημαντική πρόοδο στην αντιμετώπιση του AMI στη διάρκεια της τελευταίας 20ετίας. Μεγάλες κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι η θρομβολυτική θεραπεία σε ACS ασθενείς με STEMI ή με πρωτοεμφανιζόμενο ή πιθανολογούμενο πρωτοεμφανιζόμενο LBBB, οι οποίοι προσέρχονται εντός 12h από την έναρξη των συμπτωμάτων, ελαττώνει τόσο τη βραχυπρόθεσμα όσο και τη μακροπρόθεσμα θνησιμότητα^{17,21-23}. Τα οφέλη της θρομβολυτικής θεραπείας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το χρόνο εφαρμογής της. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική εντός των πρώτων 3h από την έναρξη των συμπτωμάτων^{17,21,22,24}. Η αποτελεσματικότητα της πρωτογενούς PCI είναι επίσης χρονοευαίσθητη, αλλά σε μικρότερο βαθμό από της θρομβόλυσης²⁵.

Προνοσοκομειακή θρομβόλυση

Σε μια μετα - ανάλυση 6 μελετών, επί συνόλου 6434 ασθενών, διαπιστώθηκε μείωση κατά 17% της θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με προνοσοκομειακή θρομβόλυση σε σύγκριση με όσους υποβλήθηκαν σε ενδοноσοκομειακή θρομβόλυση²⁶. Το κέρδος χρόνου από την προνοσοκομειακή θρομβόλυση ήταν κατά μέσο όρο 60min, και τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από την εμπειρία του ενεργούντος. Έτσι, η χορήγηση θρομβολυτικών σε προνοσοκομειακή βάση σε α-

σθενείς με STEMI ή με σημεία και συμπτώματα ενός ACS με πιθανολογούμενο πρωτοεμφανιζόμενο LBBB θεωρείται ωφέλιμη. Η θρομβόλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια από εκπαιδευμένους διασώστες, νοσηλευτές ή ιατρούς χρησιμοποιώντας καθιερωμένα πρωτόκολλα²⁷⁻²⁹. Η αποτελεσματικότητά της είναι μεγαλύτερη εντός των πρώτων 3h από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ένα αποτελεσματικό και ασφαλές σύστημα για χορήγηση προνοσοκομειακής θρομβολυτικής θεραπείας απαιτεί επαρκείς δυνατότητες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του STEMI και των επιπλοκών του. Το ιδανικό θα ήταν να υπάρχει δυνατότητα επικοινωνίας με εξειδικευμένους νοσοκομειακούς ιατρούς (π.χ. ιατροί επειγόντων ή καρδιολόγοι). Ασθενείς με συμπτώματα ACS και ΗΚΓ ενδείξεις STEMI (ή πιθανολογούμενου νέου LBBB ή αληθούς οπισθίου εμφράγματος) που προσέρχονται αμέσως στο τμήμα επειγόντων πρέπει να λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία όσο το δυνατό συντομότερα εκτός και αν υπάρχει δυνατότητα διενέργειας πρωτογενούς PCI εντός 90min.

Κίνδυνοι θρομβολυτικής θεραπείας

Οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν θρομβολυτική θεραπεία πρέπει να είναι ενήμεροι για τις αντενδείξεις (Πίν. 5.1) και τους κινδύνους της. Ασθενείς με μεγάλα AMIs (όπως υποδεικνύουν εκτεταμένες ΗΚΓ αλλοιώσεις) είναι πιθανό να αποκομίσουν τα μέγιστα οφέλη από την εφαρμογή θρομβολυτικής θεραπείας. Τα οφέλη είναι λιγότερο εντυπωσιακά σε εμφράγματα του κατώτερου τοιχώματος από ότι στα πρόσθια εμφράγματα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν σαφώς υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, αλλά το απόλυτο κέρδος της θρομβολυτικής θεραπείας είναι παρόμοιο με αυτό των νεώτερων ασθενών. Ασθενείς ηλικίας >75 ετών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας από θρομβόλυση, ως εκ τούτου το απόλυτο όφελος της θρομβόλυσης περιορίζεται³⁰. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας αυξάνεται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση >180mm Hg. Αυτός ο βαθμός υπέρτασης αποτελεί σχετική αντένδειξη θρομβόλυσης. Επίσης ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας εξαρτάται εν μέρει και από

