

Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης Κατευθυντήριες οδηγίες για την Αναζωογόνηση 2015

Κεφάλαιο 8. Αρχική αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Nikolaos I. Nikolaou^a, Hans-Richard Arntz^b, Abdelouahab Bellouc^c,
Farzin Beygui^d, Leo L. Bossaert^e, Alain Cariou^f, on behalf of the Initial
management of acute coronary syndromes section Collaborator

^aCardiology Department, Konstantopouleio General Hospital, Athens, Greece

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

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

^dInterventional Cardiology Unit, Caen University Hospital, Caen, France

^eDepartment of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

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

Απόδοση στα Ελληνικά: Γεωργία Τσαούση

Περίληψη των σημαντικότερων αλλαγών από τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2010

Παρακάτω συνοψίζονται περιληπτικά οι πιο σημαντικές απόψεις και αλλαγές στις νέες συστάσεις για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (Acute Coronary Syndromes, ACS) από τις τελευταίες κατευθυντήριες του ERC του 2010.

Διαγνωστικές παρεμβάσεις σε ACS

- Συνιστάται η προνοσοκομειακή λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) 12 απαγωγών σε ασθενείς με υποψία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) με ανύψωση του επάρματος ST (STEMI). Στους ασθενείς με STEMI η συγκεκριμένη πρακτική επιταχύνει την επανάρδευση των στεφανιαίων αγγείων στην προνοσοκομειακή και στη νοσοκομειακή φάση και μειώνει τη θνητότητα τόσο των ασθενών που προγραμματίζονται για πρωτογενή διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία (primary percutaneous coronary intervention - PPCI), όσο και αυτών που λαμβάνουν θεραπεία με θρομβολυτικά.

- Αξιολόγηση του ΗΚΓ με εικόνα STEMI από μη γιατρούς με ή χωρίς τη βοήθεια ερμηνείας ΗΚΓ από υπολογιστή προτείνεται εάν μπορεί να διασφαλιστεί επαρκής διαγνωστική ικανότητα μέσω της εφαρμογής προγραμμάτων διασφάλισης της ποιότητας.
- Η ενεργοποίηση του στεφανιογράφου ήδη από την προνοσοκομειακή φάση σε περίπτωση STEMI μπορεί να περιορίσει όχι μόνο την καθυστέρηση στην αντιμετώπιση αλλά και τη θνητότητα των ασθενών.
- Η αρνητική τιμή της υψηλής-ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης (hs-cTn) κατά τη διάρκεια της αρχικής εκτίμησης του ασθενή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητη ένδειξη για τον αποκλεισμό ενός ACS, αλλά σε ασθενείς με πολύ χαμηλό βαθμό στις κλίμακες αξιολόγησης κινδύνου μπορεί να δικαιολογήσει το πρόωρο εξιτήριο.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ACS

- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) (clopidogrel, ticagrelor, ή prasugrel- με συγκεκριμένους περιορισμούς), μπορούν να χορηγηθούν είτε προνοσοκομειακά ή στο Τμήμα Επειγόντων

Περιστατικών (ΤΕΠ) για τους ασθενείς με STEMI που προγραμματίζονται για πρωτογενή PCI.

- Μη-κλασματική ηπαρίνη (Unfractionated Heparin - UFH) μπορεί να χορηγηθεί είτε προ- ή ενδονοσοκομειακά σε ασθενείς με STEMI που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη πρωτογενή PCI.
- Εναλλακτικά αντί της UFH μπορεί να χορηγηθεί εnoxaparin προνοσοκομειακά σε STEMI.
- Σε ασθενείς με οξύ προκάρδιο άλγος και υποψία ACS δεν απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου, εκτός και εάν εκδηλώσουν υποξία, δύσπνοια ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.

Αποφάσεις επαναιμάτωσης σε STEMI

- Οι αποφάσεις επαναιμάτωσης έχουν αναθεωρηθεί σε μια ποικιλία πιθανών τοπικών καταστάσεων.
- Όταν η θρομβόλυση είναι η προβλεπόμενη στρατηγική θεραπεία για STEMI, συνιστάται η χρήση προνοσοκομειακής θρομβόλυσης σε σύγκριση με τη θρομβόλυση σε νοσοκομείο, όταν ο χρόνος μεταφοράς στο νοσοκομείο υπερβαίνει τα 30 λεπτά και το προσωπικό που αντιμετωπίζει τον ασθενή σε προνοσοκομειακό επίπεδο είναι καλά εκπαιδευμένο.
- Σε γεωγραφικές περιοχές όπου είναι διαθέσιμες τεχνικές PCI, η άμεση διαλογή των ασθενών με STEMI και η άμεση μεταφορά τους σε κέντρο που διαθέτει τη δυνατότητα διενέργειας PCI είναι προτιμότερη από την εφαρμογή θρομβόλυσης προνοσοκομειακά.
- Οι ασθενείς που προσέρχονται με STEMI στο ΤΕΠ ενός νοσοκομείου που δε διαθέτει την επιλογή διενέργειας PCI, θα πρέπει να διακομίζονται άμεσα σε ένα κέντρο διενέργειας PCI με την προϋπόθεση ότι η προβλεπόμενη καθυστέρηση για τη διενέργεια της PPCI είναι μικρότερη από 120 λεπτά (60 έως 90 λεπτά για τους ασθενείς που προσέρχονται πρώιμα και έχουν υποστεί εκτεταμένο OEM). Σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε θρομβόλυση και να μεταφερθούν σε κέντρο με δυνατότητα διενέργειας PCI.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θρομβολυτική αγωγή στο ΤΕΠ ενός κέντρου που δεν έχει τη δυνατότητα διενέργειας PCI θα πρέπει (εφόσον είναι αυτό εφικτό) να μεταφερθούν για πρώιμη αγγειογραφία ελέγχου (εντός 3 έως 24 ωρών από την ολοκλήρωση της θρομβολυτικής αγωγής) και όχι να μεταφερθούν μόνο σε περίπτωση εκδήλωσης ισχαιμίας του μυοκαρδίου.
- Η διενέργεια PCI σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 3 ωρών μετά την χορήγηση θρομβολυτικών παραγώ-

νων δε συστήνεται και μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο σε περίπτωση αποτυχημένης θρομβόλυσης.

Αποφάσεις επανάρδευσης του μυοκαρδίου στο νοσοκομείο έπειτα από την επάνοδο αυτόματης κυκλοφορίας (Return of Spontaneous Circulation - ROSC)

- Προτείνεται η αξιολόγηση με επείγοντα καρδιολογικό καθετηριασμό (και άμεση διενέργεια PCI εφόσον απαιτείται), σε επιλεγμένους ενήλικες ασθενείς με ROSC μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (out-of-hospital cardiac arrest - OHCA) επί εδάφους υποψίας καρδιακής προέλευσης με ανύψωση του ST στο ΗΚΓ, όπως και στους ασθενείς με STEMI αλλά χωρίς καρδιακή ανακοπή.
- Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση με ROSC έπειτα από OHCA επί εδάφους υποψίας καρδιακής προέλευσης χωρίς ανύψωση του ST στο ΗΚΓ, είναι λογικό να σκεφτούμε τον επείγοντα καρδιακό καθετηριασμό σε αιμοδυναμικό εργαστήριο σε ασθενείς εξαιρετικά υψηλού κινδύνου για καρδιακή ανακοπή εξαιτίας στεφανιαίας νόσου.

Εισαγωγή

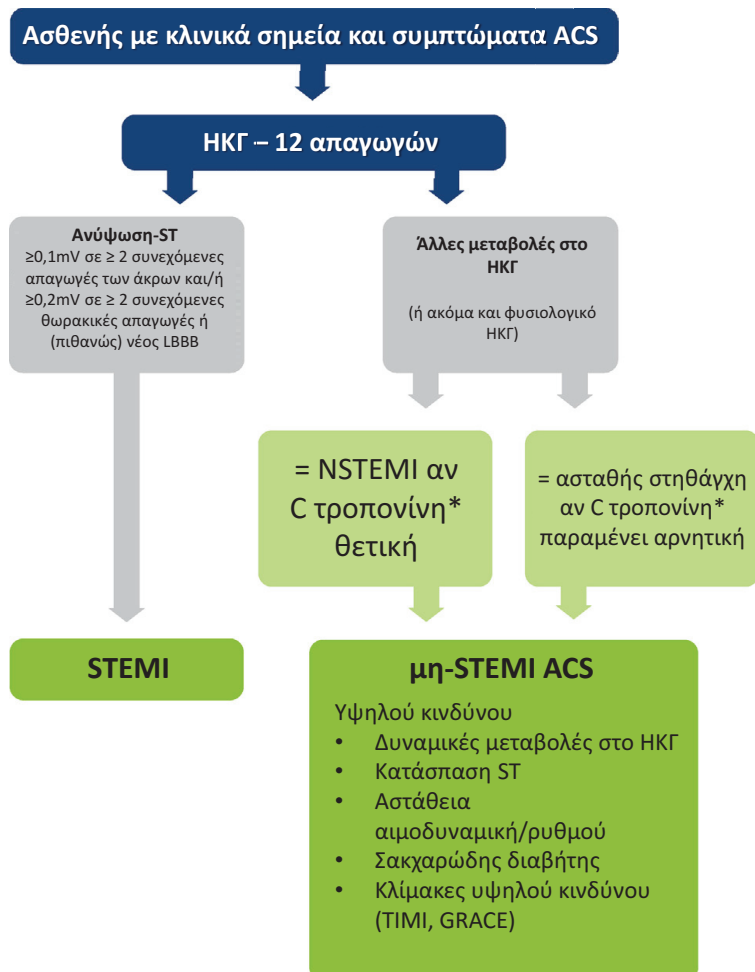
Παρά το γεγονός ότι σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες¹ η συχνότητα εκδήλωσης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (AMI) με αύξηση του επάρματος ST μειώνεται, η συχνότητα εκδήλωσης μη-STEMI οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (non-STEMI-ACS) αυξάνεται.² Αν και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα των STEMI έχει μειωθεί σημαντικά εξαιτίας της σύγχρονης θεραπείας επανάρδευσης και της βελτίωσης της δευτερογενούς προφύλαξης, η συνολική θνητότητα των 28 ημερών παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητη, εξαιτίας του ότι περίπου τα 2/3 των θανατηφόρων επεισοδίων συμβαίνουν πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, κυρίως εξαιτίας θανατηφόρων αρρυθμιών που προκαλούνται από την ισχαιμία.³ Έτσι, η βελτίωση της επιβίωσης έπειτα από μια ισχαιμική προσβολή μπορεί να επιτευχθεί περιορίζοντας την χρονική καθυστέρηση από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη ιατρική εκτίμηση και ξεκινώντας την σωστά κατευθυνόμενη φροντίδα ήδη από την πρώιμη εξωνοσοκομειακή φάση.

Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) περιλαμβάνει 3 διαφορετικές κλινικές οντότητες της οξείας στεφανιαίας νόσου (Εικόνα 8.1): Το έμφραγμα του μυοκαρδίου με άνοδο του ST (STEMI), το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς άνοδο του ST (NSTEMI) και την ασταθή στηθάγχη (UAP). Το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς άνοδο

του ST και η UAP συχνά περιγράφονται από κοινού με τον όρο non-STEMI-ACS. Η συνήθης παθοφυσιολογία του ACS περιλαμβάνει τη ρήξη ή την διάβρωση μιας αθηρωματικής πλάκας.⁴ Τα ευρήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) (απουσία ή παρουσία της ανύψωσης του διαστήματος ST) διαφοροποιούν το STEMI από το non-STEMI-ACS. Το τελευταίο ενδέχεται να εκδηλώνεται με κατάσπαση του ST, μη-ειδικές διαταραχές του ST ή ακόμη και με φυσιολογικό ECG. Επί απουσίας ανύψωσης του διαστήματος ST, η αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα των μυοκαρδιακών δεικτών, ειδικά των τροπονινών Τα ή Ι που συνιστούν τους πλέον ειδικούς δείκτες νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, είναι ενδεικτική ενός non-STEMI.

