

# Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης

## Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αναζωογόνηση 2010

### Κεφάλαιο 5. Αρχική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Hans-Richard Arntz, Leo L. Bossaert, Nicolas Danchin, Nikolaos I. Nikolaou

#### Συνοπτική αναφορά των αλλαγών σε σχέση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2005

Οι αλλαγές στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε σχέση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2005 περιλαμβάνουν:

#### Ορισμοί

Ο όρος έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (non-ST- Elevation Myocardial Infraction - Acute Coronary Syndrome: non-STEMI-ACS) περιλαμβάνει τόσο τα NSTEMI όσο και την ασταθή στηθάγχη, αφού η διαφορική διάγνωση μεταξύ τους βασίζεται σε βιοχημικούς δείκτες που είναι ανιχνεύσιμοι μόνο μετά από αρκετές ώρες, ενώ οι αποφάσεις για τη θεραπεία εξαρτώνται από τα κλινικά σημεία κατά την προσέλευση των ασθενών.

#### Μονάδες θωρακικού πόνου και κανόνες που καθορίζουν την απόφαση για πρώιμο εξιτήριο

- Το ιστορικό, η κλινική εξέταση, οι βιοχημικοί δείκτες, ΗΚΓγραφικά κριτήρια και η βαθμονόμηση του κινδύνου (risk scores) είναι αναξιόπιστα κριτήρια για την αναγνώριση των ασθενών που επιτρέπεται να πάρουν με ασφάλεια πρώιμο εξιτήριο.
- Ο ρόλος των μονάδων παρακολούθησης θωρακικού πόνου (Chest Pain Units: CPUs) είναι να συμβάλλουν στην αναγνώριση (με τη διεξαγωγή επαναλαμβανόμενων κλινικών εξετάσεων και ελέγχων του ΗΚΓ και των βιοχημικών δεικτών) των ασθενών, στους οποίους επιβάλλεται

εισαγωγή στο νοσοκομείο για την εφαρμογή επεμβατικών τεχνικών. Αυτές περιλαμβάνουν δοκιμασίες πρόκλησης και, σε επιλεγμένους ασθενείς, απεικονιστικές εξετάσεις όπως αξονική ή μαγνητική τομογραφία καρδιάς κ.α.

#### Συμπτωματική θεραπεία

- Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (NSAIDs) θα πρέπει να αποφεύγεται
- Τα νιτρώδη δε θα πρέπει να χορηγούνται για διαγνωστικούς σκοπούς
- Συμπληρωματικό οξυγόνο θα πρέπει να χορηγείται μόνο στους ασθενείς που παρουσιάζουν υποξυγοναιμία, δύσπνοια ή πνευμονική συμφόρηση. Η υπεροξυγοναιμία μπορεί να είναι επιβλαβής στο μη επιπλεγμένο έμφραγμα.

#### Αιτιολογική θεραπεία

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA) είναι περισσότερο ελαστικές. Έτσι, επιτρέπεται η χορήγηση ASA από παρευρισκόμενους ακόμη και χωρίς την καθοδήγηση από τους συντονιστές του EMS (Emergency Medical Service).
- Τροποποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών για χρήση νέων αντιαιμοπεταλιακών και αντιθρομβωτικών παραγόντων σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST (ST Elevation Myocardial Infraction: STEMI) και non-STEMI-ACS βάσει θεραπευτικής στρατηγικής
- Αποθαρρύνεται η χορήγηση αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης Πb/IIIa πριν από τη διεξαγωγή αγγειογραφίας/διαδερμικής αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων (Percutaneous Coronary Intervention: PCI).

### Στρατηγική επανααμάτωσης στα STEMI

- Η πρωτογενής PCI (PPCI) αποτελεί την προτιμότερη στρατηγική επανααμάτωσης, εφόσον πραγματοποιείται έγκαιρα και από μία εξειδικευμένη ομάδα.
- Το σύστημα επείγουσας ιατρικής φροντίδας (Emergency Medical Service: EMS μπορεί να παρακάμψει ένα γειτονικό νοσοκομείο, εφόσον η PPCI είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί χωρίς μεγάλη καθυστέρηση.
- Η αποδεκτή καθυστέρηση από την έναρξη της θρομβόλυσης μέχρι το πρώτο φούσκωμα του μπαλονιού ποικίλει ανάμεσα στα 45 και 180min ανάλογα με την εντόπιση του εμφράγματος, την ηλικία του ασθενούς και τη διάρκεια των συμπτωμάτων.
- Σε περίπτωση που αποτύχει η θρομβόλυση, θα πρέπει να επιχειρείται “PCI διάσωσης”.
- Αποθαρρύνεται η εφαρμογή PCI ως ρουτίνας άμεσα μετά από τη θρομβόλυση (“διευκολυνόμενη PCI”).
- Ασθενείς που υποβλήθηκαν με επιτυχία σε θρομβόλυση και οι οποίοι βρίσκονται σε νοσοκομείο χωρίς δυνατότητα PCI, θα πρέπει να μεταφέρονται για αγγειογραφία και ενδεχόμενη PCI, η οποία ιδανικά πρέπει να επιχειρείται εντός 6-24h μετά τη θρομβόλυση (“φαρμακοεπεμβατική” προσέγγιση).
- Η διεξαγωγή αγγειογραφίας και εφόσον κρίνεται απαραίτητο PCI δικαιολογείται σε ασθενείς με επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας (Return of Spontaneous Circulation: ROSC) μετά από καρδιακή ανακοπή και μπορεί να αποτελεί μέρος ενός τυποποιημένου πρωτοκόλλου φροντίδας μετά από καρδιακή ανακοπή.
- Για την επίτευξη αυτών των στόχων είναι χρήσιμη η δημιουργία δικτύων συνεργασίας που να περιλαμβάνουν το EMS και νοσοκομεία με δυνατότητα ή όχι PCI.

### Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη

- Οι συστάσεις για τη χορήγηση β-αποκλειστών είναι πιο περιορισμένες. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για την IV χορήγηση β-αποκλειστών, εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως για τη θεραπεία των ταχυαρρυθμιών. Διαφορετικά, η χορήγηση β-αποκλειστών θα πρέπει να ξεκινάει σε χαμηλές δόσεις μόνο μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς.
- Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την προφυλακτική χορήγηση αντιαρρυθμικών, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), αποκλειστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (ARBs) και στατινών παραμένουν ίδιες.

### Εισαγωγή

Η συχνότητα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction: AMI) με ανύψωση του ST ελαττώνεται σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες.<sup>1</sup> Ωστόσο, η συχνότητα των non-STEMI ACS αυξάνεται.<sup>2,3</sup> Αν και η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα από STEMI έχει μειωθεί σημαντικά με την εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων επανααμάτωσης και τη βελτίωση της δευτερογενούς προφύλαξης, η συνολική 28ήμερη θνητότητα παραμένει στην πραγματικότητα

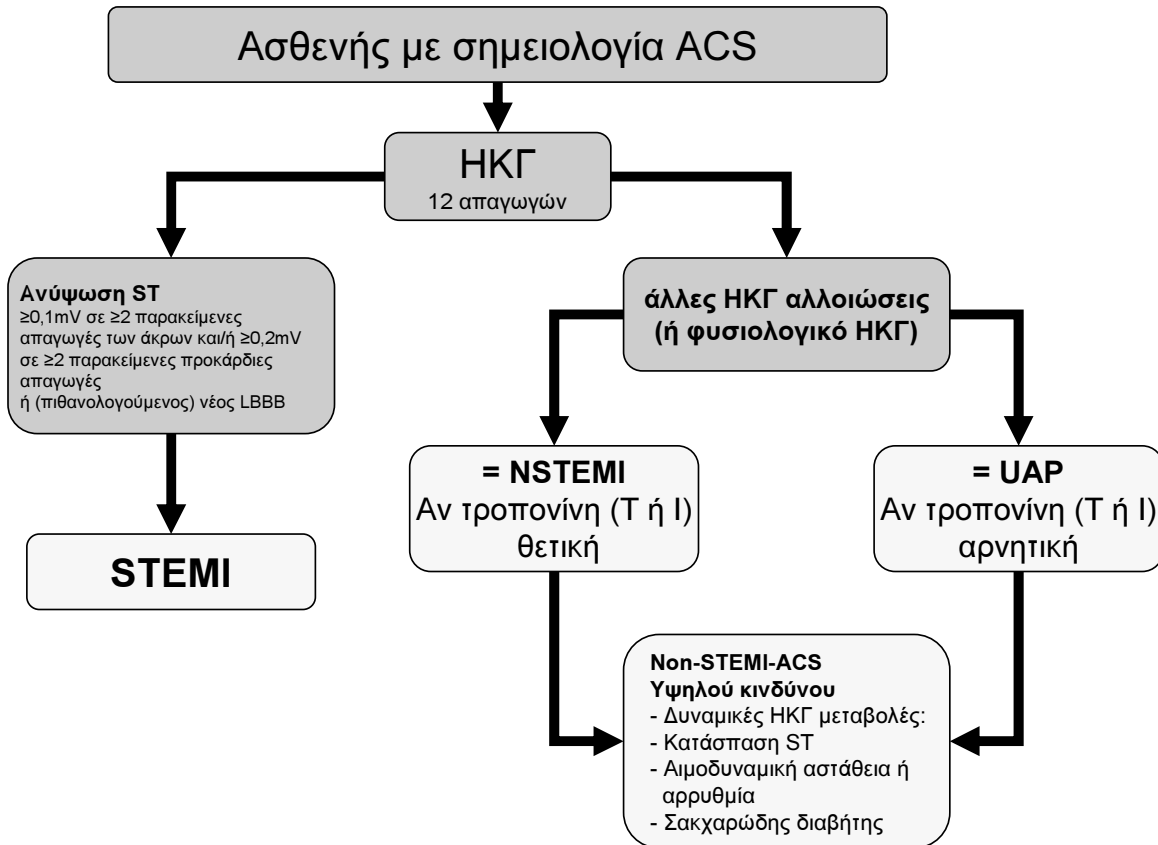
τα αμετάβλητη, αφού περίπου τα 2/3 των θανάτων συμβαίνουν πριν από την άφιξη των ασθενών στο νοσοκομείο και οφείλονται κυρίως σε πυροδοτούμενες από την ισχαιμία θανατηφόρες αρρυθμίες.<sup>4</sup> Έτσι, η καλύτερη πιθανότητα αύξησης της επιβίωσης μετά από ένα ισχαιμικό επεισόδιο μπορεί να προέλθει από μείωση της καθυστέρησης από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη ιατρική επαφή και την εφαρμογή στοχευόμενης θεραπείας, η οποία θα πρέπει να ξεκινά κατά την πρώιμη εξωνοσοκομειακή περίοδο.