Πίνακας 5.1 Αντενδείξεις θρομβόλυσης^a**Απόλυτες αντενδείξεις**

- Αιμορραγικό ΑΕΕ ή ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας σε οποιοδήποτε χρόνο
- Ισχαιμικό ΑΕΕ κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών
- Βλάβη ή νεοπλάσματα του ΚΝΣ
- Πρόσφατο μείζον τραύμα/χειρουργείο/τραύμα κεφαλής κατά τη διάρκεια των προηγούμενων τριών εβδομάδων
- Γαστρεντερική αιμορραγία κατά τη διάρκεια του τελευταίου μηνός
- Γνωστή αιμορραγική διαταραχή
- Διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής

Σχετικές αντενδείξεις

- Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών
- Ρεγ os αντιπηκτική αγωγή
- Κύηση (Μέχρι και 1 εβδομάδα μετά τον τοκετό)
- Μη συμπίεσιμες παρακεντήσεις
- Τραυματική αναζωογόνηση
- Ανθιστάμενη υπέρταση (Συστολική αρτηριακή πίεση > 180mmHg)
- Προχωρημένη ηπατική νόσος
- Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
- Ενεργό πεπτικό έλκος

^aΣύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας

το χρησιμοποιούμενο θρομβολυτικό παράγοντα. Η συνολική θνησιμότητα είναι χαμηλότερη με τα περισσότερα ειδικά ινωδολυτικά (αλτεπλάση, τενεκτεπλάση, ρετεπλάση), αλλά ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας είναι μικρότερος με στρεπτοκινάση. Εξάλλου, ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται αντιθρομβωτική θεραπεία, ιδιαίτερα ηπαρίνη.

Πρωτογενής διαδερμική αγγειοπλαστική

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων με ή χωρίς τοποθέτηση stent αποτελεί την θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με STEMI, γιατί έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη από τη θρομβόλυση, όπως προκύπτει από τη σύγκριση των ποσοστών θανάτου, συγκοπής και επανεμφράγματος σε αρκετές μελέτες και μεταanalύσεις^{31,32}. Η βελτίωση αυτή διαπιστώνονταν όταν η πρωτογενής PCI διενεργούνταν από έμπειρους ιατρούς σε κέντρα με μεγάλο αριθμό περιστατικών (π.χ., >75 επεμβάσεις

ανά ιατρό ανά έτος), με καθυστέρηση όχι μεγαλύτερη των 90min από την πρώτη επαφή με τον ασθενή μέχρι το φούσκωμα του μπαλονιού. Στις τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης μεταξύ πρωτογενούς PCI και θρομβόλυσης, η τυπική καθυστέρηση από τη λήψη της απόφασης για έναρξη θεραπείας - είτε πρωτογενούς PCI είτε θρομβόλυσης - ήταν μικρότερη από 60min, εντούτοις σε καταγραφές που αντανακλούν την κλασσική πρακτική περισσότερο ρεαλιστικά, η καθυστέρηση ήταν συχνά μεγαλύτερη. Σε μια μελέτη³³ και μια μεταανάλυση³⁴ όπου συγκρίνονταν η πρωτογενής PCI και η θρομβολυτική θεραπεία, δεν υπήρξαν διαφορές στην επιβίωση όταν η θρομβόλυση ξεκινούσε εντός των πρώτων 2 ή 3h από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Όλοι οι ασθενείς με STEMI και συμπτώματα ACS και πιθανολογούμενο πρωτοεμφανιζόμενο LBBB, που προσέρχονται εντός 12h από την έναρξη των συμπτωμάτων πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για θεραπεία επαναιμάτωσης (θρομβολυτική θεραπεία ή PCI). Η πρωτογενής PCI προτιμά-

ται σε ασθενείς με διάρκεια συμπτωμάτων >3h αν μια έμπειρη ομάδα μπορεί να την εκτελέσει εντός 90min από την πρώτη επαφή με τον ασθενή, και σε όλους τους ασθενείς με αντενδείξεις για θρομβόλυση. Αν η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι <3h, η θεραπεία είναι περισσότερο χρονοευαίσθητη και η ανωτερότητα της πρωτογενούς ή της άμεσης ενδονοσοκομειακής θρομβόλυσης ή της μεταφοράς για πρωτογενή PCI δεν έχει ακόμη σαφώς αποδειχθεί.