Τα ACS αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο κακοήθων αρρυθμιών που οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Οι θεραπευτικοί στόχοι είναι η αντιμετώπιση των οξέων απειλητικών για την ζωή καταστάσεων, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) ή σοβαρή βραδυκαρδία, η προστασία της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας και η

πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας περιορίζοντας την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρονται στις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η αντιμετώπιση εκτός του νοσοκομείου και η αρχική θεραπεία στο τμήμα επείγοντων περιστατικών (ΤΕΠ) μπορεί να διαφοροποιούνται ανάλογα με τις τοπικές δυνατότητες και τις ισχύουσες ρυθμίσεις. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση συχνά εξάγονται από μελέτες που αφορούν την πρώιμη αντιμετώπιση μετά την άφιξη στο νοσοκομείο. Υπάρχουν ελάχιστες καλής ποιότητας μελέτες που αναφέρονται στην εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση. Η Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιολογίας και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας/ Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας έχουν δημοσιεύσει αναλυτικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ACS με ή χωρίς ανύψωση του ST. Οι τρέχουσες συστάσεις είναι σύμφωνες με αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες.^{5,6}



Εικόνα 8.1. Ορισμοί των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ACS); ECG - ηλεκτροκαρδιογράφημα LBBB - αποκλεισμός αριστερού σκέλους, STEMI, - έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST, NSTEMI - έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST; c troponin - καρδιακή τροπονίνη. UAP - ασταθής στηθάγχη, TIMI - θρομβόλυση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, GRACE - καθολική βάση καταγραφής των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.

* Η C-τροπονίνη προτιμάται λόγω υψηλότερης ευαισθησίας

Διάγνωση και διαστρωμάτωση του κινδύνου των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Κλινικά σημεία και συμπτώματα των ACS

Η τυπική συμπτωματολογία ενός ACS περιλαμβάνει την εκδήλωση προκάρδιου άλγους με αντανάκλαση, αναπνευστικής δυσχέρειας και εφίδρωσης. Μη τυπική συμπτωματολογία ή ασυνήθεις κλινικές εκδηλώσεις ενδέχεται να παρουσιαστούν σε γυναίκες, σε ηλικιωμένους και σε διαβητικούς ασθενείς. Κανένα κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενός ACS δεν μπορεί μεμονωμένα να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση ενός ACS. Η μείωση της έντασης του προκάρδιου πόνου μετά την χορήγηση νιτρογλυκερίνης μπορεί να είναι παραπλανητική και δε συστήνεται ως διαγνωστικός χειρισμός.⁷ Η συμπτωματολογία μπορεί να είναι πιο έντονη και να διαρκεί περισσότερο σε ασθενείς με STEMI αλλά δεν είναι αξιόπιστο κριτήριο για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ STEMI και non-STEMI-ACS.^{5,8-10}

Το ιστορικό του ασθενή θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά κατά την αρχική προσέγγιση από το προσωπικό που θα παρέχει ιατρική φροντίδα. Η λήψη ενός κατάλληλου ιστορικού παρέχει τις πρώτες ενδείξεις για την εκδήλωση ενός ACS, κατευθύνει τον απαραίτητο διαγνωστικό έλεγχο ενώ σε συνδυασμό με τις πληροφορίες που παρέχονται από άλλες διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να συμβάλλει στη διαλογή και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων τόσο σε εξωνοσοκομειακό επίπεδο όσο και στο ΤΕΠ.

Η κλινική αναγνώριση ενός ACS συνιστά μια πρόκληση που υποδηλώνει το πόσο αναγκαία είναι η κατάλληλη εκπαίδευση του προσωπικού που διαχειρίζεται επείγοντα περιστατικά (Emergency Medical Service-EMS) συμπεριλαμβανομένων του ιατρικού και μη-ιατρικού προσωπικού ανάλογα με το είδος του συστήματος EMS. Συνιστάται η ύπαρξη ειδικών κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα πρέπει να είναι διαθέσιμα στις κλινικές ομάδες που εργάζονται τόσο σε προνοσοκομειακό επίπεδο όσο και στα ΤΕΠ.

ΗΚΓ 12 απαγωγών

Το ΗΚΓ 12 απαγωγών είναι η εξέταση «κλειδί» για την αξιολόγηση ενός ACS. Στην περίπτωση ενός STEMI υποδεικνύει την ανάγκη για άμεση θεραπεία επανάρδευσης [π.χ. πρωτογενή διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία (PCI) ή διενέργεια θρομβόλυσης προνοσοκομειακά]. Όταν υπάρχει υποψία ενός ACS θα πρέπει το ταχύτερο μετά την πρώτη επαφή με τον ασθενή να διενεργηθεί και να αξιολογηθεί ένα ΗΚΓ 12 απαγωγών, προκειμένου να

επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή διαλογή των ασθενών.^{6,8,10} Η τυπική διάγνωση ενός STEMI βασίζεται στην ανύψωση του ST, που μετράται στο σημείο J και εκπληρώνει συγκεκριμένα κριτήρια δυναμικού επί απουσίας υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LV) η αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (LBBB).⁵ Σε ασθενείς όπου υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία εξελισσόμενης ισχαιμίας του μυοκαρδίου με νέο ή πιθανόν νέο LBBB, σκεφτείτε την άμεση εφαρμογή θεραπείας επανάρδευσης, διενεργώντας κατά προτίμηση πρωτογενή PCI (PPCI). Η κοιλιακή βηματοδότηση ενδέχεται να καλύψει την παρουσία ενός εξελισσόμενου AMI και μπορεί να χρειαστεί επείγουσα αγγειογραφία τόσο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης όσο και την έναρξη της θεραπείας.

Οι δεξιές προκάρδιες απαγωγές θα πρέπει να καταγράφονται σε όλους τους ασθενείς με κατώτερο STEMI προκειμένου να ανιχνευθεί ένα AMI της δεξιάς κοιλίας. Η μεμονωμένη κατάσπαση του ST $\geq 0,05\text{mV}$ στις απαγωγές V1 έως V3 αντιπροσωπεύει STEMI στο κατώτερο – βασικό τμήμα της καρδιάς το οποίο μπορεί να επιβεβαιωθεί με την ανύψωση του επάρματος ST στις οπίσθιες απαγωγές (V7 έως V9). Όταν το ΗΚΓ που διενεργείται σε προνοσοκομειακό επίπεδο και στο ΤΕΠ αξιολογηθεί από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό μπορεί να παρέχει χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες.

Η καταγραφή ενός ΗΚΓ 12 απαγωγών προνοσοκομειακά καθιστά εφικτή την έγκαιρη ενημέρωση του νοσοκομείου και επισπεύδει την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων μετά την άφιξη στο νοσοκομείο. Από πολλές σχετικές μελέτες προκύπτει ότι η αξιολόγηση ενός ΗΚΓ 12 απαγωγών που διενεργείται προνοσοκομειακά μειώνει το χρόνο μεταξύ της εισαγωγής στο νοσοκομείο και της έναρξης θεραπείας επανάρδευσης από 10 έως 60 λεπτά. Αυτό σχετίζεται με βραχύτερους χρόνους επίτευξης επανάρδευσης και βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών τόσο αυτών που υποβάλλονται σε PCI όσο και αυτών που υποβάλλονται σε θρομβόλυση.¹¹⁻¹⁹

Το εκπαιδευμένο EMS προσωπικό (ιατροί επείγουσας ιατρικής, διασώστες και νοσηλεύτες) μπορούν να αναγνωρίσουν ένα STEMI όπως αυτό καθορίζεται από την ανύψωση του ST $\geq 0.1\text{mV}$ σε τουλάχιστο 2 παρακείμενες απαγωγές των άκρων ή $>0.2\text{mV}$ σε δύο προκάρδιες απαγωγές - με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία συγκριτικά με τη διαγνωστική ακρίβεια που επιτυγχάνεται στο νοσοκομείο.^{20,21} Είναι λογικό οι διασώστες και οι νοσηλεύτες να εκπαιδευτούν στη διάγνωση ενός STEMI χωρίς άμεση ιατρική καθοδήγηση, εφόσον υπάρχει αυστηρός έλεγχος ποιότητας.

Εφόσον η ερμηνεία του ΗΚΓ προνοσοκομειακά δεν είναι εφικτή στον τόπο του συμβάντος τότε η ανάλυση

μέσω υπολογιστή^{22,23} ή η μετάδοση του ΗΚΓ από τον τόπο του συμβάντος θεωρείται ως λογική επιλογή.^{14,22-29} Η καταγραφή και η μετάδοση ενός διαγνωστικά ποιοτικού ΗΚΓ προς το νοσοκομείο απαιτεί συνήθως λιγότερα 5 λεπτά. Όταν χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση ασθενών με υποψία ACS, η ανάλυση του ΗΚΓ μέσω υπολογιστή μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα της διάγνωσης ενός STEMI, ειδικά για ιατρούς μη έμπειρους στην ερμηνεία ενός ΗΚΓ. Το πλεονέκτημα της ανάλυσης ενός ΗΚΓ από ένα υπολογιστή όμως εξαρτάται από την ακρίβεια της καταγραφής του ΗΚΓ. Οι λανθασμένες καταγραφές μπορεί να παραπλανήσουν τους μη έμπειρους αναγνώστες των πληροφοριών που παρέχονται από ένα ΗΚΓ. Συνεπώς η ερμηνεία του ΗΚΓ με τη βοήθεια του υπολογιστή δε θα πρέπει να υποκαθιστά, αλλά θα πρέπει να λειτουργεί υποβοηθητικά προς την ερμηνεία ενός έμπειρου κλινικού.

Βιοχημικοί δείκτες, κανόνες πρώιμης εξόδου από το νοσοκομείο και πρωτόκολλα παρακολούθησης του προκάρδιου άλγους

Στις περιπτώσεις όπου δεν καταγράφεται ανύψωση του ST στο ECG, η παρουσία θετικού ιστορικού και η αυξημένη συγκέντρωση βιοχημικών δεικτών (τροπονίνης, CK και CKMB) είναι ενδεικτικά ενός non-STEMI και λειτουργούν διαφοροδιαγνωστικά για την παρουσία ενός STEMI ή ασταθούς στηθάγχης, αντίστοιχα. Η μέτρηση της ειδικής για το μυοκάρδιο τροπονίνης χρησιμοποιείται πλέον ως ρουτίνα εξαιτίας της υψηλότερης ειδικότητας και ευαισθησίας της. Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης συνιστούν ιδιαίτερα αξιόπιστο δείκτη για την αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης.^{30,31}

Προκειμένου να αξιοποιηθεί ο προσδιορισμός των βιοχημικών δεικτών κατά το βέλτιστο τρόπο, οι ιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την ευαισθησία, την ακρίβεια και τις φυσιολογικές τιμές της μεθόδου προσδιορισμού που χρησιμοποιεί το νοσοκομείο καθώς επίσης και την κινητική των βιοχημικών δεικτών μετά την έκλυση και την κάθαρσή τους. Στη σύγχρονη πρακτική έχουν αναπτυχθεί εξαιρετικά ευαίσθητες μέθοδοι προσδιορισμού της καρδιακής τροπονίνης. Αυτές μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία και να προάγουν την διάγνωση του AMI σε ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία ύποπτη για ισχαιμία του μυοκαρδίου.³²

Ο έλεγχος των βιοχημικών δεικτών του μυοκαρδίου θα πρέπει να αποτελεί μέρος της αρχικής εκτίμησης σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ με συμπτώματα ενδεικτικά ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Εξάλλου, η καθυστέρηση στην απελευθέρωση βιοχημικών δεικτών ενδεικτικών καταστροφής του μυοκαρδίου αναστέλλει την εφαρμογή τους ως διαγνωστικού μέσου κατά τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ενός AMI. Στους ασθενείς που προσέρχονται εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και στους οποίους οι αρχικές τιμές τροπονίνης είναι αρνητικές για AMI, η μέτρηση των βιοχημικών δεικτών θα πρέπει να επαναληφθεί στις 2 με 3 ώρες (έως 6 ώρες) αργότερα για την hs-cTn (έως και 12 ώρες για την συνήθη τροπονίνη). Καθώς στην πλειονότητα των ασθενών με πιθανό ACS δεν επιβεβαιώνεται τελικά η ύπαρξη ACS, ο εντοπισμός αυτών με ACS συνιστά πρόκληση. Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι το ποσοστό των ασθενών στους οποίους δεν τέθηκε η διάγνωση ενός υπάρχοντος ACS στο ΤΕΠ φθάνει στο 3.5% και συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα και θνητότητα.³³⁻³⁵

Η εφαρμογή μεθόδων για τον προσδιορισμό της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (hs), συνετέλεσε στην δημιουργία αλγορίθμων λήψης αποφάσεων που βασίζονται στην hs-cTn. Αυτό έχει συμβάλει στην σημαντική αύξηση του αριθμού των προτεινόμενων διαγνωστικών αλγορίθμων στο ΤΕΠ που συμπεριλαμβάνουν το ΗΚΓ, την τροπονίνη και την κλίμακα αξιολόγησης TIMI. Δεδομένα από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι ο συνδυασμός της hs-cTn με τις κλινικές πληροφορίες έχει εξαιρετική απόδοση στα πρωτόκολλα αποκλεισμού των 2 ωρών, ενώ το ίδιο φαίνεται ισχύει και για το πρωτόκολλο που βασίζεται αποκλειστικά στις τιμές της hs-cTnT για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση στη 1 ώρα.³⁶⁻³⁹