Ο όρος οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ACS) περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές οντότητες της οξείας εκδήλωσης της στεφανιαίας καρδιακής νόσου: STEMI, NSTEMI και ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina Pectoris: UAP) (εικόνα 5.1). Το NSTEMI και UAP συμπεριλαμβάνονται στον όρο non-STEMI-ACS. Η ρήξη ή διάβρωση της αθηροσκληρωτικής πλάκας αποτελεί την κοινή παθοφυσιολογική βάση των ACS.<sup>5</sup> Ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά (παρουσία ή απουσία ανύψωσης του ST) διαφοροποιούν τα STEMI από τα non-STEMI-ACS. Τα τελευταία 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 στο πλάσμα των συγκεντρώσεων των καρδιακών βιοχημικών δεικτών, ιδιαίτερα της τροπονίνης T ή I, οι οποίες αποτελούν τους πλέον ειδικούς δείκτες νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, υποδεικνύει NSTEMI.

Τα ACS είναι η πιο συχνή αιτία κακοήθων αρρυθμιών που οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Οι θεραπευτικοί στόχοι συνίστανται αφενός μεν στην αντιμετώπιση των άμεσα απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή (Ventricular Fibrillation: VF) ή οι ακραίες βραδυκαρδίες, αφετέρου δε στη διατήρηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω ελαχιστοποίησης της έκτασης της εμφραγματικής βλάβης του μυοκαρδίου. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση και η αρχική θεραπεία στο τμήμα επείγοντων περιστατικών (Emergency Department: ED) μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τις κατά τόπους δυνατότητες, και οικονομικές και νομικές παραμέτρους. Τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αναγκαιότητα της εξωνοσοκομειακής θεραπείας εξάγονται συνήθως από μελέτες που αφορούν την αρχική αντιμετώπιση των ασθενών μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Υπάρχουν ελάχιστες υψηλής ποιότητας εξωνοσοκομειακές 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. Οι παρούσες συστάσεις βρίσκονται σε συμφωνία με αυτές τις οδηγίες.<sup>6,7</sup>

### Διάγνωση και ταξινόμηση παραγόντων κινδύνου στα ACS

Αφού η ισχαιμία του μυοκαρδίου αποτελεί τον κύριο ενο-



**Εικόνα 5.1.** Ορισμοί των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ACS), (STEMI: Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST, NSTEMI: Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST, UAP: ασταθής στηθάγχη)

χοποιητικό παράγοντα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και η πρώιμη θεραπεία προσφέρει τα μεγαλύτερα οφέλη, είναι βασικό οι πολίτες να είναι ενήμεροι για τα τυπικά συμπτώματα που σχετίζονται με τα ACS. Παρόλα αυτά αρκετές ομάδες ασθενών δεν αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια όταν παρουσιάζονται συμπτώματα ACS. Έτσι, έχει διαπιστωθεί σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας/επαναμιάτωσης σε γυναίκες, ηλικιωμένους, άτομα που ανήκουν σε εθνικές και φυλετικές μειονότητες ή χαμηλές κοινωνικοοικονομικές τάξεις, καθώς και σε όσους ζουν μόνοι τους.<sup>8</sup>

Ασθενείς σε κίνδυνο, και οι οικογένειές τους, θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως ο θωρακικός πόνος, που μπορεί να αντανάκλα σε άλλες περιοχές του άνω τμήματος του 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 EMS και ιδανικά να εκπαιδευτούν στη βασική υποστήριξη της ζωής (Basic Life Support BLS). Μένει να καθορισθούν οι βέλτιστες στρατηγικές, ώστε να ενισχυθεί η ενημέρωση του ανειδίκευτου ιατρικά πληθυσμού για τις διάφορες μορφές με τις οποίες μπορεί να εκδηλωθούν τα ACS και να βελτιωθούν τα ποσοστά αναγνώρισης των ACS σε ευαίσθητες ομάδες πληθυσμού.

Οι συντονιστές των EMS θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι στο να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα των ACS και να θέτουν καίριες ερωτήσεις. Επί υπόνοιας ACS, θα πρέπει να κινητοποιείται ένα πλήρωμα του EMS εκπαιδευμένο στην παροχή εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής (Advanced Life Support: ALS) ικανό να θέσει τη διάγνωση και να αρχίσει θεραπεία.

Δεδομένης της υψηλής προτεραιότητας για άμεση επαναμιάτωση στα STEMI και σε άλλους ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εφαρμοσθούν ειδικά συστήματα για τη βελτίωση της αναγνώρισης των STEMI και τη συντόμευση του χρόνου έναρξης της θεραπείας.

Έχουν εκτιμηθεί η ευαισθησία, η ειδικότητα και ο κλινικός αντίκτυπος των ποικίλων διαγνωστικών στρατηγικών για τα ACS. Θα πρέπει να συνυπολογίζονται πληροφορίες από την κλινική εικόνα, το ΗΚΓ, τους βιοχημικούς δείκτες και τις απεικονιστικές μεθόδους για να καθοριστεί η διάγνωση και ταυτόχρονα να εκτιμηθεί ο κίνδυνος, έτσι ώστε να ληφθούν οι βέλτιστες αποφάσεις για την εισαγωγή των ασθενών και τη θεραπεία /επαναμιάτωση.

#### Σημεία και συμπτώματα ACS

Τυπικά, στα συμπτώματα των ACS περιλαμβάνονται ο αντανάκλων θωρακικός πόνος, η δύσπνοια ή η εφίδρωση. Ωστόσο, άτυπα συμπτώματα ή ασυνήθεις κλινικές εικόνες

μπορεί να εμφανιστούν σε ηλικιωμένους, γυναίκες και διαβητικούς.<sup>9,10</sup> Κανένα από τα προαναφερθέντα συμπτώματα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του για τη διάγνωση των ACS. Η μείωση του θωρακικού πόνου μετά τη λήψη νιτρογλυκερίνης μπορεί να είναι παραπλανητική και δε συνίσταται ως διαγνωστικός χειρισμός.<sup>11</sup> Τα συμπτώματα μπορεί να είναι πιο έντονα ή να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια στα STEMI, αλλά δεν είναι επαρκώς ειδικά για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ των STEMI και των non-STEMI-ACS.

Θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά το ιστορικό του ασθενούς κατά την πρώτη επαφή με το προσωπικό παροχής ιατρικής φροντίδας. Το ιστορικό μπορεί να παρέχει τις πρώτες ενδείξεις για την παρουσία ενός ACS και να αποτελέσει το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση και, σε συνδυασμό με πληροφορίες από άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, να βοηθήσει στη διαλογή και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στο εξωνοσοκομειακό περιβάλλον και στο ΤΕΠ.

### ΗΚΓ 12 απαγωγών

Το ΗΚΓ 12 απαγωγών είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διαγνωστικής διερεύνησης για την εκτίμηση ενός ACS. Σε περιπτώσεις STEMI, το ΗΚΓ 12 απαγωγών υποδεικνύει την ανάγκη για άμεση θεραπεία επαναιμάτωσης (π.χ. πρωτογενή PCI ή προνοσοκομειακή θρομβόλυση). Όταν υπάρχει υποψία για ACS, θα πρέπει να πραγματοποιείται και να ερμηνεύεται όσο το δυνατόν ταχύτερα ένα ΗΚΓ 12 απαγωγών άμεσα μετά την πρώτη επαφή με τον ασθενή, ώστε να διευκολύνεται η πρόωπη διάγνωση και διαλογή. Το ΗΚΓ που πραγματοποιείται προνοσοκομειακά ή στο ΤΕΠ παρέχει χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες, όταν ερμηνεύεται από εκπαιδευμένο προσωπικό του συστήματος παροχής ιατρικής φροντίδας.<sup>12</sup>

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 ελαττώνεται κατά 10-60min<sup>13,14</sup>. Εκπαιδευμένο προσωπικό του EMS (ιατροί, διασώστες, νοσηλεύτες) μπορεί να αναγνωρίσει τα STEMI (ανύψωση του ST >0,1mV σε δύο τουλάχιστον παρακαίμενες απαγωγές των άκρων ή >0,2mV σε δύο παρακαίμενες προκάρδιες απαγωγές) με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, συγκρίσιμες της διαγνωστικής ακρίβειας εντός του νοσοκομείου<sup>15-17</sup>. Έτσι, λοιπόν, δικαιολογείται η εκπαίδευση διασωστών και νοσηλευτών στη διάγνωση των STEMI χωρίς ιατρική καθοδήγηση, εφόσον παρέχεται αυστηρή και συνεχής ιατρικά κατευθυνόμενη διασφάλιση της ποιότητας.

Εάν δεν είναι δυνατή η ερμηνεία του ΗΚΓ επί τόπου, έχει λογική η ερμηνεία μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή<sup>18,19</sup> ή η μετάδοση του ΗΚΓ από τον τόπο του συμβάντος. Η καταγραφή και μετάδοση διαγνωστικά ποιοτικών ΗΚΓ στο νοσοκομείο απαιτεί συνήθως λιγότερο από 5min. Σε περιπτώσεις εκτίμησης ασθενών με υποψία ACS, η ερμηνεία μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα της

διάγνωσης του STEMI, ειδικά όταν εμπλέκονται κλινικοί χωρίς εμπειρία στην ανάγνωση ενός ΗΚΓ. Βέβαια, τα οφέλη από την ερμηνεία ενός ΗΚΓ μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή εξαρτώνται από την ακρίβεια της καταγραφής και μετάδοσης ενός ΗΚΓ. Λάθη σε αυτή τη διαδικασία μπορεί να παραπλανήσουν το μη έμπειρο προσωπικό. Έτσι, λοιπόν, η ΗΚΓ ερμηνεία μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή δε θα πρέπει να αντικαταστήσει την ερμηνεία από τον έμπειρο κλινικό, αλλά να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικό βοήθημα.