Διαλογή και διευκολυνόμενη μεταφορά για πρωτογενή PCI. Ο κίνδυνος θανάτου, επανεμφράγματος ή συγκοπής ελαττώνεται αν οι ασθενείς με STEMI μεταφερθούν εγκαίρως από τα νοσοκομεία της κοινότητας σε τριτοβάθμια κέντρα με υποδομή για πρωτογενή PCI³⁵. Δεν είναι σαφές αν η άμεση θρομβολυτική θεραπεία (προ- ή ενδονοσοκομειακή) ή η μεταφορά για πρωτογενή PCI είναι ανώτερη για ασθενείς με διάρκεια συμπτωμάτων <2-3h^{33,34}. Η μεταφορά ασθενών με STEMI για πρωτογενή PCI είναι δικαιολογημένη για όσους προσέρχονται αργότερα από 3h αλλά όχι πέραν των 12h μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, με δεδομένο βέβαια ότι η μεταφορά μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα. Το πιο αισιόδοξο θα ήταν η πρωτογενής PCI να διενεργούνταν εντός 90min από την πρώτη επαφή με τον επαγγελματία υγείας που αποφασίζει μεταξύ θεραπείας ή μεταφοράς.

Διευκολυνόμενη μεταφορά για πρώιμη PCI μετά από θρομβολυτική θεραπεία. Παλαιότερες μελέτες που δεν συμπεριλάμβαναν σύγχρονα βοηθητικά φάρμακα ή PCI τεχνικές με stenting, δεν υποστήριζαν το συνδυασμό θρομβολυτικής θεραπείας με πρώιμη PCI. Αντιθέτως, αρκετές πρόσφατες μικρότερες μελέτες υποστηρίζουν στρατηγικές ενδονοσοκομειακής θρομβολυτικής θεραπείας σε περιφερικό νοσοκομείο ακολουθούμενης από μεταφορά για PCI εντός 24h από τη θρομβόλυση^{36,37}. Ο χρόνος διενέργειας της PCI μετά τη θρομβολυτική θεραπεία, η χρησιμοποίηση stents στα στεφανιαία και οι αγγειογραφίες των ομάδων ελέγχου διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μελετών αυτών.

Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για να συστήνεται ως ρουτίνα η μεταφορά των ασθενών για πρώ-

ιμη PCI μετά από επιτυχή θρομβολυτική θεραπεία. Η μεταφορά των ασθενών για πρώιμη PCI μετά από θρομβόλυση συστήνεται για ασθενείς σε καρδιογενές shock, ιδιαίτερα για ηλικίας <75 ετών και για όσους είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή εμφανίζουν εμμένοντα ισχαιμικά συμπτώματα μετά από θρομβολυτική θεραπεία.

Καρδιογενές shock

Το καρδιογενές shock (και σε κάποιο βαθμό, η βαριά ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας) είναι μια από τις επιπλοκές των ACS και συνοδεύεται από ποσοστά θνησιμότητας >50%. Το καρδιογενές shock σε περιπτώσεις STEMI δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβολυτικής θεραπείας, αλλά η PCI προτιμάται. Η πρώιμη επαναγγείωση (π.χ., πρωτογενής ή διευκολυνόμενη PCI ή χειρουργική) ενδείκνυται για όσους ασθενείς αναπτύσσουν shock εντός 36 h από την έναρξη συμπτωμάτων AMI και είναι κατάλληλοι για επαναγγείωση^{38,39}.

Υποπτευθείτε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με κατώτερο έμφραγμα, κλινικά σημεία shock και καθαρό πνεύμονα. Ανάσπαση του διαστήματος ST >1mm στην απαγωγή V4R είναι χρήσιμος δείκτης εμφράγματος δεξιάς κοιλίας. Αυτοί οι ασθενείς έχουν νοσοκομειακή θνητότητα πάνω από 30% και πολλοί θα ωφεληθούν σε μεγάλο βαθμό από θεραπείες επαναιμάτωσης (θρομβόλυση και / ή PCI. Αποφύγετε τα νιτρώδη και άλλα αγγειοδιασταλτικά και αντιμετωπίστε την υπόταση με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΣΤΑ ACS

Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη είναι ένας έμμεσος αναστολέας της θρομβίνης, η οποία σε συνδυασμό με ASA χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα της θρομβόλυσης ή της πρωτογενούς PCI και ως σημαντικό τμήμα της θεραπείας της ασταθούς στηθάγχης και του STEMI. Στους περιορισμούς της χορήγησης ακλασματοποίησης ηπαρίνης περιλαμβάνονται οι απρόβλεπτες αντιπηκτικές της επιδράσεις σε μεμονωμέ-