Δε συστήνεται η εφαρμογή της hs-cTn ως μεμονωμένου δείκτη για τον αποκλεισμό της διάγνωσης ενός ACS κατά τη χρονική φάση 0 και την 2^η ώρα, που ορίζεται ως <1% εκδήλωση μείζονων καρδιακών επεισοδίων (major adverse cardiac events -MACE) στις 30 μέρες.⁴⁰ Οι αρνητικές ενδείξεις από τον προσδιορισμό της hs-cTnI στις συγκεκριμένες χρονικές φάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τη διαστρωμάτωση χαμηλού κινδύνου (βαθμολογία σύμφωνα με TIMI κλίμακα 0 έως 1) για τον αποκλεισμό της διάγνωσης ενός ACS. Επίσης οι αρνητικές ενδείξεις cTnI και cTnT που καταγράφονται στη χρονική φάση 0 έως και την 3^η - 6^η ώρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τον πολύ χαμηλό κίνδυνο όπως προκύπτει από τη διαστρωμάτωση αυτού (Vancouver score 0 ή North American CP score 0 και ηλικία <50 έτη) για το αποκλεισμό της διάγνωσης ενός ACS.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν την εφαρμογή της τροπονίνης ως δοκιμασία αναφοράς για

την αντιμετώπιση (point-of-care testing-POCT) μεμονωμένα ως αρχική δοκιμασία σε προ-νοσοκομειακό επίπεδο για την αξιολόγηση ασθενών με συμπτώματα που θέτουν την υποψία ισχαιμίας του μυοκαρδίου.³² Στο ΤΕΠ, η εφαρμογή των μεθόδων προσδιορισμού της τροπονίνης ως δοκιμασία αναφοράς για την αντιμετώπιση μπορεί να βραχύνει τον χρόνο που μεσολαβεί έως την αντιμετώπιση και τη διάρκεια παραμονής στα ΤΕΠ.⁴¹ Μέχρι να πραγματοποιηθούν επιπλέον τυχαιοποιημένες μελέτες, οι υπόλοιπες δοκιμασίες προσδιορισμού μυοκαρδιακών δεικτών δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως επιλογή πρώτης γραμμής για τη διάγνωση και διαχείριση των ασθενών που προσέρχονται με συμπτωματολογία ACS.⁴²⁻⁴⁴

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες κλίμακες διαστρωμάτωσης του κινδύνου και αλγόριθμοι κλινικής πρόβλεψης που χρησιμοποιούν το ιστορικό, την κλινική εξέταση, το ECG και τις καρδιακές τροπονίνες με σκοπό την αναγνώριση ενός ACS με υψηλό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης. Μια εξίσωση εκτίμησης του κινδύνου θα πρέπει να παρέχει ακριβή διακριτική ικανότητα και διαμέτρηση του πιθανού κινδύνου. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ποιοι ασθενείς με ACS διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο, ώστε να τεθούν σε άμεση προτεραιότητα για πιο πρώιμη και πιο επιθετική αντιμετώπιση. Επίσης όμως θα πρέπει να μπορούν να γνωρίζουν ποιος είναι ο απόλυτος κίνδυνος έτσι ώστε οι ασθενείς να ενημερωθούν για τους κινδύνους και τα πλεονεκτήματα των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών και να τους παρασχεθεί οποιαδήποτε αναγκαία υποστήριξη για τη λήψη αποφάσεων με λογική σχέση κόστους-οφέλους. Οι πλέον συνήθεις σε χρήση κλίμακες διαστρωμάτωσης κινδύνου είναι η Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) και η Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση οι κλίμακες TIMI και GRACE ήταν οι μόνες που επικυρώθηκαν σε πολλαπλές κλινικές καταστάσεις, με την GRACE να παρουσιάζει την καλύτερη προγνωστική απόδοση με επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC περίπου 0.85.⁴⁵

Η κλίμακα GRACE φαίνεται ότι μπορεί με υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία να αναγνωρίσει ένα εκτεταμένο πληθυσμό χαμηλού κινδύνου, ο οποίος θεωρείται δυνητικά ασφαλής προκειμένου να λάβει πρώιμα εξιτήριο από τα ΤΕΠ και να τεθεί σε εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση, αλλά η πολυπλοκότητα του συγκεκριμένου εργαλείου ενδέχεται να περιορίζει την δυνατότητα εφαρμογής του.^{46,47} Η εφαρμογή των κλιμάκων αυτών σε προνοσοκομειακό επίπεδο όπου απουσιάζουν τα δεδομένα βιολογικών παραμέτρων (μυοκαρδιακοί βιοχημικοί δείκτες και κρεατινίνη) θεωρείται

δυσχερής. Σε αυτό το λόγο αποδίδεται πιθανότατα η περιορισμένη έμφαση σε πτυχές της προνοσοκομειακής αντιμετώπισης σε non-STEMI παρά τον κυρίαρχο ρόλο που αυτή διαδραματίζει στην συνολική διαμόρφωση της θνητότητας εξαιτίας ενός AMI. Το κατά πόσο η εφαρμογή ενός τοπικού προνοσοκομειακού προγράμματος πρώιμης διαστρωμάτωσης του κινδύνου, η έναρξη φροντίδας που βασίζεται σε ενδείξεις και η έγκαιρη στρατηγική παρέμβασης σε ασθενείς με non-STEMI μετρίου ή υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να βελτιώσει την έκβαση χρειάζεται διερεύνηση.⁴⁸ Η νέα έκδοση της κλίμακας GRACE (GRACE 2.0) χρησιμοποιεί μη γραμμικές εφαρμογές και φαίνεται ότι είναι πιο ακριβής σε σύγκριση με την αρχική έκδοση. Πλέον αξιολογείται σε βάθος χρόνου (1 έως 3 έτη) ενώ η τροποποίηση αυτής που θα περιλαμβάνει τις τιμές της κρεατινίνης ορού και την ταξινόμηση Killip, θα καταστήσει εφικτή τη διαστρωμάτωση του κινδύνου κατά την πρώτη προσέγγιση του ασθενή ανεξάρτητα από τον τόπο έναρξης της αντιμετώπισης.⁴⁹

Σε ασθενείς με υποψία ενός ACS ο συνδυασμός απουσίας ισχυρών ευρημάτων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση σε συνδυασμό με αρνητικά ευρήματα από το ΗΚΓ και τους βιοχημικούς δείκτες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον αξιόπιστο αποκλεισμό ενός ACS. Συνεπώς μια περίοδος παρακολούθησης είναι αναγκαία προκειμένου να οριστικοποιηθεί η διάγνωση και να γίνουν οι ενδεικνύμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Τα πρωτόκολλα παρακολούθησης του προκάρδιου άλγους συνιστούν συστήματα ταχείας αξιολόγησης ασθενών με υποψία ACS. Σε γενικούς άξονες θα πρέπει να περιλαμβάνουν την λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και τη διενέργεια κλινικής εξέτασης, ενώ ακολουθεί μια περίοδος παρατήρησης, κατά την οποία διενεργείται μια σειρά ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και μετρήσεων βιοχημικών δεικτών του μυοκαρδίου. Σε κάποια χρονική στιγμή έπειτα από τον αποκλεισμό του AMI, η αξιολόγηση του ασθενή θα πρέπει να συμπληρώνεται είτε με μη-επεμβατική εξέταση των ανατομικών δομών των στεφανιαίων αγγείων είτε με δοκιμασία πρόκλησης ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα συγκεκριμένα πρωτόκολλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βελτιώσουν την ακρίβεια ως προς την αναγνώριση των ασθενών που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο ή διενέργεια περαιτέρω διαγνωστικού ελέγχου ενώ ταυτόχρονα διατηρούν την ασφάλεια των ασθενών, μειώνοντας τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας.⁵⁰

Σε ασθενείς που προσέρχονται στα ΤΕΠ με ιστορικό ενδεικτικό ACS, αλλά με φυσιολογικό αρχικό έλεγχο, η παρακολούθηση του προκάρδιου άλγους σε ειδικές μονάδες ίσως συνιστά μια ασφαλή και αποτελεσματική

τακτική για την αξιολόγηση των ασθενών. Σε χαμηλού ή μετρίου κινδύνου ασθενείς που προσέρχονται με προκάρδιο άλγος και οι οποίοι προσεγγίζονται σύμφωνα με διαγνωστικά πρωτόκολλα, δυναμική θεραπευτική και διαγνωστική απόδοση των δοκιμασιών προκλητής κόπωσης ίσως διαδραματίσει ένα διαρκώς αυξανόμενο κεντρικό ρόλο στον καθορισμό της χρησιμότητας εφαρμογής των δοκιμασιών αυτών. Θεωρείται αναγκαία η διενέργεια πολυκεντρικών μελετών προκειμένου να τεκμηριωθεί η επίδραση των μονάδων παρακολούθησης της εξέλιξης του προκάρδιου άλγους στη χρήση των δοκιμασιών πρόκλησης ισχαιμίας.⁵¹ Πιθανόν να προταθούν ως μέσα μείωσης της διάρκειας νοσηλείας, του αριθμού των εισαγωγών στο νοσοκομείο και του κόστους νοσηλείας, βελτιώνοντας ταυτόχρονα τη διαγνωστική ακρίβεια και την ποιότητα ζωής.⁵² Δεν υφίσταται άμεση ένδειξη ότι η ύπαρξη μονάδων παρακολούθησης της εξέλιξης του προκάρδιου άλγους ή τα πρωτόκολλα παρακολούθησης περιορίζουν την ανεπιθύμητη έκβαση από το καρδιαγγειακό, ειδικά τη θνητότητα, σε ασθενείς που προσέρχονται με πιθανό ACS.

Απεικονιστικές τεχνικές

Η αποτελεσματική αναγνώριση των ασθενών με υποψία ACS, αλλά με αρνητικό ECG και αρνητικούς βιοχημικούς δείκτες του μυοκαρδίου παραμένει μια πρόκληση. Μη επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης (CT αγγειογραφία,⁵³ μαγνητική τομογραφία μυοκαρδίου, απεικόνιση άρδευσης μυοκαρδίου⁵⁴ και υπερηχοκαρδιογραφία⁵⁵) έχουν αξιολογηθεί ως μέσα αναγνώρισης των ασθενών χαμηλού κινδύνου και καθορισμού των υποομάδων αυτών που μπορούν να πάρουν εξιτήριο από το νοσοκομείο με ασφάλεια.^{31,56-58} Επιπρόσθετα, μπορεί να διασφαλιστεί η διαφορική διάγνωση από καταστάσεις όπως διαχωρισμό της αορτής, πνευμονική εμβολή, στένωση αορτής, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, συλλογή περικαρδιακού υγρού ή πνευμοθώρακα. Συνεπώς, η υπερηχοκαρδιογραφία θα πρέπει να είναι διαθέσιμη ως ρουτίνα στα ΤΕΠ και να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με υποψία ACS. Βέβαια χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση του υπερηχοκαρδιογραφήματος σε προνοσοκομειακό επίπεδο. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, από τις υπάρχουσες ενδείξεις προκύπτει ότι οι διαγνωστικές αυτές μέθοδοι καθιστούν εφικτή την πρώιμη και ακριβή διάγνωση, μειώνοντας τη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος χωρίς να αυξάνουν την εκδήλωση καρδιακών επεισοδίων. Η έκθεση τόσο στην ακτινοβολία όσο και στα ιωδιούχα σκιαστικά θα πρέπει να λαμβάνεται υπό

ψη κατά την χρήση μεθόδων απεικόνισης της άρδευσης του μυοκαρδίου και της πολυδιάστατης ψηφιακής αξονικής αγγειογραφίας των στεφανιαίων αγγείων (multi-detector computer tomography coronary angiography, MDCTCA).