### Βιοχημικοί δείκτες

Επί απουσίας ανύψωσης του ST στο ΗΚΓ, η παρουσία ενδεικτικού ιστορικού και αύξησης των συγκεντρώσεων των βιοχημικών δεικτών (τροπονίνη T και τροπονίνη I, CK, CK-MB, μυσφαιρίνη) χαρακτηρίζουν ένα non-STEMI και το διαχωρίζουν από το STEMI και την UAP αντιστοίχως. Προτιμάται η μέτρηση της συκέντρωσης μιας ειδικής για την καρδιά τροπονίνης. Αυξημένες συγκεντρώσεις τροπονίνης είναι ιδιαίτερα βοηθητικές για τον καθορισμό των ασθενών αυξημένου κινδύνου για κακή έκβαση.<sup>20</sup>

Ο προσδιορισμός των καρδιακών βιοχημικών δεικτών θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της αρχικής εκτίμησης όλων των ασθενών, οι οποίοι προσέρχονται στο ΤΕΠ με συμπτώματα ύποπτα καρδιακής ισχαιμίας.<sup>21</sup> Βέβαια, η καθυστέρηση της απελευθέρωσης των βιοχημικών δεικτών από το κατεστραμμένο μυοκάρδιο δεν επιτρέπει τη χρήση τους στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου τις πρώτες 4-6h από την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>22</sup> Σε ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται μέσα στις πρώτες 6h από την έναρξη των συμπτωμάτων και αρχικά έχουν αρνητική καρδιακή τροπονίνη, οι βιοχημικοί δείκτες θα πρέπει να επαναπροσδιορίζονται μεταξύ 6 και 12h από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την ευαισθησία, ακρίβεια και τις φυσιολογικές τιμές της μεθόδου ανάλυσης που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο του νοσοκομείου τους, καθώς και με τη κινητική αποβολής και κάθαρσης αυτών των δεικτών. Έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι προσδιορισμού της καρδιακής τροπονίνης με υψηλή ευαισθησία (υπερευαισθησία). Η χρήση τους μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία διάγνωσης MI σε ασθενείς με συμπτώματα ύποπτα καρδιακής ισχαιμίας.<sup>23</sup> Εάν δεν είναι διαθέσιμες μέθοδοι προσδιορισμού καρδιακής τροπονίνης με υψηλή ευαισθησία, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τεχνική εκτίμησης πολλαπλών δεικτών - CK-MB ή μυσφαιρίνη σε συνδυασμό με τροπονίνη - με στόχο τη βελτίωση της ευαισθησίας διάγνωσης του AMI.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να υποστηρίζουν τη μεμονωμένη χρήση της ταχείας ανίχνευσης τροπονίνης (troponin point-of care testing [POCT]) ως πρόωμης εξέτασης στο προνοσοκομειακό περιβάλλον για την εκτίμηση ασθενών με συμπτώματα ύποπτα καρδιακής ισχαιμίας.<sup>23</sup> Στο ΤΕΠ, η χρήση των POCT μπορεί να συμβάλλει στη βράχυνση του χρόνου μέχρι την έναρξη της θεραπείας καθώς και της διάρκειας παραμονής των ασθενών στο ΤΕΠ.<sup>24</sup> Μέχρι τη διεξαγωγή περαιτέρω τυχαιοποιημένων

μελετών, δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλες ορολογικές μέθοδοι ως πρώτη επιλογή κατά τη διάγνωση και διαχείριση των ασθενών που προσέρχονται με συμπτώματα ACS.<sup>25</sup>

### Κανόνες που καθορίζουν την απόφαση για πρώιμο εξιτήριο

Έχουν γίνει προσπάθειες να συνδυαστούν στοιχεία από το ιστορικό, την κλινική εξέταση, τα διαδοχικά ΗΚΓ και τις διαδοχικές μετρήσεις των βιοχημικών δεκτών, ώστε να καθοριστούν κανόνες, που θα βοηθήσουν στη διαλογή των ύποπτων για ACS ασθενών στο ΤΕΠ.

Κανένας από αυτούς τους κανόνες δεν είναι επαρκής και κατάλληλος να καθορίσει τους ασθενείς του ΤΕΠ με θωρακικό πόνο, που είναι ύποπτοι για ACS, οι οποίοι μπορούν να πάρουν εξιτήριο από το ΤΕΠ με ασφάλεια.<sup>26</sup>

Παρομοίως, συστήματα βαθμονόμησης για την κατάταξη του κινδύνου ασθενών με ACS, τα οποία έχουν αξιολογηθεί σε εσωτερικούς ασθενείς (π.χ. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) score, Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score, Fast Revascularisation in Instability in Coronary Disease (FRISC) score) ή Goldman Criteria), δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση ασθενών χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για πρώιμο εξιτήριο από το ΤΕΠ.

Η υποομάδα των ασθενών ηλικίας <40 ετών, οι οποίοι προσέρχονται, χωρίς την τυπική κλινική εικόνα, χωρίς σημαντικό ιατρικό ιστορικό, με φυσιολογικά διαδοχικά επίπεδα βιοχημικών δεικτών και ΗΚΓ, παρουσιάζουν χαμηλό ποσοστό βραχυπρόθεσμων συμβαμάτων.

### Πρωτόκολλα παρακολούθησης ασθενών με θωρακικό πόνο

Σε ασθενείς ύποπτους για ACS, ο συνδυασμός ενός μη επιβαρυσμένου ατομικού ιστορικού και μιας κλινικής εξέτασης με αρνητικό αρχικό ΗΚΓ και αρνητικούς βιοχημικούς δείκτες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποκλειστεί με αξιοπιστία το ACS. Για τον καθορισμό τη διάγνωσης και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων είναι, λοιπόν, απαραίτητη μία περίοδος παρακολούθησης.

Τα πρωτόκολλα παρακολούθησης ασθενών με θωρακικό πόνο αποτελούν συστήματα ταχείας αξιολόγησης ύποπτων για ACS ασθενών. Θα πρέπει να περιλαμβάνουν γενικά το ιστορικό και τη φυσική εξέταση ακολουθούμενα από μία περίοδο παρατήρησης, κατά τη διάρκεια της οποίας πραγματοποιούνται διαδοχικά ΗΚΓ και προσδιορισμοί των βιοχημικών δεικτών. Κάποια χρονική στιγμή μετά τον αποκλεισμό του AMI, η εκτίμηση του ασθενούς θα πρέπει να συμπληρώνεται είτε από μία μη επεμβατική διερεύνηση για ύπαρξη ανατομικής ασθένειας των στεφανιαίων είτε από δοκιμασίες πρόκλησης μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Αυτά τα πρωτόκολλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βελτιώσουν την ακρίβεια στην αναγνώριση ασθενών, στους οποίους επιβάλλεται εισαγωγή στο νοσοκομείο ή περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση, διατηρώντας ταυτόχρονα την ασφάλεια των ασθενών και μειώνοντας την παραμονή τους στο νοσοκομείο και καθώς και το συνολικό κόστος.<sup>27</sup>

Για ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ με ιστορικό ύποπτο ACS, αλλά φυσιολογικό αρχικό διαγνωστικό έλεγχο, οι μονάδες (παρατήρησης) θωρακικού πόνου μπορεί να αντιπροσωπεύουν μία ασφαλής και αποτελεσματική στρατηγική εκτίμησης των ασθενών. Μπορούν να προταθούν ως ένα μέσο μείωσης της διάρκειας παραμονής, του αριθμού εισαγωγών και του σχετιζόμενου με την περιθάλψη κόστους, καθώς και βελτίωσης της διαγνωστικής ακρίβειας και της ποιότητας ζωής.<sup>28</sup> Δεν υπάρχουν άμεσες αποδείξεις που να υποστηρίζουν ότι οι μονάδες θωρακικού πόνου ή τα πρωτόκολλα παρατήρησης μειώνουν τα ποσοστά ανεπιθύμητης καρδιολογικής έκβασης, ειδικά τη θνητότητα, σε ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται με πιθανό ACS.

### Απεικονιστικές τεχνικές

Ο αποτελεσματικός έλεγχος των ασθενών με υποψία ACS, αλλά με αρνητικό ΗΚΓ και αρνητικούς βιοχημικούς δείκτες, παραμένει μία πρόκληση. Μη επεμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι (CT αγγειογραφία<sup>29</sup>, καρδιακή μαγνητική τομογραφία, απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου<sup>30</sup>, και υπερηχογραφία<sup>31</sup>) έχουν εκτιμηθεί ως τεχνικές για τον έλεγχο ασθενών χαμηλού κινδύνου και για την αναγνώριση υποομάδων, οι οποίες μπορούν να πάρουν εξιτήριο με ασφάλεια.

Παρόλο που δεν υπάρχουν μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, οι υπάρχουσες αποδείξεις υποδεικνύουν ότι αυτές οι διαγνωστικές μέθοδοι επιτρέπουν την πρώιμη και ακριβή διάγνωση με μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο και του κόστους, χωρίς αύξηση των καρδιακών συμβαμάτων. Τόσο η έκθεση στην ακτινοβολία όσο και τα ιωδιούχα σκιαστικά σκευάσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν χρησιμοποιείται αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών (Multi-detector Computed Tomography: MDCT) και τεχνικές απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

### Συμπτωματική θεραπεία των ACS

#### Νιτροώδη

Η τρινιτρογλυκερίνη αποτελεί μία αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση του ισχαιμικού θωρακικού πόνου, 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 χορηγηθεί όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι >90mmHg και ο ασθενής εμφανίζει επιδεινούμενο ισχαιμικό θωρακικό πόνο (εικόνα 5.2). Επίσης, μπορεί να είναι χρήσιμη και στη θεραπεία της οξείας πνευμονικής συμφόρησης. Τα νιτροώδη δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση <90mmHg), ειδικά όταν συνδυάζεται με βραδυκαρδία, ούτε σε ασθενείς με κατώτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου και υπόνοια εμπλοκής της δεξιάς κοιλίας. Η χορήγηση νιτροδών κάτω από τέτοιες συνθήκες μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής.

### Αναλγησία

Η μορφίνη είναι το αναλγητικό εκλογής σε περιπτώσεις πόνου ανθεκτικού στα νιτροώδη, ενώ ταυτόχρονα έχει ηρεμιστική δράση στον ασθενή, με αποτέλεσμα στις περισσότερες περιπτώσεις τα κατασταλτικά να μην είναι αναγκαία. Μάλιστα, ως διασταλτικό των φλεβικών αγγείων, μπορεί να έχει επιπρόσθετα οφέλη σε ασθενείς με πνευμονική συμφόρηση. Χορηγείστε τη μορφίνη σε αρχικές δόσεις 3-5mg IV και επαναλάβετε κάθε λίγα λεπτά μέχρι να απαλλαγεί ο ασθενής από τον πόνο. Τα NSAIDs θα πρέπει να αποφεύγονται ως αναλγητικοί παράγοντες, λόγω των προ-θρομβωτικών τους δράσεων.<sup>32</sup>

### Οξυγόνο

Η παρακολούθηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με το παλμικό οξυγονόμετρο (SpO<sub>2</sub>) μπορεί να βοηθήσει να καθορισθεί η ανάγκη για συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου. Οι ασθενείς δε χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο, εκτός και εάν είναι υποξυγοναιμικοί.

Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση υψηλών ροών οξυγόνου μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>33-35</sup> Στόχος είναι η επίτευξη κορεσμού σε οξυγόνο 94-98%, ή 88-92% εάν ο ασθενής κινδυνεύει από υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.<sup>36</sup>

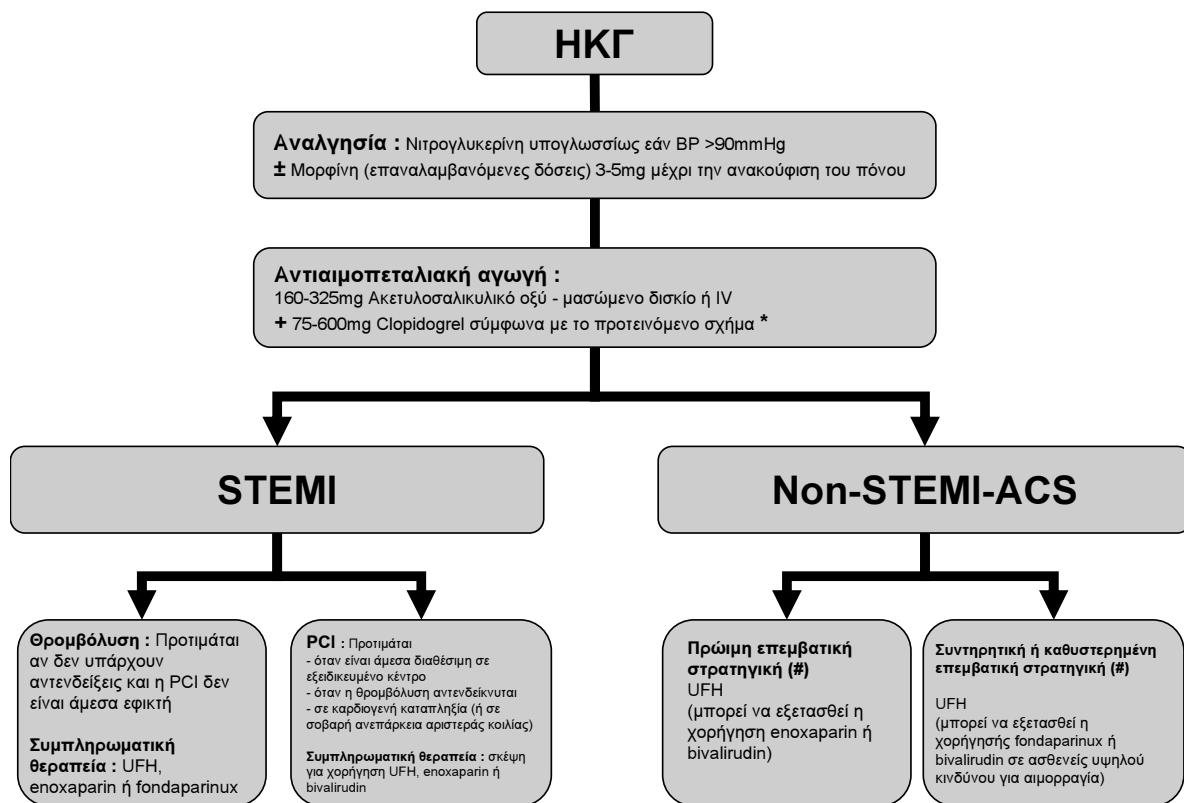
### Αιτιολογική θεραπεία ACS

#### Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

Η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων έχει πρωταρχική σημασία τόσο στην αρχική θεραπεία των στεφανιαίων συνδρόμων όσο και στη δευτερογενή πρόληψη, καθώς η διέγερση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων αποτελούν τις βασικές διαδικασίες έναρξης ενός ACS.

#### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)

Μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διαπιστώνουν μείωση της θνητότητας μετά από ενδονοσοκομειακή χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (Acetylsalicylic acid:



**Εικόνα 5.2.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. (BP: Blood Pressure: Αρτηριακή πίεση, PCI: Percutaneous Coronary Intervention: Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, UFH: Unfractionated Heparin: Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

\*Prasugrel, δόση φόρτισης 60mg, μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά της clopidogrel σε ασθενείς με STEMI και προγραμματισμένη PPCI, εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ. Κατά τη χρονική στιγμή της συγγραφής η ticagrelor δεν έχει λάβει έγκριση ως εναλλακτική της clopidogrel.

ASA) σε δόσεις 75-325mg σε ασθενείς με ACS. Μερικές εξ'αλλου μελέτες κατέδειξαν μειωμένη θνησιμότητα όταν το ASA χορηγούνταν νωρίτερα.<sup>37,38</sup> Γι' αυτό, χορηγείστε ASA όσο το δυνατό νωρίτερα σε όλους τους ασθενείς με υποψία ACS, εκτός και αν ο ασθενής έχει γνωστή αλλεργία στο ASA. Το ASA μπορεί να χορηγηθεί από τον πρώτο διασωστή, παρευρισκόμενο ή ακόμη και υπό την καθοδήγηση του συντονιστή του EMS σύμφωνα με τα τοπικά πρωτόκολλα. Η αρχική δόση μασώμενου ASA είναι 160-325mg. Άλλες μορφές ASA (διαλυτή, IV) μπορεί επίσης να είναι εξίσου αποτελεσματικές όπως και τα μασώμενα δισκία.

#### *Αναστολείς των υποδοχέων της διφοσφωνικής αδενοσίνης (Adenosine Diphosphate: ADP)*

Οι θιενοπυριδίνες [clopidogrel (κλοπιδογρέλη), prasugrel (πρασουγρέλη)] και η κυκλο-πεντυλ-τριάζολο-πυριμιδίνη ticagrelor (τικαγρελόρη), ανταγωνίζονται μη αναστρέψιμα τους υποδοχείς της ADP με αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, επιπρόσθετα της προκαλούμενης από τη δράση του ASA. Σε αντίθεση με τη clopidogrel, ο μεταβολισμός της prasugrel και της ticagrelor είναι ανεξάρτητος από οποιαδήποτε γενετικά καθορισμένη μεταβλητότητα του μεταβολισμού και της ενεργοποίησης του φαρμάκου. Έτσι, η prasugrel και η ticagrelor προκαλούν μία πιο αξιόπιστη και ισχυρή αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν clopidogrel (δόση φόρτισης 300mg ακολουθούμενη από 75mg ημερησίως) και prasugrel (δόση φόρτισης 60mg ακολουθούμενη από 10mg ημερησίως) σε ασθενείς με ACS, η prasugrel συσχετιζόταν με λιγότερα μείζονος βαρύτητας καρδιαγγειακά επεισόδια (Major Cardiac Events: MACE), αλλά με μεγαλύτερη αιμορραγική διάθεση. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς σωματικού βάρους μικρότερου των 60kg και ηλικίας μεγαλύτερης των 75ετών.<sup>39</sup> Σημαντικά αυξημένη ενδοκράνια αιμορραγική διάθεση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ιστορικό παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (Transient Ischaemic Attack: TIA) και/ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE). Σε μία άλλη μελέτη, η ticagrelor αποδείχθηκε ανώτερη της clopidogrel όσον αφορά στα MACE.<sup>40</sup> Κατά τη διάρκεια συγγραφής των οδηγιών, η ticagrelor δεν έχει ακόμη λάβει έγκριση ως εναλλακτικός παράγοντας της clopidogrel.

#### *Αναστολείς των ADP-υποδοχέων στα NON-STEMI ACS*

*Clopidogrel.* Όταν χορηγείται μαζί με ηπαρίνη και ASA σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με non-STEMI-ACS βελτιώνει την έκβαση.<sup>41,42</sup> Παρόλο που σε καμία μεγάλης κλίμακας μελέτη δεν έχει διερευνηθεί η προθεραπεία με clopidogrel συγκριτικά με την περι-επεμβατική χορήγησή της - με δόση εφόδου είτε 300 είτε 600mg - δε θα πρέπει να αναβάλλεται η θεραπεία μέχρι τη διενέργεια της αγγειογραφίας/PCI, καθώς παρατηρούνται υψηλά ποσοστά συμβαμάτων κατά την πρώιμη φάση του συνδρόμου. Σε μη επιλεγμένους ασθενείς

η προθεραπεία με υψηλή δόση εφόδου clopidogrel κατέληξε σε καλύτερη έκβαση.<sup>43</sup>

Έτσι, λοιπόν, η clopidogrel θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν πιο σύντομα, σε συνδυασμό με ASA και ένα αντιθρομβωτικό παράγοντα, σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται με non-STEMI ACS. Εάν έχει επιλεγεί συντηρητική θεραπεία, χορηγείστε δόση φόρτισης 300mg, ενώ εάν έχει προγραμματιστεί PCI προτιμήστε δόση εφόδου 600mg.

*Prasugrel.* Η prasugrel (δόση εφόδου 60mg) μπορεί να χορηγηθεί αντί της clopidogrel σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου non-STEMI ACS που προγραμματίζονται για PCI κατά την αγγειογραφία, εφόσον βέβαια διαπιστωθούν στενώσεις των στεφανιαίων κατάλληλες για PCI. Οι αντενδείξεις (ιστορικό TIA/AEE) και η αναλογία οφέλους-κόστους σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (BS <60Kg, ηλικία >75 ετών) θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά.

#### *Αναστολείς των ADP-υποδοχέων στα STEMI ACS*

*Clopidogrel.* Παρόλο που δεν υπάρχει καμία μεγάλη μελέτη για τη χρήση της clopidogrel ως προ-θεραπείας σε ασθενείς με STEMI που θα υποβληθούν σε PCI, είναι πιθανόν αυτή η στρατηγική να είναι ωφέλιμη. Μάλιστα, αφού η αναστολή των αιμοπεταλίων είναι πιο ισχυρή με υψηλότερη δόση, συστήνεται η χορήγηση δόσης φόρτισης 600mg όσο το δυνατόν πιο σύντομα σε ασθενείς με STEMI που θα υποβληθούν σε PCI.

Σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες συγκρίθηκε η clopidogrel με placebo σε ασθενείς με STEMI, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν είτε συντηρητικά είτε με θρομβόλυση.<sup>44,45</sup> Στη μία μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς ηλικίας μέχρι 75ετών, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση, ASA, έναν αντιθρομβωτικό παράγοντα και δόση φόρτισης 300mg clopidogrel.<sup>45</sup> Η θεραπεία με clopidogrel κατέληξε σε λιγότερες 'ένοχες' αποφραγμένες στεφανιαίες αρτηρίες στην αγγειογραφία και λιγότερα επανεμφράγματα, χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Στην άλλη εργασία μελετήθηκαν ασθενείς με STEMI χωρίς ηλικιακούς περιορισμούς, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν είτε συντηρητικά είτε με θρομβόλυση. Σε αυτή τη μελέτη, η clopidogrel (χωρίς δόση εφόδου, 75mg ημερησίως) συγκρινόμενη με placebo κατέληξε σε λιγότερους θανάτους και μείωση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου του θανάτου και του AEE. Έτσι, λοιπόν, σε ασθενείς με STEMI, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση, θα πρέπει να χορηγείται clopidogrel (δόση εφόδου 300mg μέχρι την ηλικία των 75 ετών και 75mg χωρίς δόση εφόδου για >75 ετών) σε συνδυασμό με ASA και έναν αντιθρομβωτικό παράγοντα.