νους ασθενείς και η ανάγκη IV χορήγησης και παρακολούθησης του aPPT. Επιπλέον, η ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους παρουσιάζει περισσότερο προβλέψιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα με μικρότερα ποσοστά θρομβοπενίας. Μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως σε καθοριζόμενη από το βάρος σώματος δόση και δεν απαιτεί εργαστηρικό monitoring. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να συσσωρευθούν σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Ακλασματοποιήτη ηπαρίνη εναντίον ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους στη θεραπεία του NSTEMI

Σε σύγκριση με την ακλασματοποιήτη ηπαρίνη (Unfractionated heparin: UFH), η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low molecular weight heparin: LMWH) (enoxaparin) ελαττώνει τα ποσοστά θνησιμότητας και εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και την ανάγκη επείγουσας επαναιμάτωσης, αν δοθεί εντός των πρώτων 24-36h από την έναρξη των συμπτωμάτων NSTEMI/UAP⁴⁰⁻⁴². Αν και η LMWH αυξάνει τη συχνότητα ελάσσονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την UFH, εντούτοις η συχνότητα σοβαρής αιμορραγίας δεν αυξάνεται.

Η πρόωμη αντιμετώπιση με LMWH (enoxaparin) είναι η θεραπεία που προτιμάται για ασθενείς με NSTEMI/UAP, σε συνδυασμό με ASA, όταν επιλέγεται μη επεμβατική στρατηγική. Σκεφτείτε την UFH όταν σχεδιάζεται επαναιμάτωση εντός των πρώτων 24-36h από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα επιδιωκόμενα επιθυμητά επίπεδα aPPT είναι 50-70sec. Αποφύγετε την εναλλαγή μεταξύ UFH και LMWH, γιατί μπορεί να αυξηθούν οι αιμορραγικές επιπλοκές⁴³.

Ακλασματοποιήτη ηπαρίνη εναντίον ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους στη θεραπεία του STEMI

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες θρομβόλυσης που σύγκριναν UFH με LMWH κατέδειξαν μείωση της συχνότητας των ισχαιμικών επιπλοκών όταν αυτές χορηγούνταν σε ασθενείς με

STEMI εντός 6h από την έναρξη των συμπτωμάτων^{44,45}. Η βελτίωση αυτή πρέπει να εξισορροπηθεί με το αρνητικό αποτέλεσμα της αύξησης των επεισοδίων ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών που έλαβαν LMWH⁴⁵. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την χορήγηση LMWH σε ασθενείς με STEMI που θα ακολουθήσουν επεμβατική στρατηγική. Γι αυτό η LMWH αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική της UFH επιλογή ως επικουρική θεραπεία για ασθενείς ηλικίας <75 ετών χωρίς σημαντική νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι αντιμετωπίζονται με θρομβολυτική θεραπεία. Η UFH συνίσταται ως επικουρική της θρομβόλυσης θεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε όσους STEMI ασθενείς προωθούνται για επαναγγείωση. Τα επιδιωκόμενα επιθυμητά επίπεδα aPPT είναι 50-70sec. Η χρησιμοποίηση ηπαρίνης (κατά προτίμηση LMWH) εξαρτάται εν μέρει και από το χορηγούμενο θρομβολυτικό. Η ηπαρίνη είναι αναγκαία μετά από θρομβολυτικά βραχύτερης δράσης εξαιτίας της επανεμφάνισης κατάστασης υπερπηκτικότητας λίγες ώρες μετά, αλλά όχι μετά από στρεπτοκινάση αφού η θρομβολυτική δράση της τελευταίας διαρκεί περίπου 48h.

Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

Ο αιμοπεταλιακός υποδοχέας της γλυκοπρωτεΐνης (Gp) IIb/IIIa αποτελεί την τελική κοινή οδό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Οι συνθετικές ουσίες επιφιμπρατίδη και τιροφιμπάνη προκαλούν αναστρέψιμη μεταβολή της δραστηριότητας του υποδοχέα, ενώ το αντίσωμα του υποδοχέα αμπιξιμάμη προκαλεί μη αναστρέψιμο αποκλεισμό του.