Μάλιστα, αρκετά πρόσφατα, η χρήση της MDCTCA έχει προταθεί για την διαχείριση του οξέος προκάρδιου άλγους στα ΤΕΠ. Η διαγνωστική ακρίβεια της συγκεκριμένης μεθόδου θεωρείται εφάμιλλη αυτής της επεμβατικής στεφανιογραφίας επιτρέποντας τη διαφορική διάγνωση, ενώ η εφαρμογή της στα ΤΕΠ είναι αρκετά εύκολη και πρακτική.^{53,59-63} Η MDCTCA έχει υψηλή διαφοροδιαγνωστική ικανότητα για τον αποκλεισμό αποφρακτικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων.^{64,65} Η έγκαιρη εφαρμογή της MDCTCA σε ασθενείς που προσέρχονται στα ΤΕΠ με προκάρδιο άλγος και χαρακτηρίζονται από χαμηλό έως μέτριο κίνδυνο για ACS, μπορεί να συμβάλλει στην ταχεία αναγνώριση της υποομάδας ασθενών ιδιαίτερα χαμηλού κινδύνου (<1% κίνδυνος ανεπιθύμητων επεισοδίων εντός 30 ημερών) και καθιστά εφικτή την ασφαλή και ταχεία έξοδο από το νοσοκομείο. Η στρατηγική που βασίζεται σε πρώιμη MDCTCA του μυοκαρδίου έχει φανεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όσον αφορά την μείωση των ανατιολογητών εισαγωγών στο νοσοκομείο και την παρατεταμένη νοσηλεία.⁶⁶⁻⁶⁸ Σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών χαμηλού κινδύνου για ACS η MDCTCA ανιχνεύει σημαντικές δομικές διαταραχές των στεφανιαίων και καθιστά εφικτή την περαιτέρω διαγνωστική και θεραπευτική παρέμβαση. Σε μια πρόσφατη μέτα-ανάλυση, η MDCTCA έχει φανεί ότι χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και χαμηλό αρνητικό δείκτη πιθανότητας της τάξεως του 0,06, ενώ ήταν αποτελεσματική στον αποκλεισμό της παρουσίας ACS σε ασθενείς χαμηλού ή μετρίου κινδύνου που προσέρχονται στα ΤΕΠ με προκάρδιο άλγος.⁶⁹ Πέρα όμως από την ανεπάρκεια των ανατομικών ευρημάτων να τεκμηριώσουν την ύπαρξη ισχαιμίας, ο κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου από την έκθεση σε ακτινοβολία και η πιθανή κατάχρηση εγείρουν ανησυχία για την θέση αυτής της στρατηγικής.

Θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων - Συμπτωματολογική

Νιτρώδη

Η τρινιτρινική γλυκερίνη θεωρείται ένας αποτελεσματικός παράγοντας για την θεραπεία του ισχαιμικού προκάρδιου άλγους και διαθέτει ευεργετικές αιμοδυναμικές ιδιότητες, όπως η διαστολή των φλεβικών αγγείων

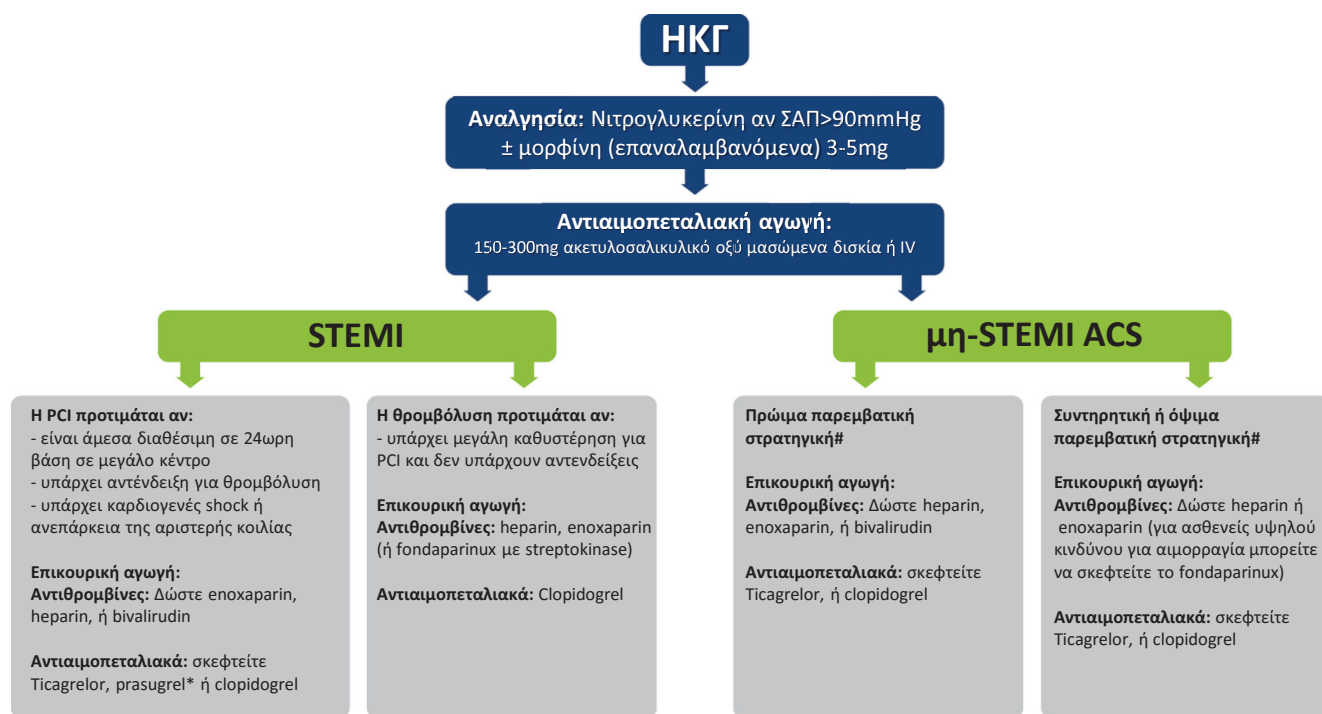
χωρητικότητας και η διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών (σε μικρότερη έκταση και των περιφερικών αρτηριών). Η τρινιτρική γλυκερίνη μπορεί να χορηγηθεί εφόσον η συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) είναι υψηλότερη από 90 mmHg και ο ασθενής έχει συνεχιζόμενη στηθάγχη (Εικόνα 8.2). Η τρινιτρική γλυκερίνη μπορεί να είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση οξείας πνευμονικής συμφόρησης. Μην χρησιμοποιείτε νιτρώδη σε ασθενείς με υπόταση (SBP \leq 90mmHg), ειδικά σε συνδυασμό με ταχυκαρδία και σε ασθενείς με κατώτερο έμφραγμα και υποψία εμπλοκής και της δεξιάς κοιλίας. Η χρήση νιτρωδών κάτω από αυτές τις συνθήκες μπορεί να προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής. Μην χρησιμοποιείτε νιτρώδη σε πρόσφατη (<48 ώρες) χορήγηση ενός αναστολέα της 5-φωσφοδιεστεράσης.^{5,9,70,71}

Χορηγήστε τρινιτρική γλυκερίνη 0.4mg υπογλωσσίσως ή ισοδύναμη δόση κάθε 5 λεπτά έως 3 δόσεις εφόσον το επιτρέπει η SBP. Ξεκινήστε IV χορήγηση με δόση 10 μ g/min σε επίμονο προκάρδιο άλγος ή πνευμονικό

οίδημα και τιτλοποιήστε την στο επιθυμητό επίπεδο BP.

Αναλγησία

Η μορφίνη συνιστά το αναλγητικό επιλογής σε περιπτώσεις προκάρδιο άλγος που είναι ανθεκτικό στα νιτρώδη, ενώ επιπλέον έχει στον ασθενή ηρεμιστική επίδραση, καθιστώντας στις περισσότερες περιπτώσεις την χρήση ηρεμιστικών παραγόντων μη αναγκαία. Καθώς η μορφίνη προκαλεί διαστολή των φλεβικών αγγείων χωρητικότητας, ενδέχεται να έχει επιπρόσθετη ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με πνευμονική συμφόρηση. Χορηγήστε μορφίνη σε δόσεις 3-5 mg ενδοφλεβίως και επαναλάβετε τη εντός ολίγων λεπτών έως ότου να ελεγχθεί ο πόνος. Χρειάζεται προσοχή σε παρουσία λήθαργου, υπότασης, βραδυκαρδίας ή γνωστής υπερευαισθησίας.^{5,9,71} Αποφύγετε τη χορήγηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (NSAIDs) για την επίτευξη αναλγησίας, καθώς χαρακτηρίζονται από προθρομβωτική δράση.⁷²



* Αυξημένα ποσοστά ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με prasugrel και ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς με ηλικία >75 ετών ή με βάρος <60kg

Σύμφωνα με την κλιμάκωση

Εικόνα 8.2. Αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. ECG – ηλεκτροκαρδιογράφημα, SBP – συστολική αρτηριακή πίεση, STEMI – έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST, Non-STEMI-ACS - οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανύψωση του ST, PCI - διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία.

Οξυγόνο

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν τον αμφιλεγόμενο ρόλο της χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου σε καρδιακή ανακοπή, έπειτα από ROSC και σε ACS. Οι ασθενείς με οξύ προκάρδιο άλγος και υποψία ACS δεν χρειάζονται χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου παρά μόνο όταν συνυπάρχουν κλινικά σημεία υποξίας, δύσπνοιας ή καρδιακής ανεπάρκειας. Ολοένα και περισσότερες ενδείξεις συνηγορούν στο ότι η υπεροξία ενδέχεται να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με μη επιπλεγμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁷³⁻⁷⁶

Σε ACS που επιπλέκεται με καρδιακή ανακοπή, παρατηρείται ταχεία ανάπτυξη υποξίας. Η ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα για την τελική επιβίωση χωρίς νευρολογικές βλάβες. Κατά συνέπεια κατά τη διάρκεια της ΚΑΡΠΑ είναι αναγκαία η επαρκής χορήγηση οξυγόνου. Έπειτα από ROSC, αποφύγετε τόσο την υποξία όσο και την υπεροξία (βλέπε φροντίδα μετά την αναζωογόνηση).⁷⁷ Χορήγησε 100% εισπνεόμενο οξυγόνο έως ότου ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο να μπορεί να μετρηθεί με αξιοπιστία. Μόλις καταστεί εφικτή η αξιόπιστη μέτρηση του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, τιτλοποιήστε τη συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου ώστε να επιτευχθεί τιμή μεταξύ 94–98%, ή 88–92% σε χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο.^{5,71}

Θεραπεία οξέων στεφανιαίων συνδρόμων— Αιτιολογική

Αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων

Η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων έπειτα από τη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας συνιστούν κεντρικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς σε ACS και η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι πρωταρχική θεραπεία ενός ACS, με ή χωρίς ανύψωση του επάρματος ST, με ή χωρίς επανάρδευση και με ή χωρίς επαναγγείωση.

Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ (ASA)

Μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν μείωση της θνητότητας όταν χορηγείται ASA (75–325 mg) σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ACS ανεξάρτητα από τη στρατηγική επανάρδευσης ή επαναγγείωσης. Μερικές μελέτες έχουν δείξει μείωση της θνητότητας όταν το ASA χορηγείται σε πιο πρόωμη φάση.⁷⁸⁻⁸⁰ Κατά συνέπεια, χορηγήστε μια από του στόματος δόση φόρτισης ASA (150 έως 300 mg ενός μη γαστροανθε-

κτικού σκευάσματος) ή 150 mg ενός διαλύματος για ενδοφλέβια χορήγηση όσο το δυνατόν ταχύτερα σε όλους τους ασθενείς με υποψία ACS, εκτός κι αν ο ασθενής έχει γνωστή αλλεργία στο ASA ή ενεργό αιμορραγία. Το ASA μπορεί να χορηγηθεί από τον πρώτο πάροχο ιατρικής φροντίδας που θα προσεγγίσει τον ασθενή, από ένα παρευρισκόμενο ή από αυτόν που αποστέλλεται για βοήθεια σύμφωνα με τα τοπικά πρωτόκολλα.