*Prasugrel.* Δόση εφόδου 60mg prasugrel μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ASA και έναν αντιθρομβωτικό παράγοντα σε ασθενείς με STEMI που θα υποβληθούν σε PCI. Οι αντενδείξεις (ιστορικό TIA/AEE) και η αναλογία κινδύνου αιμορραγίας έναντι του οφέλους σε ασθενείς <60kg και

>75ετών θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την προνοσοκομειακή θεραπεία με prasugrel καθώς και της χρήσης της στα πλαίσια της θρομβόλυσης.

#### *Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa*

Η αναστολή του υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης (Gp) IIb/IIIa αποτελεί την τελική κοινή οδό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η eptifibatide (επιτιφιπατίδη) και η tirofiban (τιροφιμπάνη) προκαλούν αναστρέψιμη μεταβολή της δραστηριότητας του υποδοχέα, ενώ η abciximab (αμπουξιμίμπη) προκαλεί μη αναστρέψιμο αποκλεισμό του. Παλαιότερες μελέτες από την προ-stent εποχή υποστηρίζουν περισσότερο τη χρήση αυτής της τάξης φαρμάκων.<sup>46,47</sup> Νεότερες μελέτες διαπιστώνουν κυρίως ουδέτερα ή και χειρότερα αποτελέσματα.<sup>48-51</sup> Εξάλλου, στις περισσότερες μελέτες - στις ουδέτερες, στις αρνητικές αλλά και στις υποστηρικτικές αυτής της θεραπείας - διαπιστώθηκε αιμορραγία σε μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της Gp IIb/IIIa. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη προ-θεραπεία ως ρουτίνα με αναστολείς της Gp IIb/IIIa ασθενών με STEMI ή non-STEMI-ACS. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με non-STEMI-ACS, θα μπορούσε να θεωρηθεί αποδεκτή η ενδο-νοσοκομειακή θεραπεία με eptifibatide ή tirofiban, ενώ η abciximab επιτρέπεται να χορηγείται μόνο στα πλαίσια της PCI.<sup>47,52</sup> Η χρήση νεότερων εναλλακτικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων θα πρέπει να εξετάζεται, καθώς ο συνδυασμός αναστολέων της Gp IIb/IIIa με ηπαρίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

#### **Αντιθρομβίνες**

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είναι ένας έμμεσος αναστολέας της θρομβίνης, η οποία σε συνδυασμό με ASA χρησιμοποιείται ως συμπληρωματικό της θρομβόλυσης ή της πρωτογενούς PCI και αποτελεί σημαντικό τμήμα της θεραπείας της ασταθούς στηθάγχης και του STEMI. Στους περιορισμούς της χορήγησής της περιλαμβάνονται οι απόβλεπτες αντιπηκτικές της δράσεις σε μεμονωμένους ασθενείς και η ανάγκη IV χορήγησής της και παρακολούθησης του aPPT. Επιπλέον, η ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία. Από τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών του ERC το 2005 και μετά έχουν διεξαχθεί μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, στις οποίες έχουν εξετασθεί διάφορες εναλλακτικές αντιθρομβίνες στη θεραπεία ασθενών με ACS. Σε σύγκριση με την UFH, αυτοί οι εναλλακτικοί παράγοντες παρουσιάζουν μία πιο εκλεκτική δράση στον παράγοντα Xa (χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες [Low Molecular Weight Heparins: LMWH], fondaparinux) ή είναι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (bivalirudin). Σε γενικές γραμμές, η χρήση αυτών των νεότερων αντιθρομβινών δεν επιβάλλει τον έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού και παρουσιάζει μικρότερο κίνδυνο θρομβοπενίας.

#### *Αντιθρομβίνες στα non-STEMI-ACS*

Σε σύγκριση με την UFH, η enoxaparin (ενοξαπαρίνη)

προκαλεί μείωση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου της θνητότητας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της ανάγκης επείγουσας επαναγγείωσης, εάν χορηγηθεί εντός των πρώτων 24-36h από την έναρξη των συμπτωμάτων των non-STEMI-ACS.<sup>53,54</sup> Παρά το γεγονός ότι η enoxaparin αυξάνει τη συχνότητα ελάσσονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την UFH, η συχνότητα σοβαρής αιμορραγίας δεν αυξάνεται.

Η αιμορραγία δυσχεραίνει την πρόγνωση σε ασθενείς με ACS.<sup>55</sup> Η fondaparinux και η bivalirudin προκαλούν λιγότερη αιμορραγία από την UFH.<sup>56-59</sup> Στις περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με non-STEMI-ACS, οι εναλλακτικοί της UFH παράγοντες χορηγήθηκαν μετά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο. Έτσι, λοιπόν, μάλλον δεν είναι δυνατόν αυτά τα αποτελέσματα να χρησιμοποιηθούν για το προνοσοκομειακό περιβάλλον ή το ΤΕΠ. Η fondaparinux και η enoxaparin αποτελούν λογικές εναλλακτικές της UFH σε ασθενείς που πρόκειται αρχικά να αντιμετωπιστούν συντηρητικά. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να προταθεί η χορήγηση κάποιας άλλης LMWH εκτός της fondaparinux. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, θα εξεταστεί η χορήγηση fondaparinux ή bivalirudin. Η enoxaparin και η bivalirudin αποτελούν λογικές εναλλακτικές της UFH σε ασθενείς, όπου έχει προγραμματιστεί επεμβατική αντιμετώπιση. Σε μία μελέτη, διαπιστώθηκαν θρόμβοι στον καθετήρα ασθενών που υποβάλλονταν σε PCI και στους οποίους είχε χορηγηθεί fondaparinux - απαιτήθηκε επιπρόσθετη χορήγηση UFH.<sup>56</sup> Επειδή, η enoxaparin και η fondaparinux μπορεί να συσσωρευθούν σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητη η προσαρμογή των δόσεων - η bivalirudin ή η UFH αποτελούν εναλλακτικούς παράγοντες σε τέτοιες καταστάσεις. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με την εναλλαγή αντιπηκτικών παραγόντων. Έτσι, λοιπόν, ο αρχικός παράγοντας θα πρέπει να διατηρείται, με εξαίρεση την περίπτωση της fondaparinux, όπου επιβάλλεται η συμπληρωματική χορήγηση UFH σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI.<sup>60</sup>

#### *Αντιθρομβίνες στα STEMI*

*Αντιθρομβίνες σε ασθενείς, οι οποίοι θα υποβληθούν σε θρομβόλυση*

*Enoxaparin.* Διάφορες τυχαίοποιημένες μελέτες ασθενών με STEMI, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση, έδειξαν ότι η συμπληρωματική θεραπεία με enoxaparin αντί της UFH οδήγησε σε καλύτερη έκβαση (ανεξάρτητα από το θρομβολυτικό παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε) αλλά προκάλεσε μία ήπια αύξηση του ποσοστού αιμορραγίας στους ηλικιωμένους (>75ετών) και στους ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους (ΒΣ <60kg).<sup>61-63</sup> Η χορήγηση μειωμένων δόσεων enoxaparin στους ηλικιωμένους και χαμηλού σωματικού βάρους ασθενείς είχε σαν αποτέλεσμα η βελτιωμένη έκβαση να συνδυάζεται και με μείωση του ποσοστού αιμορραγίας.<sup>64</sup> Η χορήγηση enoxaparin έναντι της UFH έχει λογι-



κή και κατά την προνοσοκομειακή θεραπεία.

**Δοσολογία enoxaparin:** Σε ασθενείς <75ετών χορηγείτε αρχική δόση 30mg IV ακολουθούμενη από 1mg/kg SC κάθε 12h (η πρώτη SC δόση χωρίς καθυστέρηση μετά την bolus IV). Σε ασθενείς >75ετών χορηγείτε 0.75mg/kg SC κάθε 12h και παραλείψτε την αρχική IV δόση. Σε ασθενείς με γνωστή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min) χορηγείτε 1mg/kg enoxaparin SC μία φορά ημερησίως ή επιλέξτε τη χορήγηση UFH. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση κάποιας άλλης LMWH.

**Fondaparinux.** Διάφορες μελέτες έδειξαν βελτιωμένη ή ουδέτερη έκβαση συγκρίνοντας την fondaparinux με την UFH ως συμπληρωματικά της θρομβόλυσης σε ασθενείς με STEMI.<sup>56</sup> Η χορήγηση fondaparinux (αρχικά 2,5mg SC ακολουθούμενα από 2,5mg SC ημερησίως) ίσως έχει θέση μαζί με μη ειδικά θρομβολυτικά (π.χ. στρεπτοκινάση) σε ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης στο πλάσμα <3mg/dl (250μm/l).

**Bivalirudin.** Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χορήγηση bivalirudin αντί της UFH σε ασθενείς με STEMI, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε θρομβόλυση. Καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται με την εναλλαγή των αντιπηκτικών, θα πρέπει να διατηρείται ο αρχικός παράγοντας, με την εξαίρεση της fondaparinux, όπου επιβάλλεται συμπληρωματική χορήγηση UFH εάν έχει προγραμματιστεί επεμβατική τεχνική.<sup>60</sup>

*Αντιθρομβίνες σε ασθενείς με STEMI, οι οποίοι θα υποβληθούν σε πρωτογενή PCI (PPCI)*

Ελάχιστες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την έναρξη της θεραπείας με αντιθρομβίνη προνοσοκομειακά ή στο ΤΕΠ σε ασθενείς με STEMI που πρόκειται να υποβληθούν σε PPCI. Έτσι, λοιπόν, οι σχετικές θεραπευτικές συστάσεις θα πρέπει να εξαχθούν από ενδονοσοκομειακές έρευνες, μέχρι να είναι διαθέσιμα πιο ειδικά αποτελέσματα μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη.