Αναστολείς Gp IIb/IIIa σε NSTEMI/UA. Τα ποσοστά θανάτου και υποτροπιάζουσας ισχαιμίας ελαττώνονται όταν οι αναστολείς της Gp IIb/IIIa προστίθενται στην κλασική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει ASA και ηπαρίνη, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με UAP/NSTEMI που αντιμετωπίζονται με μηχανική επαναιμάτωση⁴⁶. Στα σημεία υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται ο εμμένων πόνος, η αστάθεια της αιμοδυναμικής κατάστασης ή του καρδιακού ρυθμού, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι οξείες ή δυναμικές ΗΚΓ μεταβολές και οποιαδήποτε αύ-

ξηση των καρδιακών τροπονινών. Η τιροφιμπάνη και η επιφιμπατίδη απέτυχαν να ελαττώσουν τα ποσοστά θανάτου και υποτροπιάζουσας ισχαιμίας σε ασθενείς με UA/NSTEMI που δεν υποβλήθηκαν σε μηχανική επαναιμάτωση, ωστόσο μια μεταγενέστερη μεταανάλυση κατέδειξε μείωση της 30ήμερης θνησιμότητας⁴⁶. Σε ασθενείς με UA/NSTEMI, η χορήγηση αμπιοξιμάμπης, επιπροσθέτως της κλασσικής θεραπείας χωρίς μηχανική επαναιμάτωση, συνεπάγονταν μάλλον επιδείνωση της τελικής έκβασης⁴⁷. Γι αυτό, χορηγείτε αναστολείς της Gr IIb/IIIa, επιπροσθέτως της κλασσικής θεραπείας, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για τους οποίους σχεδιάζεται θεραπεία επαναγγείωσης. Αν δεν σχεδιάζεται θεραπεία επαναγγείωσης, η τιροφιμπάνη και η επιφιμπατίδη μπορεί να χορηγηθούν σε υψηλού κινδύνου NSTEMI/UA ασθενείς σε συνδυασμό με ASA και LMWH. Μη χορηγείτε αμπιοξιμάμπη αν δεν σχεδιάζεται PCI.

Αναστολείς της Gr IIb/IIIa σε STEMI. Οι αποκλειστές των υποδοχέων της Gr IIb/IIIa σε συνδυασμό με μειωμένες δόσεις θρομβολυτικών δεν ελαττώνουν τη θνησιμότητα σε ασθενείς με STEMI, αυξάνουν μάλιστα τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών^{44,48}. Η αμπιοξιμάμπη ελαττώνει τη θνησιμότητα όταν χορηγείται σε ασθενείς με STEMI για τους οποίους σχεδιάζεται πρωτογενής PCI, δεν προσφέρει όμως οφέλη σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI⁴⁶. Η προνοσοκομειακή χορήγηση αμπιοξιμάμπης μπορεί να βελτιώσει τη βατότητα της σχετιζόμενης με το έμφραγμα αρτηρίας, προς όφελος της PCI. Δεν υπάρχει κανένα όφελος από τη χορήγηση, επιπροσθέτως της κλασσικής θεραπείας, τιροφιμπάνης, προνοσοκομειακά ή στο τμήμα επειγόντων⁵⁰. Η αμπιοξιμάμπη μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας και του βραχυπρόθεσμου επανεμφράγματος σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με PCI χωρίς θρομβόλυση. Η αμπιοξιμάμπη δεν συνίσταται σε συνδυασμό με θρομβολυτικά σε ασθενείς με STEMI.

Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη προκαλεί μη αναστρέψιμη αναστολή του ADP υποδοχέα των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα περαιτέρω ελάττωση της συσώρευσης τους, επιπροσθέτως της προκαλούμενης από ASA. Συγκρινόμενη με ASA, δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με κλοπιδογρέλη⁵¹. Αν δοθεί με ηπαρίνη και ASA εντός 4h από την έναρξη των συμπτωμάτων, η κλοπιδογρέλη βελτιώνει την έκβαση των υψηλού κινδύνου ACS ασθενών^{52,53}. Έχει παρατηρηθεί σημαντική ελάττωση των σοβαρών ισχαιμικών επεισοδίων στις 28 ημέρες μετά από εκλεκτική PCI όταν η κλοπιδογρέλη χορηγείται τουλάχιστον 6h πριν την αγγειογραφία⁵⁴. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ελάττωση του βαθμού απόφραξης της σχετιζόμενης με το έμφραγμα αρτηρίας (TIMI βαθμός ροής 0 ή 1) στην αγγειογραφία, ή των θανάτων ή της επανεμφάνισης εμφράγματος πριν την αγγειογραφία, μετά από χορήγηση κλοπιδογρέλης (300mg δόση φόρτισης, ακολουθούμενη από ημερήσια δόση 75mg για 8 ημέρες εντός νοσοκομείου) σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών με STEMI που αντιμετωπίζονται με θρομβολυτική θεραπεία, ASA και ηπαρίνη.