Αναστολείς των ADP υποδοχέων

Η αναστολή των ADP υποδοχέων των αιμοπεταλίων από τις θειενοπυριδίνες όπως η clopidogrel και η prasugrel (μη-αναστρέψιμη αναστολή) και τη cyclopentyl-triazolo-pyrimidine ticagrelor (αναστρέψιμη αναστολή) οδηγεί σε περαιτέρω αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων επιπρόσθετα σε αυτή που επιτυγχάνεται από το ASA. Σε αντίθεση με την clopidogrel, η επίδραση της prasugrel και ticagrelor παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστη από μια γενετικά καθοριζόμενη διακύμανση του μεταβολισμού και της ενεργοποίησης των συγκεκριμένων φαρμάκων. Έτσι, η prasugrel και η ticagrelor (αναστρέψιμη αναστολή) συμβάλλουν σε μια πιο αξιόπιστη, ταχεία και ισχυρή αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη χορήγηση clopidogrel με δόση φόρτισης 300 mg clopidogrel ακολουθούμενη από ημερήσια δόση 75 mg έναντι της χορήγησης prasugrel (δόση φόρτισης 60 mg και 10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με ACS (βλέπε παρακάτω ειδικές παρατηρήσεις για μη-STEMI-ACS) που προγραμματίστηκαν για PCI έδειξε ότι ενώ η χορήγηση της prasugrel συνοδεύεται από λιγότερα MACE η συχνότητα αιμορραγίας είναι υψηλότερη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg και σε εκείνους με ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών.⁸¹ Σε ασθενείς με ιστορικό παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΤΙΑ) ή ισχαιμικού ΑΕΕ παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη πιθανότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά τη χορήγηση prasugrel. Σε μια άλλη μελέτη, η ticagrelor (δόση φόρτισης 180 mg, και στη συνέχεια δύο ημερήσιες δόσεις των 90 mg) ενώ φάνηκε ότι είναι ανώτερη από τη clopidogrel (δόση φόρτισης 300–600 mg και στη συνέχεια 75 mg ημερησίως) ως προς τη θνητότητα και τα MACE σε ένα γενικό πλαίσιο ACS, όμως σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.⁸²

Αναστολείς των ADP υποδοχέων σε non-STEMI-ACS.

Clopidogrel. Η συμπληρωματική χορήγηση clopidogrel σε σχήμα ηπαρίνης και ASA σε υψηλού κινδύνου non-STEMI-ACS ασθενείς, φαίνεται ότι βελτιώνει την έκβαση.⁸³ Εφόσον επιλεγθεί μια συντηρητική αντιμετώπιση χορηγήστε μια δόση φόρτισης 300 mg, ενώ σε μια προγραμματισμένη PCI στρατηγική, είναι προτιμότερη μια αρχική δόση φόρτισης 600 mg. Δεν υπάρχει μεγάλη κλίμακας μελέτη που να συγκρίνει τη θεραπεία με clopidogrel πριν ή κατά τη διάρκεια μιας παρέμβασης με δόση φόρτισης είτε 300 mg ή 600 mg.

Prasugrel. Η prasugrel (δόση φόρτισης 60 mg) μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με non-STEMI-ACS και προγραμματισμένη PCI μόνο έπειτα από την ολοκλήρωση της στεφανιογραφίας με την προϋπόθεση ότι οι στενώσεις των στεφανιαίων είναι κατάλληλες για PCI. Η ύπαρξη αντενδείξων (ιστορικό ΤΙΑ/ισχαιμικού ΑΕΕ) και η στάθμιση του όφελους προς τον κίνδυνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιμορραγία (βάρους <60 kg, ηλικία >75 έτη) θα πρέπει να ληφθούν υπόψη. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη, που συνέκρινε την θεραπεία με prasugrel πριν τη διενέργεια στεφανιογραφίας με τη χορήγησή της μετά την ολοκλήρωση της στεφανιογραφίας σε non-STEMI-ACS έδειξε ότι η προ-θεραπεία σχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας χωρίς να μειώνει τα θρομβωτικά επεισόδια. Με βάση τα συγκεκριμένα ευρήματα η χορήγηση της prasugrel αποκλείεται από οποιαδήποτε στρατηγική προθεραπείας σε non-STEMI-ACS, πριν να καταστεί γνωστή η ανατομία των στεφανιαίων, τόσο σε ενδονοσοκομειακό όσο και προνοσοκομειακό επίπεδο.⁸⁴

Ticagrelor. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC, η ticagrelor (δόση φόρτισης 180 mg) θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με το ASA σε όλους τους ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο non-STEMI-ACS, είτε έχει προγραμματιστεί μια επεμβατική στρατηγική είτε όχι. Σε ασθενείς με non-STEMI-ACS που έχουν προγραμματιστεί για συντηρητική αντιμετώπιση, χορηγήστε ticagrelor ή clopidogrel το συντομότερο δυνατόν έπειτα από την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις που να υποστηρίζουν ή να αποτρέπουν από τη χορήγηση πριν τη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες όταν η PCI συνιστά την βασική στρατηγική.

Αναστολείς των ADP υποδοχέων σε STEMI.

Clopidogrel. Η προνοσοκομειακή έναντι της ενδο-

σοκομειακής χορήγησης της clopidogrel έχει αξιολογηθεί σε δύο μικρές μελέτες στις οποίες προκύπτει ότι είναι ασφαλής αλλά όχι κλινικά αποτελεσματική πρακτική.^{85,86} Παρόλα αυτά μια μετα-ανάλυση της προ-PCI έναντι της μετά-PCI (και όχι της προνοσοκομειακής έναντι την ενδονοσοκομειακής) χορήγησης της clopidogrel στην υποομάδα ασθενών με STEMI έδειξε σημαντικό όφελος ως προς την μείωση της θνητότητας και την εκδήλωση AMI, χωρίς να σχετίζεται η προ PCI χορήγηση με αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας.⁸⁷ Αν και δεν υπάρχει μεγάλη μελέτη σχετικά με τη χρήση της clopidogrel για τη προ-PCI θεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζονται με STEMI και προγραμματίζονται για PCI, είναι πιθανόν η στρατηγική αυτή να είναι ευεργετική. Καθώς η αναστολή των αιμοπεταλίων είναι πιο έντονη σε υψηλότερες δόσεις, μια δόση φόρτισης 600 mg που χορηγείται το συντομότερο δυνατόν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς που προσέρχονται με STEMI και προγραμματίζονται για PCI.

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες εξέτασαν τη clopidogrel σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς με STEMI που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ή με θρομβόλυση.⁸⁸⁻⁹⁰ Μια μελέτη περιέλαβε ασθενείς ηλικίας μέχρι 75 ετών, που αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση, ASA, και αντι-θρομβίνη και μια δόση φόρτισης 300 mg clopidogrel.⁸⁸ Η θεραπεία με clopidogrel είχε ως αποτέλεσμα πιο περιορισμένη απόφραξη των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών κατά τη στεφανιογραφία και λιγότερες επαναποφράξεις, χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Η άλλη μελέτη εξέτασε ασθενείς με STEMI χωρίς όριο ηλικίας που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ή με θρομβόλυση. Σε αυτή την μελέτη, η clopidogrel (χωρίς φόρτιση, 75 mg ημερησίως) σε σύγκριση με placebo συνέβαλλε σε λιγότερους θανάτους και σε μείωση της συνδυασμένης τελικής έκβασης που περιλαμβάνει το θάνατο και το ισχαιμικό ΑΕΕ.⁸⁹ Για αυτό το λόγο οι ασθενείς με STEMI που έχουν αντιμετωπιστεί με θρομβόλυση θα πρέπει να λαμβάνουν clopidogrel (δόση φόρτισης 300 mg σε ηλικίες έως 75 ετών και 75 mg χωρίς δόση φόρτισης σε ηλικίες >75 ετών) συμπληρωματικά προς το ASA και μια αντιθρομβίνη.

Prasugrel. Η Prasugrel σε μια δόση φόρτισης 60 mg έως και 24 ώρες πριν, κατά τη διάρκεια ή ακόμη και μετά τη διενέργεια της PCI μπορεί να χορηγηθεί συμπληρωματικά προς το ASA και μια αντιθρομβίνη σε ασθενείς που προσέρχονται με STEMI και προγραμματισμένη PCI.⁹¹ Η ύπαρξη αντενδείξων (ιστορικό ΤΙΑ/ισχαιμικού ΑΕΕ) και η στάθμιση του όφελους προς τον κίνδυνο σε ασθενείς

υψηλού κινδύνου για αιμορραγία (βάρος <60 kg, ηλικία >75 έτη) θα πρέπει να ληφθούν υπόψη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την προνοσοκομειακή θεραπεία με prasugrel ή τη χορήγησή της στα πλαίσια θρομβόλυσης.

Ticagrelor. Η ticagrelor μπορεί να χορηγηθεί σε δόση φόρτισης 180 mg σε ασθενείς που προσέρχονται με STEMI και προγραμματίζονται για PCI. Το όφελος από την προνοσοκομειακή χορήγηση ticagrelor έναντι της χορήγησής της στο εργαστήριο καθετηριασμού (δόση φόρτισης 180 mg) αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη που περιέλαβε 1862 ασθενείς με STEMI που προσήλθαν εντός 6 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και προγραμματίστηκαν για πρωτογενή PCI. Η μελέτη δεν έδειξε κανένα όφελος ως προς την ροή των στεφανιαίων αγγείων κατά την αγγειογραφία ή την άρση της ανύψωσης του επάρματος ST (κύριος δείκτης) ή τους μείζονες δείκτες κλινικής έκβασης. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η προνοσοκομειακή χορήγηση ticagrelor σχετιζόταν με μειωμένη πιθανότητα οξείας θρόμβωσης του stent (OR 0.19, 95% CI 0.04–0.86) χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.⁹² Παρόλα αυτά αυτή η παράμετρος έκβασης δεν είχε προκαθοριστεί και το συγκεκριμένο εύρημα μπορεί μόνο να προκαλέσει τη δημιουργία υπόθεσης. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ticagrelor στα πλαίσια θρομβόλυσης.

Το σχετικό όφελος από την προνοσοκομειακή χορήγηση ενός ανταγωνιστή ADP ως ρουτίνα σε ασθενείς που έχουν προγραμματιστεί για PCI για την αντιμετώπιση STEMI ενδέχεται να είναι οριακό και να υπερκαλύπτεται από επιπρόσθετους κινδύνους που θα πρέπει να αξιολογηθούν σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, που θα περιλαμβάνουν επιπρόσθετους δείκτες έκβασης που επικεντρώνονται στον ασθενή. Άλλωστε, η χρήση των ανταγωνιστών ADP σε ασθενείς που διακομίζονται για πρωτογενή PCI θα πρέπει να προσεγγίζεται έπειτα από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου- οφέλους για κάθε ασθενή.

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης (Gr) IIb/IIIa αποτελεί το συνήθη τελικό σύνδεσμο στη διαδικασία συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η eptifibatid και η tirofiban οδηγούν σε αναστρέψιμη αναστολή, ενώ η abciximab οδηγεί σε μη-αναστρέψιμη αναστολή του Gr IIb/IIIa υποδοχέα. Παλιότερες μελέτες από την προ-stent εποχή υποστηρίζουν κατά κύριο λόγο αυτή την κατηγορία φαρμάκων.⁹³ Πρόσφατες μελέτες όμως αναφέρουν ουδέτερη ή χειρότερη έκβαση⁹⁴

με εξαίρεση την πρόσφατα δημοσιευμένη ON-TIME-2 μελέτη που συγκρίνει την προνοσοκομειακή με την ενδονοσοκομειακή χορήγηση της tirofiban σε όψιμη PCI και δείχνει κλινικό όφελος από την προνοσοκομειακή χορήγηση αποκλειστών των Gr IIb/IIIa υποδοχέων ως προς την κύρια παράμετρο έκβασης που είναι το θρομβωτικό επεισόδιο, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας.⁹⁵ Επίσης μια πρόσφατη meta-ανάλυση που περιέλαβε τα δεδομένα 7 τυχαίοποιημένων μελετών σε σύνολο 722 ασθενών που συνέκριναν την πρώιμη έναντι της όψιμης χορήγησης abciximab σε καταστάσεις πρωτογενούς PCI για STEMI έδειξε ότι η πρώιμη στρατηγική έχει θετική επίδραση στη βατότητα των στεφανιαίων αγγείων, το οποίο μεταφράζεται σε βελτίωση της θνητότητας.⁹⁶ Εξάλλου, σε όλες σχεδόν τις μελέτες με θετικά, ουδέτερα ή αρνητικά αποτελέσματα, εκδηλώθηκε αιμορραγία σε περισσότερους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αναστολείς των Gr IIb/IIIa υποδοχέων. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ως ρουτίνα την προ-θεραπεία με αναστολείς των Gr IIb/IIIa υποδοχέων σε ασθενείς με STEMI ή non-STEMI-ACS. Δεν συστήνεται η χορήγηση των αναστολέων των Gr IIb/IIIa υποδοχέων πριν τη γνωστοποίηση της ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων. Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου με non-STEMI-ACS, η ενδονοσοκομειακή προ-θεραπεία με eptifibatid ή tirofiban ενδέχεται να είναι μια αποδεκτή πρακτική καθώς η abciximab μπορεί να χορηγηθεί μόνο στα πλαίσια της PCI. Λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς των Gr IIb/IIIa υποδοχέων σε συνδυασμό με ηπαρίνη, θα πρέπει εναλλακτικά να εφαρμόζονται θεραπευτικές στρατηγικές που να βασίζονται στη χρήση ADP ανταγωνιστών.⁹⁷