**Enoxaparin.** Διάφορες επίσημες καταγραφές και μικρότερες μελέτες διαπίστωσαν ευνοϊκή ή ουδέτερη έκβαση όταν η enoxaparin συγκρίνονταν με την UFH για σύγχρονη PPCI (π.χ. ευρεία χρήση θεινοπυριδινών και/ή αναστολέων της Gr IIa/ IIIb).<sup>65,66</sup> Έτσι, λοιπόν, η enoxaparin αποτελεί μία ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική της UFH. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση κάποιας άλλης LMWH έναντι της enoxaparin σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε PPCI. Η εναλλαγή μεταξύ UFH και enoxaparin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και γι' αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται.<sup>60</sup> Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της enoxaparin.

**Fondaparinux.** Συγκρινόμενη με την UFH, η fondaparinux κατέληξε σε παρόμοια κλινική έκβαση αλλά μικρότερο ποσοστό αιμορραγίας όταν χρησιμοποιούνταν στα πλαίσια PPCI.<sup>56</sup> Ωστόσο, ο σχηματισμός θρόμβων στους καθετήρες

επέβαλε τη συμπληρωματική θεραπεία με UFH. Η χρήση των δύο αυτών παραγόντων δε συστήνεται έναντι της μεμονωμένης χορήγησης UFH, παρά το γεγονός ότι η fondaparinux - συγκρινόμενη με την UFH - μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας στους ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε PPCI. Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της fondaparinux.

**Bivalirudin.** Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες διαπίστωσαν μικρότερο ποσοστό αιμορραγίας και μείωση της βραχυ- και μακροπρόθεσμης θνητότητας όταν η bivalirudin συγκρίνονταν με το συνδυασμό UFH και αναστολέων της Gr IIa/IIIb σε ασθενείς με STEMI που θα υποβάλλονταν σε PCI.<sup>67-69</sup> Διάφορες άλλες μελέτες και σειρές περιστατικών έδειξαν βελτιωμένα ή ουδέτερα αποτελέσματα και μικρότερο ποσοστό αιμορραγίας όταν η bivalirudin συγκρίνονταν με την UFH. Έτσι, η bivalirudin αποτελεί μία ασφαλή εναλλακτική της UFH. Ωστόσο, διαπιστώθηκε μία ήπια αύξηση του ποσοστού θρόμβωσης των stent μέσα στις πρώτες 24h μετά την PCI.<sup>67</sup>

### Στρατηγικές και συστήματα φροντίδας

Έχουν διερευνηθεί διάφορες στρατηγικές για τη βελτίωση της ποιότητας της εξωνοσοκομειακής φροντίδας ασθενών με ACS. Αυτές οι στρατηγικές στοχεύουν κυρίως στην ταχεία αναγνώριση ασθενών με STEMI, ώστε να μειωθεί η καθυστέρηση στην εφαρμογή θεραπείας επαναιμάτωσης. Εξάλλου, έχουν θεσπιστεί κριτήρια διαλογής για την επιλογή ασθενών υψηλού κινδύνου με non-STEMI-ACS, ώστε να μεταφερθούν σε τριτοβάθμια νοσοκομεία που παρέχουν 24/7 (ολοήμερη και καθημερινή λειτουργία) υπηρεσίες PCI. Σε αυτό το πλαίσιο και κατά τη διάρκεια της αρχικής φροντίδας, εκτός από τη διεξαγωγή των βασικών διαγνωστικών βημάτων που είναι απαραίτητα για την κλινική εκτίμηση του ασθενούς και την ερμηνεία ενός ΗΚΓ 12 απαγωγών, θα πρέπει να ληφθούν και διάφορες σοβαρές αποφάσεις. Αυτές οι αποφάσεις συσχετίζονται με:

- (1) Στρατηγικές επαναιμάτωσης σε ασθενείς με STEMI π.χ. PPCI έναντι (προ)νοσοκομειακής θρομβόλυσης.
- (2) Παράκαμψη του πλησιέστερου, αλλά χωρίς δυνατότητες PCI, νοσοκομείου και λήψη μέτρων για μείωση της καθυστέρησης εφόσον έχει επιλεγεί PPCI.
- (3) Παρεμβάσεις σε ειδικές καταστάσεις, όπως σε ασθενείς που ανένηψαν επιτυχώς μετά από μη τραυματική καρδιακή ανακοπή, ασθενείς σε καταπληξία ή ασθενείς με non-STEMI ACS, οι οποίοι είναι ασταθείς ή έχουν σημεία πολύ υψηλού κινδύνου.

### Στρατηγική επαναιμάτωσης σε ασθενείς με STEMI

Η θεραπεία επαναιμάτωσης σε ασθενείς με STEMI αποτελεί την πιο σημαντική πρόοδο στην αντιμετώπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών. Η θεραπεία επαναιμάτωσης θα πρέπει να ξεκινάει όσο το δυνατόν νωρίτερα, ανεξάρτητα από την μέθο-

δο που θα επιλεγεί, σε ασθενείς με STEMI, οι οποίοι προσέρχονται εντός των πρώτων 12h από την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>70-72</sup> Η επαναιμάτωση μπορεί να επιτευχθεί με θρομβόλυση, PPCI ή συνδυασμό τους. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας επαναιμάτωσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων. Η θρομβόλυση είναι περισσότερο αποτελεσματική στις πρώτες 2-3h από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η PPCI είναι λιγότερο χρονοεναίσθητη.<sup>73</sup>

### Θρομβόλυση

Σε μια μεταανάλυση 6 μελετών, επί συνόλου 6434 ασθενών, διαπιστώθηκε μείωση κατά 17% της θνητότητας μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εξωνοσοκομειακή θρομβόλυση σε σύγκριση με όσους υποβλήθηκαν σε ενδοκομιακή θρομβόλυση.<sup>74</sup> Ένα αποτελεσματικό και ασφαλές σύστημα εξωνοσοκομειακής θρομβόλυσης προϋποθέτει την ύπαρξη επαρκών παροχών και διευκολύνσεων για τη διάγνωση και θεραπεία του STEMI και των επιπλοκών του. Ιδανικά, θα πρέπει να υπάρχει δυνατότητα επικοινωνίας με έμπειρους νοσοκομειακούς ιατρούς (όπως ιατρούς επείγουσας ιατρικής ή καρδιολόγους). Το κέρδος χρόνου από την εξωνοσοκομειακή θρομβόλυση ήταν κατά μέσο όρο 60min, και τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από την εμπειρία του ενεργούντος. Έτσι, η χορήγηση θρομβολυτικών εξωνοσοκομειακά σε ασθενείς με STEMI ή σημεία και συμπτώματα ACS με πιθανολογούμενο πρωτοεμφανιζόμενο LBBB είναι ωφέλιμη. Η θρομβόλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια από εκπαιδευμένους διασώστες, νοσηλευτές ή ιατρούς χρησιμοποιώντας καθιερωμένα πρωτόκολλα.<sup>75-80</sup> Η αποτελεσματικότητά της είναι μεγαλύτερη εντός των πρώτων 3h από την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>74</sup> Ασθενείς με συμπτώματα ACS και ΗΚΓ αποδείξεις STEMI (ή πιθανολογούμενου νέου LBBB ή αληθούς οπισθίου εμφράγματος), οι οποίοι προσέρχονται αμέσως στο ΤΕΠ, πρέπει να λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία όσο το δυνατόν νωρίτερα εκτός και αν υπάρχει δυνατότητα διενέργειας έγκαιρης PPCI.

### Κίνδυνοι θρομβολυτικής θεραπείας

Οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν θρομβολυτική θεραπεία πρέπει να είναι ενήμεροι για τις αντενδείξεις (πίνακας 5.1) και τους κινδύνους της. Ασθενείς με μεγάλα AMIs (π.χ. όπως υποδεικνύεται από 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 ό,τι στα πρόσθια εμφράγματα. Ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν σαφώς υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, αλλά το απόλυτο ποσοστό οφέλους της θρομβολυτικής θεραπείας είναι παρόμοιο με αυτό των νεότερων ασθενών. Ασθενείς ηλικίας >75ετών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας από θρομβόλυση. Ως εκ τούτου το απόλυτο όφελος της θρομβόλυσης περιορίζεται από αυτή την επιπλοκή. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας αυξά-

νεται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση >180mmHg. Αυτός ο βαθμός υπέρτασης αποτελεί σχετική αντένδειξη θρομβόλυσης. Επίσης, ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας εξαρτάται από τη χορήγηση αντιθρομβίνης και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

### Πρωτογενής διαδεσμική αγγειοπλαστική

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων με ή χωρίς τοποθέτηση stent αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με STEMI, γιατί έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες και μεταανάλυσεις ότι είναι ανώτερη από τη θρομβόλυση όσον αφορά στο συνδυασμένο καταληκτικό σημείο του θανάτου, της συγκοπής και του επανεμφράγματος.<sup>81,82</sup> Η βελτίωση αυτή διαπιστώθηκε όταν η PPCI διενεργούνταν από έμπειρους ιατρούς σε κέντρα με μεγάλο αριθμό περιστατικών και με περιορισμένη χρονική καθυστέρηση από την πρώτη επαφή με τον ασθενή μέχρι το πρώτο φούσκωμα του μπαλονιού.<sup>83</sup> Έτσι, λοιπόν, η PPCI, η οποία διεξάγεται σε ένα κέντρο με μεγάλο αριθμό περιστατικών, σύντομα μετά την πρώτη ιατρική επαφή (First Medical Contact: FMC), και εκτελείται από κάποιον, ο οποίος είναι έμπειρος και διατηρεί ικανοποιητικό επίπεδο επιδεξιότητας, αποτελεί την προτιμώμενη θεραπεία, καθώς συγκρινόμενη με τη θρομβόλυση βελτιώνει τα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.