Χορηγήστε 300mg κλοπιδογρέλης από το στόμα (σαν δόση φόρτισης) πρώιμα, καθώς επίσης και ως κλασσική θεραπεία, σε ασθενείς με ACS που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα καρδιακών βιοχημικών δεικτών και/ή νεες ΗΚΓ αλλοιώσεις συμβατές με ισχαιμία, όταν σχεδιάζεται ιατρική παρέμβαση ή PCI. Χορηγήστε κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με STEMI, ηλικίας >75 ετών, που λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία, ASA και ηπαρίνη. Κλοπιδογρέλη, 300mg, μπορεί να δοθεί αντί ASA σε ασθενείς με υπόνοια ACS και αληθή αλλεργία ή γαστρεντερική δυσανεξία σε ASA.

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Ξεκινείτε τις προληπτικές παρεμβάσεις, το αργότερο, κατά την αρχική εισαγωγή ασθενούς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ACS. Χορηγείτε beta-blocker όσο το δυνατό συντομότερο εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις ή φτωχή ανοχή. Θεραπεύστε όλους τους ασθενείς με στατίνη εκτός αν υπάρχουν

αντενδείξεις ή φτωχή ανοχή. Αρχίστε να χορηγείτε ACE αναστολέα σε όλους τους ασθενείς με STEMI και επηρεασμό της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, και σκεφτείτε τη χορήγησή του σε όλους τους άλλους ασθενείς με STEMI εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις ή φτωχή ανοχή. Σε ασθενείς που αδυνατούν να ανεχθούν ACE αναστολέα, μπορεί να χορηγηθεί αποκλειστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης ως υποκατάστατο σε όσους παρουσιάζουν επηρεασμό της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

B αποκλειστές (Beta-blockers)

Αρκετές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν κυρίως στην προ επαναιμάτωσης εποχή, καταδεικνύουν μείωση της θνησιμότητας και της συχνότητας επανεμφράγματος και καρδιακής ρήξης καθώς επίσης και ελάττωση της συχνότητας VF και υπερκοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν πρώιμα με beta-blockers^{56,57}. Οι ενδοφλέβια χορηγούμενοι beta-blockers μπορεί επίσης να ελαττώσουν τη θνησιμότητα σε υποβαλλόμενους σε πρωτογενή PCI ασθενείς, οι οποίοι δεν βρίσκονται σε αγωγή με per os beta-blockers⁵⁸.

Αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς που προσέρχονται με εικόνα ACS θα πρέπει να λαμβάνουν αμέσως IV beta-blockers, και στη συνέχεια να τίθενται σε κανονική per os αγωγή, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις ή φτωχή ανοχή. Στις αντενδείξεις περιλαμβάνονται υπόταση, βραδυκαρδία, 2ου ή 3ου βαθμού AV αποκλεισμός, μέσης ή σοβαρής βαρύτητας συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και υπεραντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών. Χορηγήστε beta-blockers ασχέτως της ανάγκης για θεραπεία πρώιμης επαναγγείωσης.

Αντιαρρυθμικά

Εκτός από τη χρησιμοποίηση των beta-blockers όπως συστήνεται παραπάνω, δεν υπάρχουν στοιχεία για να υποστηριχθεί η εφαρμογή αντιαρρυθμικής προφύλαξης μετά από ACS. Η VF ευθύνεται για τους περισσότερους από τους πρώιμους θανάτους από ACS. Η συχνότητα της VF είναι υψηλότερη στις πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων^{59,60}.