Αντιθρομβίνες

Η μη κλασματική ηπαρίνη (Unfractionated heparin, UFH) αποτελεί ένα έμμεσο αναστολέα της θρομβίνης, η οποία συνήθως χορηγείται σε συνδυασμό με το ASA ως επικουρική αγωγή στη θρομβολυτική θεραπεία ή σε PPCI και συνιστά σημαντικό παράγοντα κατά την αντιμετώπιση της ασταθούς στηθάγχης και του STEMI. Παράγοντες που περιορίζουν την χορήγηση της UFH είναι η εξατομικευμένη μη-προβλέψιμη αντιπηκτική της δράση, η χορήγησή της αποκλειστικά μέσω της ενδοφλέβιας οδού και η ανάγκη παρακολούθησης του aPTT. Επιπρόσθετα, η UFH ενδέχεται να προκαλέσει θρομβοκυτοπενία. Από τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών του ERC το 2010 σχετικά με τα ACS, έχουν διενεργη-

θεί αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες που αξιολόγησαν εναλλακτικούς παράγοντες ως προς τη UFH με δράση ενάντια στη θρομβίνη για την αντιμετώπιση ασθενών με ACS.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Αυτές οι εναλλακτικές επιλογές χαρακτηρίζονται από μια πιο εξειδικευμένη δράση στον παράγοντα Χα [ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους - low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux] ή συνιστούν άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (όπως η bivalirudin). Με τις τελευταίες αντιθρομβίνες δεν είναι αναγκαία η παρακολούθηση του ηπκτικού μηχανισμού, ενώ ο κίνδυνος θρομβοκυτοπενίας είναι περιορισμένος. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την προνοσοκομειακή έναντι της καθυστερημένης ενδονοσοκομειακής χορήγησης των άλλων αντιθρομβινών εκτός από τη UFH. Η rivaroxaban, η apixaban και άλλοι άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβίνης που λαμβάνονται από το στόμα ίσως ενδείκνυνται μετά τη σταθεροποίηση σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών αλλά όχι για την αρχική αντιμετώπιση του ACS.¹⁰¹

Αντιθρομβίνες σε non-STEMI-ACS

Η παρεντερική χορήγηση αντιπηκτικών επιπρόσθετα σε αυτή των αντιαιμοπεταλικών παραγόντων, συστήνεται κατά το χρόνο οριστικοποίησης της διάγνωσης, καθώς φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα εκδήλωσης MACE σε ασθενείς με non-STEMI-ACS. Ακόμη κι αν υπάρχει κάποια λογική στην πρώιμη εφαρμογή των αντιθρομβινών προκειμένου να αποφευχθεί η εκδήλωση MACE, δεν υπάρχει καμία επιστημονική ένδειξη που να υποστηρίζει την υπεροχή της προνοσοκομειακής έναντι της ενδονοσοκομειακής έναρξης της αγωγής με αντιθρομβίνες.

Σε σύγκριση με τη UFH (70–100 IU/kg iv), η enoxaparin (30 mg iv ακολουθούμενη από 1 mg/kg ανά 12 ώρες) όταν χορηγηθεί εντός των πρώτων 24–36 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ενός non-STEMI-ACS, βελτιώνει τη συνδυασμένη τελική έκβαση που περιλαμβάνει τη θνητότητα, το OEM και την ανάγκη για επείγουσα επαναγγείωση των στεφανιαίων.^{102,103} Παρά το γεγονός ότι η enoxaparin προκαλεί συχνότερα μικρής κλινικής σημασίας αιμορραγία σε σύγκριση με τη UFH, η συχνότητα της σοβαρής αιμορραγίας δεν αυξάνεται. Επιπρόσθετα σε ορισμένες περιπτώσεις αγωγής με UFH ίσως απαιτηθεί η εφάπαξ χορήγηση UFH για την προαγωγή του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (Activated Clotting Time -ACT) σε κλινικά επιθυμητά επίπεδα.

Η αιμορραγία επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ACS.¹⁰⁴ Το fondaparinux (2.5 mg sc ημερησίως) και η bivalirudin (0.1 mg/kg iv ακολουθούμενη

από έγχυση 0.25 mg/kg) προκαλούν λιγότερη αιμορραγία από τη UFH.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Η χορήγηση του fondaparinux συστήνεται καθώς παρουσιάζει την πιο ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη θεραπευτική προσέγγιση. Η συμπληρωματική χορήγηση UFH κατά τη διενέργεια της PCI θεωρείται αναγκαία καθώς έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη θρόμβων μέσα στους καθετήρες.¹⁰⁵

Η enoxaparin ή η UFH συστήνονται στην περίπτωση όπου το fondaparinux δεν είναι διαθέσιμο. Καθώς μέχρι σήμερα έχει μελετηθεί η χορήγηση της UFH, του fondaparinux, της enoxaparin και της bivalirudin μόνο έπειτα από την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε ασθενείς που προσέρχονται με μη-STEMI-ACS, κατά συνέπεια δεν θα ήταν ασφαλής η επέκταση των αποτελεσμάτων αυτών στην αντιμετώπιση σε προνοσοκομειακό επίπεδο ή στα ΤΕΠ.

Εξαιτίας του μειωμένου κινδύνου αιμορραγίας το fondaparinux μπορεί να θεωρηθεί ως ο αντιπηκτικός παράγοντας εκλογής. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω του κινδύνου παρατεταμένης κυκλοφορίας, προτείνεται η τιτλοποίηση της χορήγησης τόσο της enoxaparin όσο και του fondaparinux. Σε ασθενείς που έχουν προγραμματιστεί για επεμβατική αντιμετώπιση, η bivalirudin και η enoxaparin θεωρούνται λογικές εναλλακτικές επιλογές της UFH. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να ενισχυθεί κατά την τροποποίηση της αγωγής μεταξύ UFH και enoxaparin.¹⁰⁸ Σκεφτείτε τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής έπειτα από τη διενέργεια της PCI εκτός κι αν υπάρχει κάποιος λόγος που αυτό δεν ενδείκνυται.

Αντιθρομβίνες σε STEMI

Αντιθρομβίνες σε ασθενείς που πρόκειται να αντιμετωπιστούν με θρομβόλυση.

Enoxaparin-UFH. Η χορήγηση UFH σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προνοσοκομειακή θρομβόλυση για STEMI συνιστά λογική προσέγγιση.

Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε θρομβόλυση έχουν δείξει ότι η συμπληρωματική αντιμετώπιση με enoxaparin αντί της UFH συνετέλεσε σε καλύτερη κλινική έκβαση (ανεξαρτήτως του θρομβολυτικού που χρησιμοποιήθηκε), όμως σε ηλικιωμένους (>75 ετών) και χαμηλού σωματικού βάρους ασθενείς (BW <60 kg) καταγράφηκε ένας σχετικά υψηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας.¹⁰⁹ Η μείωση της χορηγούμενης δόσης της enoxaparin σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους κατάφερε να εξασφαλίσει τη βελτίωση της έκβασης με

ταυτόχρονη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας.¹¹⁰

Δοσολογία της enoxaparin: σε ασθενείς <75 ετών, χορηγήστε μια αρχική εφάπαξ δόση 30 mg iv ακολουθούμενη από 1 mg/kg sc κάθε 12 ώρες (η πρώτη υποδόρια δόση θα πρέπει να χορηγηθεί σύντομα μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια). Αντιμετωπίστε ασθενείς >75 ετών με 0.75 mg/kg sc κάθε 12 ώρες παραλείποντας την αρχική ενδοφλέβια δόση. Σε ασθενείς με γνωστή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) μπορεί να χορηγηθεί 1 mg/kg enoxaparin sc σε μια ημερήσια δόση ή μπορεί να αντιμετωπιστούν με UFH. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να προτείνουν τη χορήγηση άλλων LMWH.

Fondaparinux. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναδεικνύουν την υπεροχή ή τουλάχιστον μη-επίδραση στην έκβαση του fondaparinux σε σύγκριση με UFH όταν αυτό χορηγείται προκειμένου να ενισχυθεί το κλινικό αποτέλεσμα της θρομβόλυσης σε ασθενείς με STEMI.¹⁰⁵ Το fondaparinux (αρχική δόση 2.5 mg sc ακολουθούμενη από 2.5 mg sc ημερησίως) μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό κυρίως με θρομβολυτικά μη-ειδικά για το ινώδες (π.χ. streptokinase) σε ασθενείς με συγκέντρωση κρεατινίνης πλάσματος <3 mg/dl (250 micromol/l). Σε περίπτωση προγραμματισμένης PPCI, η enoxaparin ή η UFH είναι οι παράγοντες εκλογής.

Bivalirudin. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση bivalirudin αντί της UFH ή της enoxaparin σε ασθενείς με STEMI που πρόκειται να υποβληθούν σε θρομβόλυση. Καθώς η αλλαγή των χορηγούμενων αντιπηκτικών αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, ο αρχικά χορηγούμενος παράγοντας θα πρέπει να διατηρείται, με εξαίρεση το fondaparinux, όπου η επιπρόσθετη χορήγηση UFH είναι αναγκαία όταν προγραμματίζεται επιπρόσθετη επεμβατική προσέγγιση.¹⁰⁸

Αντιθρομβίνες για ασθενείς με STEMI που πρόκειται να αντιμετωπιστούν με πρωτογενή PCI (PPCI).

Σε πρωτογενή PCI για STEMI θα πρέπει να χορηγηθεί ένας ενέσιμος αντιπηκτικός παράγοντας. Έπειτα από τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών του ERC το 2010, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που συγκρίνουν την αντιμετώπιση με διαφορετικές αντιθρομβίνες με έναρξη χορήγησης κατά την προνοσοκομειακή φάση σε ασθενείς με STEMI και προγραμματισμένη PPCI.^{98,99,111} Όμως, με εξαίρεση τη UFH (F), ακόμη δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της προνοσοκομειακής χορήγησης με την ενδονοσο-

κομειακή χορήγηση του ίδιου αντιπηκτικού παράγοντα, δηλαδή το ρόλο της πιο πρώιμης έναρξης της θεραπείας. Κατά συνέπεια, οι συστάσεις για την αντιμετώπιση στις δυο αυτές χρονικές φάσεις θα πρέπει να εξαχθούν κυρίως από τις μελέτες που αφορούν την ενδονοσοκομειακή φάση χωρίς κάποια ένδειξη υπεροχής της έναρξης κατά την προνοσοκομειακή φάση, μέχρι να υπάρξουν δεδομένα από σχετικές μελέτες.

UFH. Σε μια μελέτη παρατήρησης, η προνοσοκομειακή χορήγηση 500 mg ασπιρίνης σε συνδυασμό με >5000 IU UFH οδήγησε σε υψηλότερη συχνότητα TIMI ροής 2 έως 3 και TIMI ροής 3 στην αρχική στεφανιογραφία.¹¹² Παρόλα αυτά δεν υπήρξε βελτίωση ως προς το μέγεθος του εμφράκτου ή τη θνητότητα των 30 ημερών.