### Θρομβόλυση έναντι πρωτογενούς PCI

Η εφαρμογή πρωτογενούς PCI περιορίζεται από τις μειωμένες δυνατότητες πρόσβασης σε αιμοδυναμικό εργαστήριο με κατάλληλα εκπαιδευμένους κλινικούς και την καθυστέρηση μέχρι το πρώτο φούσκωμα του μπαλονιού. Η θρομβολυτική θεραπεία αποτελεί μία ευρέως διαθέσιμη στρατηγική επαναιμάτωσης. Και οι δύο στρατηγικές είναι καλά καθιερωμένες και έχουν αποτελέσει αντικείμενα μεγάλων τυχαίοποιημένων πολυκεντρικών μελετών τις τελευταίες δεκαετίες. Κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος και οι δύο θεραπείες έχουν εξελιχθεί σημαντικά και οι υπάρχουσες αποδείξεις είναι ετερογενείς. Στις τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης μεταξύ PPCI και θρομβόλυσης, η τυπική καθυστέρηση από τη λήψη της απόφασης μέχρι την έναρξη της θεραπείας - είτε PPCI είτε θρομβόλυσης - ήταν μικρότερη από 60min. Διάφορες αναφορές και επίσημες καταγραφές που συγκρίνουν τη θρομβολυτική θεραπεία (συμπεριλαμβανόμενης και της προνοσοκομειακής) με την PPCI, έδειξαν μία τάση για βελτιωμένη επιβίωση όταν η θρομβολυτική θεραπεία ξεκινούσε μέσα στις πρώτες 2h από την έναρξη των συμπτωμάτων και συνδυάζονταν με καθυστερημένη ή PCI διάσωσης.<sup>84-86</sup> Σε καταγραφές που αντανακλούν την καθιερωμένη πρακτική περισσότερο ρεαλιστικά, η αποδεκτή σχετιζόμενη με PPCI χρονική καθυστέρηση [διάστημα μεταξύ διάγνωσης και πρώτου φουσκώματος μπαλονιού μείον το διάστημα μεταξύ διάγνωσης και εισαγωγής βελόνης], ώστε να εξασφαλίζεται η ανωτερότητά της έναντι της θρομβόλυσης, κυμαίνονταν σημαντικά μεταξύ 45 και >180min, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς (ηλικία,

**Πίνακας 5.1.** Αντενδείξεις θρομβόλυσης<sup>a</sup>**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 3 εβδομάδων)
- Γαστρεντερική αιμορραγία κατά τη διάρκεια του τελευταίου μηνός
- Γνωστή αιμορραγική διαταραχή
- Ανεύρυσμα αορτής

**Σχετικές αντενδείξεις**

- Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών
- Per os αντιπηκτική αγωγή
- Κύηση/Τοκετός εντός της τελευταίας εβδομάδας
- Μη συμπίεσιμες παρακεντήσεις
- Τραυματική αναζωογόνηση
- Ανθιστάμενη υπέρταση (Συστολική αρτηριακή πίεση >180mmHg)
- Προχωρημένη ηπατική νόσος
- Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
- Ενεργό πεπτικό έλκος

a Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας

εντόπιση εμφράγματος και διάρκεια συμπτωμάτων).<sup>87</sup> Εξάλλου, υπάρχουν λίγα δεδομένα για την ανωτερότητα της PPCI έναντι της θρομβόλυσης σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών, όπως ασθενείς μετά από CABG, με νεφρική ανεπάρκεια ή με σακχαρώδη διαβήτη.<sup>88,89</sup> Ο χρόνος καθυστέρησης μπορεί να μειωθεί σημαντικά με βελτίωση των συστημάτων φροντίδας.<sup>13,90-93</sup>

- Προνοσοκομειακή καταγραφή ΗΚΓ
- Μετάδοση του ΗΚΓ στο νοσοκομείο υποδοχής
- Οργάνωση τηλεφωνικής ενεργοποίησης του αιμοδυναμικού εργαστηρίου
- Απαιτήση δυνατότητας ετοιμότητας του αιμοδυναμικού εργαστηρίου εντός 20min
- Παρουσία ενός υπεύθυνου καρδιολόγου σε μόνιμη βάση στο νοσοκομείο
- Παροχή στοιχείων ανάδρασης σε πραγματικό χρόνο
- Ενθάρρυνση δέσμευσης της διοίκησης
- Ενθάρρυνση ομαδικής προσέγγισης

Εάν δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή PPCI μέσα σε ένα αποδεκτό χρονικό διάστημα, τότε θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα εφαρμογής άμεσης θρομβόλυσης (εκτός και εάν υπάρχει αντένδειξη), ανεξάρτητα από την ανάγκη για επείγουσα μεταφορά. Στους ασθενείς που υπάρχει αντένδειξη για θρομβόλυση προτιμάται ακόμη και η καθυστερημένη PCI από την πλήρη απουσία θεραπείας επανααιμάτωσης. Για ασθενείς με STEMI, οι οποίοι προσέρχονται σε καταπληξία, η πρωτογενής PCI (ή η επέμβαση αορτοστεφανιαίας παρά-

καμψης) αποτελούν τις προτεινόμενες θεραπείες επανααιμάτωσης. Η θρομβόλυση εξετάζεται μόνο εάν υπάρχει σημαντική καθυστέρηση για τη διενέργεια PCI.

**Διαλογή και διανοσοκομειακή μεταφορά για πρωτογενή PCI**

Ο κίνδυνος θανάτου, επανεμφράγματος ή συγκοπής ελαττώνεται, εάν οι ασθενείς με STEMI μεταφερθούν εγκαίρως από τα νοσοκομεία της κοινότητας σε τριτοβάθμια κέντρα με υποδομή για πρωτογενή PCI.<sup>82,94,95</sup> Δεν είναι σαφές αν η άμεση θρομβολυτική θεραπεία (εξω- ή ενδονοσοκομειακά) ή η μεταφορά για PPCI είναι ανώτερη σε νεότερους ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα και διάρκεια συμπτωμάτων <2-3h.<sup>87</sup> Η μεταφορά ασθενών με STEMI για PPCI είναι δικαιολογημένη σε όσους προσέρχονται μετά από 3h αλλά όχι πέραν των 12h από την έναρξη των συμπτωμάτων, με δεδομένο βέβαια ότι η μεταφορά μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα.

**Συνδυασμός θρομβόλυσης και διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης**

Η θρομβόλυση και η PCI μπορούν να συνδυαστούν με διάφορους τρόπους, ώστε να αποκαταστήσουν τη στεφανιαία αιματική ροή και την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Δεν υπάρχει ομοιομορφία όσον αφορά στην ονοματολογία που χρησιμοποιείται για περιγράψει τη PCI σε αυτά τα θεραπευτικά σχήματα. Διευκολυνόμενη PCI ονομάζεται αυτή που διεξάγεται άμεσα μετά τη θρομβόλυση, η φαρμακο-επεμβατική στρατηγική αναφέρεται σε PCI που πραγματοποιείται ως ρουτίνα 3-24h μετά τη θρομβόλυση και ως PCI διάσωσης

ορίζεται η PCI που διεξάγεται μετά από μία αποτυχημένη θεραπεία επαναιμάτωσης (όπως αυτή αποδεικνύεται από <50% υποχώρησης της ανόσπασης του ST στα 60-90min μετά την ολοκλήρωση της θρομβόλυσης). Αυτές οι στρατηγικές διακρίνονται από την διεξαγωγή PCI ως ρουτίνας, όπου η αγγειογραφία και η παρέμβαση πραγματοποιούνται αρκετές ημέρες μετά από μία επιτυχημένη θρομβόλυση.

Διάφορες μελέτες και μεταanalύσεις καταδεικνύουν χειρότερη έκβαση μετά από PCI ρουτίνας άμεσα ή όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά από θρομβόλυση.<sup>48,95</sup> Έτσι, η διεξαγωγή διευκολυνόμενης PCI ως ρουτίνα δεν προτείνεται, παρά το γεγονός ότι μπορεί κάποιες συγκεκριμένες ομάδες ασθενών να ωφελούνται από αυτή τη διαδικασία.<sup>96</sup> Δικαιολογείται η διεξαγωγή αγγειογραφίας και, εφόσον είναι απαραίτητο, PCI σε ασθενείς, όπου έχει αποτύχει η θρομβόλυση σύμφωνα με τα κλινικά σημεία και/ή μη ικανοποιητική υποχώρηση της ανόσπασης του ST.<sup>97</sup>

Σε περιπτώσεις κλινικά επιτυχούς θρομβόλυσης (αποδεικνυόμενη από κλινικά σημεία και υποχώρηση της ανόσπασης του ST >50%), η διεξαγωγή καθυστερημένης αγγειογραφίας μετά από αρκετές ώρες από τη θρομβόλυση φαίνεται να βελτιώνει την έκβαση. Αυτή η στρατηγική προϋποθέτει πρώιμη μεταφορά μετά τη θρομβολυτική θεραπεία για αγγειογραφία και PCI εφόσον είναι απαραίτητο.<sup>98,99</sup>

## Ειδικές καταστάσεις

### Καρδιογενής καταπληξία

Η καρδιογενής καταπληξία (και σε κάποιο βαθμό, η βαριά ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας) είναι μια από τις επιπλοκές των ACS και συνοδεύεται από ποσοστά θνητότητας >50%. Η καρδιογενής καταπληξία σε περιπτώσεις STEMI δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβολυτικής θεραπείας, αλλά η PCI αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Η πρώιμη επαναγγείωση (π.χ. PPCI ή διευκολυνόμενη PCI) ενδείκνυται σε όσους ασθενείς αναπτύσσουν καταπληξία εντός 36h από την έναρξη συμπτωμάτων AMI και είναι κατάλληλοι για επαναγγείωση.<sup>100</sup>

Υποψιαστείτε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με κατώτερο έμφραγμα, κλινικά σημεία καταπληξίας και διαυγή πνευμονικά πεδία. Ανόσπαση του ST >1 mm στην V4R απαγωγή αποτελεί χρήσιμο δείκτη εμφράγματος της δεξιάς κοιλίας. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν ενδονοσοκομειακή θνητότητα μέχρι πάνω από 30% και πολλοί μπορεί να ωφεληθούν σημαντικά από θεραπεία επαναιμάτωσης. Αποφύγετε τα νιτρούδη και άλλα αγγειοδιασταλτικά, και αντιμετωπίστε την υπόταση με IV χορήγηση υγρών.

### Επαναιμάτωση μετά από επιτυχή KΑΡΡΙΑ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να έχουν οξεία στεφανιαία απόφραξη με σημεία STEMI στο ΗΚΓ. Ωστόσο, καρδιακή ανακοπή λόγω ισχαιμικής καρδιακής νόσου μπορεί να προκύψει και επί απουσίας αυτών των ευρημάτων. Σε διάφορες σειρές περι-

στατικών έχει φανεί ότι η αγγειογραφία και εφόσον είναι απαραίτητη η PCI είναι εφικτή σε ασθενείς με ROSC μετά από καρδιακή ανακοπή. Σε πολλούς ασθενείς η απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών ή υψηλού βαθμού στενώσεις μπορούν να αναγνωρισθούν και αντιμετωπισθούν. Η θρομβόλυση μπορεί να αποτελέσει μία εναλλακτική μέθοδο σε ασθενείς με ΗΚΓ ευρήματα STEMI.<sup>101</sup> Έτσι, σε ασθενείς με STEMI ή πρωτοεμφραζόμενο LBBB στο ΗΚΓ μετά από ROSC μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αγγειογραφίας και διαδερμικής παρέμβασης ή θρομβόλυσης.<sup>102,103</sup> Δικαιολογείται η διεξαγωγή άμεσης αγγειογραφίας και PCI σε επιλεγμένους ασθενείς, παρά την έλλειψη ανόσπασης του ST στο ΗΚΓ ή προηγηθέντων κλινικών ευρημάτων όπως θωρακικός πόνος. Ακόμη, δικαιολογείται να συμπεριληφθεί η θεραπεία επαναιμάτωσης σε ένα καθιερωμένο πρωτόκολλο φροντίδας μετά από καρδιακή ανακοπή ως στοιχείο μιας στρατηγικής για τη βελτίωση της έκβασης.<sup>104</sup> Η θεραπεία επαναιμάτωσης δε θα πρέπει να αποκλείει άλλες θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβανόμενης της θεραπευτικής υποθερμίας.

## Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη

Προληπτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς που προσέρχονται με ACS θα πρέπει να ξεκινούν σύντομα μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή να συνεχίζονται εάν ήδη βρίσκονται σε εφαρμογή. Οι προληπτικές παρεμβάσεις βελτιώνουν την πρόγνωση μειώνοντας τον αριθμό των μείζονος βαρύτητας καρδιοαγγειακών επεισοδίων. Η πρόληψη με φάρμακα περιλαμβάνει β-αποκλειστές, αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου (Angiotensin Converting Enzyme: ACE), αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Receptor Blockers: ARB) και στατίνες, καθώς και τη βασική θεραπεία με ASA και εφόσον ενδείκνυται με θειενοτυριδίνες.

### Β-αποκλειστές

Αρκετές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν κυρίως στην προ επαναιμάτωσης εποχή, καταδεικνύουν μείωση της θνητότητας και της συχνότητας επανεμφράγματος και καρδιακής ρήξης καθώς επίσης και ελαττωμένη συχνότητα VF και υπερκοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν πρώιμα με β-αποκλειστές.<sup>105</sup> Η IV χορήγηση β-αποκλειστών μπορεί επίσης να ελαττώσει τη θνητότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PPCI, οι οποίοι δεν βρίσκονται σε per os αγωγή με β-αποκλειστές.

Οι μελέτες για τους β-αποκλειστές είναι σε μεγάλο βαθμό ετερογενείς όσον αφορά στη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας. Ελάχιστα είναι τα στοιχεία για χορήγησή τους στο προνοσοκομειακό περιβάλλον ή στο ΤΕΠ. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο καρδιογενούς καταπληξίας σε ασθενείς με STEMI, ακόμη και στις περιπτώσεις όπου το ποσοστό σοβαρών ταχυαρρυθμιών μειώνεται από τη χορήγηση β-αποκλειστών.<sup>106</sup>

Δεν υπάρχουν αποδείξεις, οι οποίες να υποστηρίζουν την

IV χορήγηση β-αποκλειστών στο προνοσοκομειακό περιβάλλον ή στο ΤΕΠ. Μπορεί να έχουν ένδειξη σε ειδικές καταστάσεις όπως η σοβαρή υπέρταση ή οι ταχυαρρυθμίες, επί απουσίας αντενδείξεων. Δικαιολογείται η έναρξη per os χορήγησης β-αποκλειστών σε χαμηλές δόσεις, μόνο αφού ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί.

#### Αντιαρρυθμικά

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την 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. Αυτό εξηγεί γιατί πολλές μελέτες έχουν σχεδιασθεί με στόχο να καταδείξουν την προφυλακτική δράση της αντιαρρυθμικής θεραπείας.<sup>107</sup> Έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της προφυλακτικής χορήγησης αντιαρρυθμικών φαρμάκων (λιδοκαΐνη, μαγνήσιο, δισοπυραμίδη, μεξιλετίνη, βεραπαμίλη, σοταλολόλη και τοκαϊνιμίδη) σε ασθενείς με ACS. Η προφύλαξη με λιδοκαΐνη ελαττώνει τη συχνότητα της VF αλλά μπορεί να αυξήσει τη θνητότητα.<sup>108</sup> Θεραπεία ρουτίνας με μαγνήσιο σε ασθενείς με AMI δε βελτιώνει τη θνητότητα. Προφύλαξη από αρρυθμίες με τη χορήγηση δισοπυραμίδης, μεξιλετίνης, βεραπαμίδης ή άλλων αντιαρρυθμικών χορηγούμενων εντός των πρώτων ωρών μετά από ένα ACS δεν βελτιώνει τη θνητότητα. Έτσι, προφυλακτική θεραπεία με αντιαρρυθμικά δεν προτείνεται.

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

Οι από του στόματος χορηγούμενοι ACE αναστολείς ελαττώνουν τη θνητότητα, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με AMI με ή χωρίς πρώιμη θεραπεία επαναμιάτωσης. Οι ωφέλιμες επιδράσεις είναι περισσότερο εμφανείς σε ασθενείς με πρό-

σθιο έμφραγμα, πνευμονική συμφόρηση ή κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <40%. Μη χορηγείτε ACE αναστολείς αν η συστολική αρτηριακή πίεση κατά την εισαγωγή του ασθενούς είναι <100mmHg ή υπάρχει κάποια γνωστή αντένδειξη στα συγκεκριμένα φάρμακα. Έχει διαπιστωθεί μια τάση αύξησης της θνητότητας μετά από IV χορήγηση ACE αναστολέων εντός των πρώτων 24h από την έναρξη των συμπτωμάτων. Έτσι, λοιπόν, χορηγείτε per os ACE αναστολείς εντός 24h από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ασθενείς με AMI ασχέτως αν σχεδιάζεται ή όχι πρώιμη επαναμιάτωση, 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 ARB σε ασθενείς ανθεκτικούς στους ACE αναστολείς.<sup>109,110</sup>

#### Στατίνες

Οι στατίνες ελαττώνουν τη συχνότητα των μείζονος βαρύτητας καρδιαγγειακών επεισοδίων, όταν χορηγούνται εντός των πρώτων ημερών από την έναρξη του ACS.<sup>110,111</sup> Το ενδεχόμενο θεραπείας με στατίνες θα πρέπει να εξετάζεται εντός 24h από την έναρξη του ACS εκτός και εάν αντενδείκνυται (στόχος επίπεδα LDL χοληστερόλης <80mg/dl [2.1 mmol/l]). Αν οι ασθενείς λαμβάνουν ήδη στατίνες δε θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.<sup>113</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.
2. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
3. 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, 193-201 e1-5.
4. 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.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
7. 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.
8. Khraim FM, Carey MG. Predictors of pre-hospital delay among patients with acute myocardial infarction. *Patient Educ Couns* 2009;75:155-61.
9. 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.
11. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin doesn't predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979-86.
12. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2001;37:461-70.
13. 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.

14. Brainard AH, Raynovich W, Tandberg D, Bedrick EJ. The prehospital 12-lead electrocardiogram's effect on time to initiation of reperfusion therapy: a systematic review and meta-analysis of existing literature. *Am J Emerg Med* 2005;23:351-6.
15. 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.
16. 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.
17. Feldman JA, Brinsfield K, Bernard S, White D, Maciejko T. Real-time paramedic compared with blinded physician identification of ST-segment elevation myocardial infarction: results of an observational study. *Am J Emerg Med* 2005;23:443-8.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Collinson PO, Gaze DC, Morris F, Morris B, Price A, Goodacre S. Comparison of biomarker strategies for rapid rule out of myocardial infarction in the emergency department using ACC/ESC diagnostic criteria. *Ann Clin Biochem* 2006;43:273-80.
22. Schuchert A, Hamm C, Scholz J, Klimmeck S, Goldmann B, Meinertz T. Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:45-8.
23. Keller T, Zeller T, Pectz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
24. 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.
25. 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.
26. Hess EP, Thiruganasambandamoorthy V, Wells GA, et al. Diagnostic accuracy of clinical prediction rules to exclude acute coronary syndrome in the emergency department setting: a systematic review. *CJEM* 2008;10:373-82.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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 randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
33. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;1:1121-3.
34. 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.
35. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD007160.
36. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63:vi1-68.
37. 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.
38. Barbash IM, Freimark D, Gottlieb S, et al. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. *Cardiology* 2002;98:141-7.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
44. 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.
45. 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.
46. Bosch X, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002130.
47. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98 [erratum appears in *Lancet* 2002 June 15;359(9323):2120].
48. 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.
49. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
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. Pannu R, Andraws R. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Pathw Cardiol* 2008;7:5 10.
52. De Luca G, Gibson M, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation. An individual patients' data metaanalysis. *Heart* 2008.
53. 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.
54. 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.
  55. 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.
  56. 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.
  57. 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.
  58. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
  59. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-16.
  60. 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.
  61. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
  62. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB, Yusuf S. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a metaanalysis of the randomized trials. *Circulation* 2005;112:3855-67.
  63. 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.
  64. 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.
  65. Zeymer U, Gitt A, Junger C, et al. Efficacy and safety of enoxaparin in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2008;99:150-4.
  66. 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.
  67. 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.
  68. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
  69. Madsen JK, Chevalier B, Darius H, et al. Ischaemic events and bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention with concomitant bivalirudin treatment. *EuroIntervention* 2008;3:610-6.
  70. 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.
  71. 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:e 148-304.
  72. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., 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 March 30;121(12):e257. Dosage error in article text.
  73. 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.
  74. 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.
  75. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.
  76. 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.
  77. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. GREAT Group. *BMJ* 1992;305:548-53.
  78. 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.
  79. Pedley DK, Bissett K, Connolly EM, et al. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics. *BMJ* 2003;327:22-6.
  80. Grijseels EW, Bouten MJ, Lenderink T, et al. Pre-hospital thrombolytic therapy with either alteplase or streptokinase. Practical applications, complications and long-term results in 529 patients. *Eur Heart J* 1995;16:1833-8.
  81. 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.
  82. 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.
  83. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000;284:3131-8.
  84. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
  85. 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.
  86. 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.
  87. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when select-

- ing a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
88. 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.
  89. Peterson LR, Chandra NC, French WJ, Rogers WJ, Weaver WD, Tiefenbrunn AJ. Reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and prior coronary artery bypass graft surgery (National Registry of Myocardial Infarction 2). *Am J Cardiol* 1999;84:1287-91.
  90. 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;123:835-40.
  91. 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.
  92. Gross BW, Dauterman KW, Moran MG, et al. An approach to shorten time to infarct artery patency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:1360-3.
  93. 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.
  94. 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.
  95. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
  96. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, et al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:917-24.
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. Arntz HR, Wenzel V, Dissmann R, Marschalk A, Breckwoldt J, Muller D. Out-of-hospital thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients with high likelihood of ST-elevation myocardial infarction. *Resuscitation* 2008;76:180-4.
  102. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115: 1354-62.
  103. 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.
  104. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
  105. 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.
  106. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32.
  107. 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.
  108. 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.
  109. 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.
  110. 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.
  111. 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.
  112. 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.
  113. 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.