Αυτό εξηγεί γιατί πολλές μελέτες έχουν σχεδιασθεί με στόχο να καταδείξουν την προφυλακτική επίδραση της αντιαρρυθμικής θεραπείας. Έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της προφυλακτικής χορήγησης αντιαρρυθμικών φαρμάκων (λιδοκαΐνη, μαγνήσιο, δισοπυραμίδη, μεξιλετίνη, βεραπαμίλη) σε ασθενείς με ACS⁶¹⁻⁶³. Η προφύλαξη με λιδοκαΐνη ελαττώνει τη συχνότητα της VF αλλά μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα⁵⁸. Θεραπεία ρουτίνας με μαγνήσιο σε ασθενείς με AMI δεν βελτιώνει τη θνησιμότητα⁶⁴. Προφύλαξη από αρρυθμίες με τη χρησιμοποίηση δισοπυραμίδης, μεξιλετίνης ή βεραπαμίλης, χορηγούμενων εντός των πρώτων ωρών από την εγκατάσταση ενός ACS, δεν βελτιώνει τη θνησιμότητα⁶³. Αντιθέτως, οι IV beta-blockers ελάττωσαν τη συχνότητα της VF όταν χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ACS^{56,57}.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II

Οι από το στόμα χορηγούμενοι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) ελαττώνουν τη θνησιμότητα όταν χορηγούνται σε ασθενείς με AMI με ή χωρίς πρώιμη θεραπεία επαναιμάτωσης^{65,66}. Οι ωφέλιμες επιδράσεις είναι περισσότερο εμφανείς σε ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα, πνευμονική συμφόρηση ή κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <40%⁶⁶. Μη χορηγείτε ACE αναστολείς αν η συστολική αρτηριακή πίεση κατά την εισαγωγή του ασθενούς είναι <100mmHg ή υπάρχει κάποια γνωστή αντένδειξη στα συγκεκριμένα φάρμακα⁶⁶. Έχει διαπιστωθεί μια τάση αύξησης της θνησιμότητας όταν IV ACE αναστολείς χορηγούνταν εντός των πρώτων 24h από την έναρξη των συμπτωμάτων⁶⁷. Γι αυτό, χορηγείτε per os ACE αναστολείς εντός 24h από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ασθενείς με AMI ασχέτως από το αν σχεδιάζεται ή όχι πρώιμη PCI, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα, πνευμονική συμφόρηση ή κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <40%. Μη χορηγείτε IV ACE αναστολείς εντός 24h από την έναρξη των συμπτωμάτων. Χορηγείτε αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης

1. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving

(ARB) σε ασθενείς ανθεκτικούς στους ACE αναστολείς.

Στατίνες

Οι στατίνες ελαττώνουν τη συχνότητα των μείζονος

βαρύτητας καρδιοαγγειακών επεισοδίων όταν χορηγούνται εντός ολίγων ημερών από την έναρξη των ACS συμπτωμάτων. Αρχίστε τη θεραπεία με στατίνες εντός 24h από την έναρξη των ACS συμπτωμάτων. Αν οι ασθενείς λαμβάνουν ήδη στατίνες, μην τις διακόψετε⁶⁸.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.
- Lowel H, Meisinger C, Heier M, et al. Sex specific trends of sudden cardiac death and acute myocardial infarction: results of the population-based KORA/MONICA Augsburg register 1985 to 1998. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2311-6.
- European Society Cardiology. Myocardial infarction redefined -- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
- 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.
- Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311-5.
- Solomon CG, Lee TH, Cook EF, et al. Comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older than 65 years of age to younger patients: the Multicenter Chest Pain Study experience. *Am J Cardiol* 1989;63:772-6.
- Kereiakes DJ, Gibler WB, Martin LH, Pieper KS, Anderson LC. Relative importance of emergency medical system transport and the prehospital electrocardiogram on reducing hospital time delay to therapy for acute myocardial infarction: a preliminary report from the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J* 1992;123(Pt 1):835-40.
- Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? *National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. J Am Coll Cardiol* 1997;29:498-505.
- Aufderheide TP, Hendley GE, Thakur RK, et al. The diagnostic impact of prehospital 12-lead electrocardiography. *Ann Emerg Med* 1990;19:1280-7.
- Foster DB, Dufendach JH, Barkdoll CM, Mitchell BK. Prehospital recognition of AMI using independent nurse/paramedic 12-lead ECG evaluation: impact on in-hospital times to thrombolysis in a rural community hospital. *Am J Emerg Med* 1994;12:25-31.
- Millar-Craig MW, Joy AV, Adamowicz M, Furber R, Thomas B. Reduction in treatment delay by paramedic ECG diagnosis of myocardial infarction with direct CCU admission. *Heart* 1997;78:456-61.
- Brinley K. Identification of ST elevation AMI on prehospital 12 lead ECG; accuracy of unaided paramedic interpretation. *J Emerg Med* 1998;16:22S.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
- Schuchert A, Hamm C, Scholz J, Klimm S, Goldmann B, Meinertz T. Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:45-8.
- Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ* 1976;1:1121-3.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
- Gurkinel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
- 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.
- Husted SE, Kristensen SD, Vissinger H, Morn B, Schmidt EB, Nielsen HK. Intravenous acetylsalicylic acid -- dose-related effects on platelet function and brinolysis in healthy males. *Thromb Haemost* 1992;68:226-9.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute

- myocardial infarction :collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients.Fibrinolytic Therapy Trialists'(FTT)Collaborative Group.Lancet 1994;343:311 -22.
22. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction.Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell 'Infarto Miocardico (GISSI).Lancet 1986;1:397 -402.
 23. The GUSTO investigators.An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.N Engl J Med 1993;329:673 -82.
 24. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction:reappraisal of the golden hour.Lancet 1996;348:771 -5.
 25. De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, et al. Time-to-treatment signi .cantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty.Eur Heart J 2004;25:1009 -13.
 26. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction:a meta-analysis.JAMA 2000;283:2686 -92.
 27. Welsh RC, Goldstein P, Adgey J, et al. Variations in pre-hospital .brinolysis process of care:insights from the Assessment of the Safety and Ef .cacy of a New Thrombolytic 3 Plus international acute myocardial infarction pre-hospital care survey.Eur J Emerg Med 2004;11:134 -40.
 28. Weaver W, Cerqueira M, Hallstrom A, et al. Prehospital initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy:the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial (MITI). JAMA 1993;270:1203 -10.
 29. European Myocardial Infarction Project Group (EMIP). Pre hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction.The European Myocardial Infarction Project Group.N Engl J Med 1993;329:383 -9.
 30. White HD. Debate:should the elderly receive thrombolytic therapy,or primary angioplasty?Current Control Trials Cardiovasc Med 2000;1:150 -4.
 31. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction:a quantitative review.JAMA 1997;278:2093 -8.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital .brinolysis or primary angioplasty:data from the CAPTIM randomized clinical trial.Circulation 2003;108:2851 -6.
 35. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction:a meta-analysis.Circulation 2003;108:1809 -14.
 36. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Bene .cial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction.J Am Coll Cardiol 2003;42:634 -41.
 37. 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.
 38. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.SHOCK Investigators.Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock.N Engl J Med 1999;341:625 -34.
 39. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. JAMA 2001;285:190 -2.
 40. Antman EM, McCabe CH, Gur .nkel EP, 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.
 41. Cohen M, Demers C, Gur .nkel EP, et al. A comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease.Ef .cacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group.N Engl J Med 1997;337:447 -52.
 42. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Ef .cacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview.JAMA 2004;292:89 -96.
 43. 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.
 44. Van de Werf FJ, Armstrong PW, Granger C, Wallentin L. Ef . cacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin:the ASSENT 3 randomised trial in acute myocardial infarction.Lancet 2001;358:605 -13.
 45. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Ef .cacy 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.
46. 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. *Lancet* 2002;359:189-98 [erratum appears in *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120].
 47. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
 48. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with thrombolytic therapy or combination reduced thrombolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.
 49. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-6.
 50. van 't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004;25:837-46.
 51. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 52. 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.
 53. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 54. Steinhubl SR, Berger PB, Mann IIIrd JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
 55. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and thrombolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
 56. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
 57. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
 58. Halkin A, Grines CL, Cox DA, et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1780-7.
 59. Campbell RW, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in the first 12 h of acute myocardial infarction: natural history study. *Br Heart J* 1981;46:351-7.
 60. Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *BMJ* 1983;286:1405-8.
 61. 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.
 62. Sadowski ZP, Alexander JH, Skrabucha B, et al. Multicenter randomized trial and a systematic overview of lidocaine in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:792-8.
 63. McAlister FA, Teo KK. Antiarrhythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death. *Drugs* 1997;54:235-52.
 64. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-85.
 65. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-43.
 66. ACE Inhibitor MI 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. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202-12.
 67. Swedberg K, Held P, Kjeksus 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.
 68. Heeschen 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.