Enoxaparin. Σε μια μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη μελέτη η enoxaparin συγκρίθηκε με τη UFH σε προγραμματισμένη PPCI για STEMI. Στο 71% των ασθενών η χορήγηση των αντιπηκτικών ξεκίνησε στο ασθενοφόρο.⁹⁹ Η μελέτη έδειξε ότι ενώ δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς την κύρια συνδυασμένη έκβαση που περιλάμβανε το θάνατο, την ανεπιτυχή διαδικασία ή τη μείζονα αιμορραγία, καταγράφηκε βελτίωση σε αρκετές δευτερεύουσες συνδυασμένες παραμέτρους έκβασης όπως ο θάνατος, το υποτροπιάζων ACS και η επείγουσα επαναγγείωση. Αρκετές βάσεις δεδομένων και μικρότερες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η χορήγηση enoxaparin εξασκεί θετική ή ουδέτερη επίδραση στην έκβαση σε σύγκριση με τη UFH για PPCI (με ευρεία χρήση των θειενοπυριδινών και /ή των ανταγωνιστών των GpIIb/IIIa υποδοχέων).¹¹³ Έτσι η enoxaparin θεωρείται μια αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική επιλογή προς τη UFH και μπορεί να είναι προτιμητέα έναντι της UFH και κατά την προνοσοκομειακή αντιμετώπιση. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συστήνουν άλλες LMWH εκτός από τη enoxaparin για PPCI σε STEMI. Η αλλαγή από UFH σε enoxaparin και το αντίθετο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και κατά συνέπεια θα πρέπει να αποφεύγεται.¹⁰⁸ Η δοσολογία της enoxaparin θα πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Bivalirudin. Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας και βελτίωση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης θνητότητας από τη χορήγηση της bivalirudin σε σύγκριση με το συνδυασμό της UFH με αναστολείς των Gp IIb/IIIa υποδοχέων σε ασθενείς με STEMI και προγραμματισμένη PCI.^{114,115} Αρκετές άλλες μελέτες και σειρές περιστατικών έδειξαν

επίσης θετικά ή ουδέτερα αποτελέσματα και μικρότερη αιμορραγία όταν η bivalirudin συγκρίθηκε με τη UFH. Επίσης μη-τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι σε σύγκριση με ιστορικές ομάδες ελέγχου η προνοκομειακή χορήγηση της bivalirudin ήταν τόσο εφικτή όσο και ασφαλής και σχετίστηκε με ελαττωμένη συχνότητα αιμορραγίας (as well as reduced bleeding rates).^{100,111} Σε νεώτερες μελέτες που έλεγξαν τη bivalirudin έναντι της UFH με λιγότερο εκτεταμένη προσθήκη αναστολέων την GrIIb/IIIa υποδοχέων, ή μια τροποποιημένη στρατηγική με αντιαιμοπεταλιακά φάνηκε ότι η οι διαφορές ως προς τις μείζονες αιμορραγίες ήταν ελάχιστες, ενώ τα αποτελέσματα ως προς την εκδήλωση ισχαιμίας ήταν ουδέτερα ή αρνητικά με τη bivalirudin.^{116,117} Μια άλλη μελέτη εξέτασε την προνοσοκομειακή έναρξη της bivalirudin έναντι της UFH σε συνδυασμό με την προαιρετική χορήγηση ανταγωνιστών των GrIIb/IIIa υποδοχέων, η οποία χορηγήθηκε στο 69% των ασθενών. Με τη χορήγηση της bivalirudin μειώθηκε σημαντικά η αιμορραγία αλλά όχι η θνητότητα; Η συχνότητα θρόμβωσης του stent εντός των πρώτων 24 ωρών μετά τη PCI ήταν υψηλότερη με τη bivalirudin όπως και σε άλλες μελέτες.^{98,118} Ζυγίζοντας την μείωση του κινδύνου αιμορραγίας έναντι του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης του stent η bivalirudin ακόμη μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική επιλογή προς τη UFH σε PPCI για STEMI.

Fondaparinux. Το fondaparinux όταν χορηγηθεί στο πλαίσιο της PPCI, σε σύγκριση με τη UFH οδηγεί σε παρόμοια κλινική έκβαση αλλά λιγότερη αιμορραγία;¹⁰⁴ όμως ο σχηματισμός θρόμβου στον καθετήρα απαιτεί αντιμετώπιση με επιπρόσθετη χορήγηση UFH. Συνεπώς το fondaparinux δε συστήνεται σε προγραμματισμένη PPCI με STEMI.

Στρατηγική επανάρδευσης σε ασθενείς που προσέρχονται με STEMI

Τις τελευταίες 3 δεκαετίες, η θεραπεία επανάρδευσης σε ασθενείς με STEMI συνιστά το πεδίο με τη πιο σημαντική πρόοδο στη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε ασθενείς που προσέρχονται με STEMI εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, η επανάρδευση θα πρέπει να ξεκινάει το ταχύτερο δυνατόν χρησιμοποιώντας την πιο κατάλληλη στρατηγική που είναι διαθέσιμη.¹¹⁹⁻¹²² Η επανάρδευση μπορεί να επιτευχθεί με θρομβόλυση, με PPCI, ή με συνδυασμό των δύο. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας επανάρδευσης επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από το χρονικό

διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της επανάρδευσης. Η θρομβόλυση είναι περισσότερο αποτελεσματική τις πρώτες 2 έως 3 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η PPCI επηρεάζεται λιγότερο από το χρόνο.

Θρομβόλυση

Μια μέτα-ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων μελετών σε σύνολο 531 ασθενών έδειξε ότι η προνοσοκομειακή θρομβόλυση υπερτερεί έναντι της ενδοσοκομειακής ως προς την επιβίωση κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και χωρίς επιπρόσθετο κίνδυνο ως προς την μείζονα ενδοκράνια αιμορραγία.¹²³⁻¹²⁵ Ένα αποτελεσματικό και ασφαλές σύστημα για την εφαρμογή θρομβόλυσης εξωνοσοκομειακά απαιτεί επαρκείς δυνατότητες για τη διάγνωση και τη θεραπεία ενός STEMI και των επιπλοκών αυτού. Η θρομβολυτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια από εκπαιδευμένο παραϊατρικό προσωπικό, νοσηλεύτες και ιατρούς οι οποίοι εφαρμόζουν ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο, αφού έχουν παρακολουθήσει ειδικά εκπαιδευτικά προγράμματα καθώς επίσης και προγράμματα εξασφάλισης ποιότητας με ιατρική επίβλεψη.¹²⁶ Ιδανικά θα πρέπει να υφίσταται η δυνατότητα επικοινωνίας με έμπειρους νοσοκομειακούς ιατρούς (π.χ. ιατροί των επειγόντων ή καρδιολόγοι). Το πραγματικό πλεονέκτημα της προνοσοκομειακής θρομβόλυσης αναμένεται στις περιπτώσεις όπου ο χρόνος μεταφοράς σε νοσοκομείο είναι παρατεταμένος δηλ. >30-60 λεπτά. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες που έδειξαν όφελος από την εφαρμογή προνοσοκομειακής θρομβόλυσης διεξήχθησαν σε συστήματα παροχής ιατρικής φροντίδας που χαρακτηρίζονται από μέσο χρόνο διαφοράς μεταξύ προνοσοκομειακής και νοσοκομειακής θεραπείας μεταξύ 33 και 52 λεπτά. Επιπρόσθετα, οι χρόνοι διακομιδής στο νοσοκομείο ήταν κατά μέσο όρο 38-60 λεπτά. Στις περιπτώσεις όπου ο χρόνος διακομιδής βραχύνεται, οποιοδήποτε αναμενόμενο αποτέλεσμα πρακτικά χάνεται. Συνεπώς η εξωνοσοκομειακή θρομβόλυση σε ασθενείς με STEMI ή με κλινικά σημεία και συμπτώματα ενός ACS με υποψία καινούριου LBBB θεωρείται ευεργετική. Η αποτελεσματικότητα είναι μεγαλύτερη όσο πιο σύντομα εφαρμοστεί μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Στους ασθενείς με συμπτωματολογία ACS και ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις STEMI (ή πιθανού νέου LBBB ή αληθούς οπισθίου εμφράγματος) που προσέρχονται άμεσα στα ΤΕΠ, θα πρέπει να χορηγείται θρομβόλυση όσο το δυνατόν ταχύτερα εκτός κι αν υπάρχει δυνατότητα άμεσης πρόσβασης σε PPCI.

Πίνακας 8.1 Αντενδείξεις θρομβόλυσης

Απόλυτες αντενδείξεις

Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή ΕΕ άγνωστης αιτιολογίας σε οποιοδήποτε χρονική στιγμή

Ισχαμικό ΑΕΕ τους τελευταίους 6 μήνες

Βλάβη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος ή νεοπλασμάτα

Πρόσφατο μείζον τραύμα /χειρουργική επέμβαση/ κρανιοεγκεφαλική κάκωση (τις τελευταίες 3 βδομάδες)

Αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα τον τελευταίο μήνα

Γνωστή αιμορραγική διαταραχή

Διαχωρισμός αορτής

Σχετικές αντενδείξεις

Παροδικό ισχαμικό ΑΕΕ τους τελευταίους 6 μήνες

Αντιπηκτική αγωγή από του στόματος

Τοκετός μέχρι πριν από 1 βδομάδα

Μη-συμπιέσιμα τραύματα

Τραυματική αναζωογόνηση

Ανθεκτική υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση >180 mmHg)

Προχωρημένη ηπατική νόσος

Λοιμώδης ενδοκραδίτιδα

Ενεργό έλκος στομάχου

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιολογίας

Κίνδυνοι θρομβολυτικής αγωγής

Οι επαγγελματίες ιατρικής φροντίδας που χορηγούν θρομβολυτική θεραπεία θα πρέπει να γνωρίζουν τις αντενδείξεις (ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1) και τους κινδύνους αυτής. Οι ασθενείς με εκτεταμένα εμφράγματα του μυοκαρδίου (που καταδεικνύονται από σημαντικές ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές) φαίνεται ότι ωφελούνται τα μέγιστα από τη θρομβολυτική θεραπεία. Τα οφέλη από τη θρομβολυτική αγωγή είναι λιγότερο σημαντικά στα εμφράγματα του κατωτέρου παρά του προσθίου τοιχώματος. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο

απόλυτο κίνδυνο θανάτου, αλλά το απόλυτο όφελος από τη θρομβολυτική αγωγή είναι παρόμοιο με αυτό των νεώτερων ασθενών. Οι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας από τη θρομβόλυση. Κατά συνέπεια το απόλυτο όφελος που προκύπτει από την θρομβόλυση μειώνεται από τη συγκεκριμένη επιπλοκή. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας είναι αυξημένος σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση υψηλότερη από 180 mmHg και ο βαθμός αυτός υπέρτασης συνιστά σχετική αντένδειξη στη θρομβολυτική αγωγή. Ο κίνδυνος της ενδοκράνιας αιμορραγίας επίσης εξαρτάται από το επιλεγμένο αντιθρομβωτικό παράγοντα, την αντιθρομβίνη και την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Μια εναλλακτική επιλογή σε περίπτωση που χορηγείται εnoxaparin, είναι να μειωθεί στο μισό η δόση του tenecteplase σε ασθενείς >75ετών, η οποία μειώνει τη συχνότητα εκδήλωσης ενδοκράνιας αιμορραγίας χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας.^{127,128}

Πρωτογενής διαδερμική παρέμβαση

Η διενέργεια στεφανιογραφίας με ή χωρίς την τοποθέτηση stent συνιστά πλέον την αντιμετώπιση πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με STEMI. Η διενέργεια PPCI με ελάχιστη καθυστέρηση προς την πρώτη διαστολή με μπαλόνι μετά την πρώτη αξιολόγηση από ιατρικό προσωπικό, σε εξειδικευμένο κέντρο από ένα έμπειρο χειρουργό, ο οποίος διατηρεί υψηλό επίπεδο ικανοτήτων είναι η μέθοδος εκλογής, καθώς σε σύγκριση με την άμεση θρομβόλυση βελτιώνει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.¹²⁹

Θρομβόλυση έναντι πρωτογενούς PCI

Παράγοντες που μπορεί να περιορίσουν τη διενέργεια της πρωτογενούς PCI είναι η δυνατότητα πρόσβασης σε εργαστήρια καθετηριασμού των στεφανιαίων αγγείων, η παρουσία κατάλληλα εκπαιδευμένων κλινικών ιατρών και η καθυστέρηση για τη διενέργεια της πρώτης διαστολής με μπαλόνι. Η θρομβολυτική θεραπεία αποτελεί μια ευρέως διαθέσιμη στρατηγική επανάρδευσης των στεφανιαίων αγγείων. Και οι δύο στρατηγικές αντιμετώπισης είναι καλά τεκμηριωμένες και έχουν αποτελέσει τις τελευταίες δεκαετίες αντικείμενο μεγάλων τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών. Το χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων καθώς και η καθυστέρηση που σχετίζεται με την PPCI (το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση έως την πρώτη διαστολή με μπαλόνι, μείον το χρονικό διάστημα από την διάγνωση έως την

τοποθέτηση της βελόνης) θεωρούνται σημεία κλειδιά. Η θρομβολυτική θεραπεία είναι πλέον αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς που προσέρχονται εντός 2–3 ωρών από την έναρξη των ισχαιμικών συμπτωμάτων. Συγκρίνεται ικανοποιητικά με τη PPCI όταν ξεκινήσει εντός 2 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και συνδυαστεί με PCI «διάσωσης» ή όψιμη.^{40,130,131} Σε τυχαίοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τη PPCI με θρομβολυτική αγωγή, η τυπική καθυστέρηση από την λήψη απόφασης έως την έναρξη της αντιμετώπισης είτε με PPCI ή με θρομβολυτική αγωγή ήταν λιγότερο από 60 λεπτά. Από βάσεις δεδομένων που αντιστακούν πιο ρεαλιστικά την καθιερωμένη πρακτική προκύπτει ότι η αποδεκτή καθυστέρηση για τη διενέργεια της PPCI (δηλ. το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση έως την πρώτη διαστολή με μπαλόνι, μείον το χρονικό διάστημα από την διάγνωση έως την τοποθέτηση της βελόνης) προκειμένου να διατηρηθεί η υπεροχή της PPCI έναντι της θρομβόλυσης παρουσιάζει σημαντική διακύμανση (45 έως >180 λεπτά) ανάλογα με τις σχετιζόμενες με τον ασθενή συνθήκες (δηλ. ηλικία, εντόπιση του εμφράγματος και διάρκεια των συμπτωμάτων). Σε βάσεις δεδομένων σχετικές με STEMI, στο 58% των ασθενών καταγράφεται καθυστέρηση του συστήματος για τη διενέργεια της PCI μεγαλύτερη από 120 λεπτά.¹³² Συνεπώς, χρειάζεται συνεχής παρακολούθηση της απόδοσης του συστήματος προκειμένου να εξασφαλιστεί η βέλτιστη απόδοση και έκβαση των ασθενών με STEMI.

Στους ασθενείς που προσέρχονται σε πρώιμη φάση, σε άτομα νεαρής ηλικίας και σε μεγάλα πρόσθια εμφράγματα, καθυστέρηση περίπου 60 λεπτών για τη διενέργεια της PPCI θεωρείται μη-αποδεκτή. Αντίθετα σε ασθενείς που προσέρχονται με κάποια χρονική καθυστέρηση (>3 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) καθυστέρηση ακόμη και 120 λεπτών για τη διενέργεια PPCI ενδεχομένως να είναι αποδεκτή.¹³³

Η παρουσία σοβαρής συνοδού παθολογίας, όπως προηγούμενη επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), σακχαρώδης διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια θεωρούνται παράγοντες που θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη κατά την επιλογή της πιο κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης.¹³⁴

Η καθυστέρηση μέχρι τη διενέργεια PPCI μπορεί να βραχυνθεί σημαντικά με τη βελτίωση των συστημάτων φροντίδας^{135,136}:

- Η διενέργεια ενός ΗΚΓ το ταχύτερο δυνατόν κατά την προνοσοκομειακή φάση κρίνεται αναγκαία και θα πρέπει να ερμηνεύεται για τη διάγνωση ενός STEMI. Η πρακτική αυτή μπορεί να μειώσει τη θνητότητα τόσο

στους ασθενείς που προγραμματίζονται για PPCI όσο και σε εκείνους όπου επιλέγεται η θρομβολυτική αγωγή.

- Η αναγνώριση ενός STEMI μπορεί να επιτευχθεί με τη μετάδοση του ΗΚΓ ή την ερμηνεία αυτού στον τόπο του συμβάντος από κλινικούς ιατρούς ή εξειδικευμένους νοσηλευτές ή παραϊατρικό προσωπικό, με ή χωρίς τη βοήθεια της ερμηνείας του ΗΚΓ με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή.
- Όταν η διενέργεια PPCI είναι η προγραμματισμένη στρατηγική, η ενεργοποίηση του εργαστηρίου καθετηριασμών για την πραγματοποίηση της PPCI ήδη από την προνοσοκομειακή φάση συνεισφέρει σημαντικά στη βελτίωση της θνητότητας.⁴⁰

Ένα αποτελεσματικό σύστημα φροντίδας θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει:

- Ετοιμότητα του εργαστηρίου καθετηριασμών εντός 20 λεπτών 24/7.
- Παροχή ανατροφοδότησης σε πραγματικό χρόνο καθ' όλη τη διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διενέργεια PCI.

Για του ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια αντένδειξη για τη θρομβόλυση, θα πρέπει να επιδιώκεται η διενέργεια PCI παρά την όποια καθυστέρηση, παρά να μην παρέχεται καθόλου θεραπεία επανάρδευσης. Για τους ασθενείς με STEMI που εκδηλώνουν εικόνα κυκλοφορικής καταπληξίας, η πρωτογενή PCI (ή CABG) θεωρείται ως η θεραπεία εκλογής για την επανάρδευση των στεφανιαίων αγγείων. Η θρομβόλυση θα πρέπει να υφίσταται ως επιλογή μόνο στις περιπτώσεις όπου υπάρχει σημαντική καθυστέρηση στη διενέργεια PCI.

Διαλογή και μεταφορά μεταξύ των χώρων αντιμετώπισης για πρωτογενή PCI.

Στην πλειονότητα των ασθενών με STEMI σε εξέλιξη, η αρχική διάγνωση θα τεθεί είτε σε προνοσοκομειακό περιβάλλον ή στο ΤΕΠ ενός νοσοκομείου που δεν παρέχει τη δυνατότητα διενέργειας PCI. Επιπρόσθετα οι αποφάσεις που θα ληφθούν θα πρέπει να αποσκοπούν στην υιοθέτηση της πλέον κατάλληλης στρατηγικής επανάρδευσης.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι σε προνοσοκομειακό επίπεδο η θρομβόλυση δεν είναι καλύτερη από την άμεση μεταφορά για PPCI όσον αφορά τη θνητότητα, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας. Όταν η PCI μπορεί να διενεργηθεί εντός ενός χρονικού πλαισίου 60–90 λεπτών, τότε η άμεση διαλογή των ασθενών και η μεταφορά τους για PCI εί-

να προτιμότερη από την προνοσοκομειακή θρομβόλυση.^{40,127,137-139}

Δεδομένα από 8 RCTs¹⁴⁰⁻¹⁴⁷ που περιλαμβάνουν 3119 ασθενείς με STEMI που αρχικά προσήλθαν στο ΤΕΠ ενός νοσοκομείου που δε διέθετε τη δυνατότητα διενέργειας PCI, δείχνουν ότι η άμεση μεταφορά για διενέργεια PPCI υπερτερεί από την εφαρμογή θρομβολυτικής θεραπείας τοπικά και την μεταφορά του ασθενή μόνο για τη διενέργεια PCI «διάσωσης» ως προς τη θνητότητα, την πιθανότητα εκδήλωσης νέου OEM και ισχαιμικού ΑΕΕ, χωρίς ο ασθενής να διατρέχει επιπλέον κινδύνους. Επομένως, οι ενήλικες ασθενείς που προσέρχονται με STEMI στο ΤΕΠ ενός νοσοκομείου που δε διαθέτει τη δυνατότητα διενέργειας PCI, θα πρέπει να μεταφέρονται άμεσα σε ένα κέντρο διενέργειας PCI χωρίς να εφαρμόζεται θρομβόλυση, με την προϋπόθεση ότι η PPCI μπορεί να πραγματοποιηθεί με αποδεκτή χρονική καθυστέρηση.

Είναι λιγότερο σαφές εάν η άμεση θρομβολυτική θεραπεία (εντός ή εκτός του νοσοκομείου) ή η μεταφορά για PPCI υπερτερεί στους νεώτερους σε ηλικία ασθενείς που προσέρχονται με πρόσθιο έμφραγμα και σε σύντομο χρονικό διάστημα (<2-3 ώρες).¹³³ Η μεταφορά των ασθενών με STEMI για διενέργεια PPCI θεωρείται ως λογική επιλογή για αυτούς που προσέρχονται σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ωρών αλλά μικρότερο των 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, με την προϋπόθεση ότι η διακομιδή μπορεί να πραγματοποιηθεί ταχύτατα.

Συνδυασμός θρομβόλυσης και διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία

Η θρομβόλυση και η PCI μπορούν να χρησιμοποιηθούν με διάφορους συνδυασμούς για να αποκαταστήσουν και να διατηρήσουν την αιματική ροή στα στεφανιαία αγγεία και την άρδευση του μυοκαρδίου. Υπάρχουν αρκετοί τρόποι με τους οποίους οι δύο αυτές θεραπείες μπορούν να συνδυαστούν. Η ονοματολογία που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την PCI σε αυτά τα θεραπευτικά σχήματα χαρακτηρίζεται από σημαντική ανομοιογένεια. Ο όρος «διευκολυνόμενη» PCI χρησιμοποιείται για να περιγράψει την PCI που διενεργείται άμεσα μετά τη θρομβόλυση, ως φαρμακο-επεμβατική στρατηγική ορίζεται η PCI που διενεργείται ως ρουτίνα 3 έως 24 ώρες μετά τη θρομβόλυση, ενώ ως PCI «διάσωσης» ορίζεται η PCI που διενεργείται έπειτα από μια αποτυχημένη προσπάθεια επανάρδευσης (που τεκμηριώνεται από <50% αποκατάσταση της ανύψωσης του επάρματος ST έπειτα από 60 έως 90 λεπτά μετά την ολοκλήρωση

της θεραπείας με θρομβόλυση). Οι συγκεκριμένες στρατηγικές διαφοροποιούνται από την καθιερωμένη προσέγγιση διενέργειας PCI όπου η στεφανιογραφία και η παρέμβαση πραγματοποιούνται μερικές μέρες μετά την επιτυχή θρομβόλυση.

Η διενέργεια άμεσης στεφανιογραφίας ως ρουτίνα μετά τη θρομβόλυση, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας και μείζονας αιμορραγίας χωρίς να προσφέρει κάποιο όφελος ως προς τη θνητότητα ή την επαναπόφραξη του στεφανιαίου αγγείου.¹⁴⁸⁻¹⁵²

Η διενέργεια στεφανιογραφίας και PCI όταν αυτή κρίνεται απαραίτητη όπως σε ασθενείς με αποτυχημένη θρομβόλυση σύμφωνα με τα κλινικά ευρήματα και/ή την ανεπαρκή αποκατάσταση του επάρματος ST θεωρείται λογική πρακτική.¹⁵³

Στην περίπτωση όπου η θρομβόλυση είναι κλινικά επιτυχής (τεκμηρίωση από τα κλινικά ευρήματα και την αποκατάσταση του επάρματος ST >50%), η καθυστέρηση στη διενέργεια της στεφανιογραφίας μερικές ώρες μετά τη θρομβόλυση (φαρμακο-επεμβατική προσέγγιση) φαίνεται ότι βελτιώνει την έκβαση των ασθενών. Η στρατηγική αυτή περιλαμβάνει την πρώιμη μεταφορά για στεφανιογραφία και PCI εφόσον κρίνεται απαραίτητη μετά τη θρομβολυτική θεραπεία.

Η ανάλυση των δεδομένων που προέρχονται από 7 RCTs^{138,146,154-158} οι οποίες περιλαμβάνουν 2355 ασθενείς δείχνουν όφελος από την άμεση μεταφορά των ασθενών ως ρουτίνα για την πραγματοποίηση στεφανιογραφίας στις 3-6 ώρες (ή έως και 24 ώρες) τις πρώτες 24 ώρες έπειτα από τη θρομβόλυση στα ΤΕΠ έναντι μόνο της μεταφοράς για PCI «διάσωσης» μετά τη θρομβόλυση που πραγματοποιείται στο νοσοκομείο (OR 0.57; 95% CI 0.38-0.85) όσον αφορά την μείωση της επαναπόφραξης των στεφανιαίων αγγείων. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για πιθανό όφελος σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη θνητότητα και τη θνητότητα του ενός έτους ή για επιπρόσθετο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας ή ενδοκράνιας αιμορραγίας.

Δεδομένα από 2 RCTs^{138, 159} και μια μη τυχαίοποιημένη μελέτη¹⁶⁰ δείχνουν ότι δεν υφίσταται όφελος από την μεταφορά και την άμεση PCI συγκριτικά με τη θρομβολυτική θεραπεία που ακολουθείται από την μεταφορά για PCI ως ρουτίνα 3 έως 24 ώρες αργότερα. Συνεπώς, στην περίπτωση όπου η PPCI δεν μπορεί να διενεργηθεί σε εύλογο χρονικό διάστημα, η άμεση εφαρμογή θρομβόλυσης και η μεταφορά για στεφανιογραφία 3 έως 24 ώρες αργότερα συνιστά μια λογική εναλλακτική επιλογή.

Ειδικές καταστάσεις

Καρδιογενής καταπληξία

Το ACS είναι η πιο συνήθης αιτία καρδιογενούς καταπληξίας, κυρίως εξαιτίας της πρόκλησης μεγάλης έκτασης ισχαιμίας του μυοκαρδίου κάποιας μηχανικής επιπλοκής του εμφράγματος. Αν και δεν είναι συνηθισμένο φαινόμενο, η βραχυπρόθεσμη θνητότητα της καρδιογενούς καταπληξίας φθάνει το 40%¹⁶¹ στοιχείο που έρχεται σε αντίθεση με την καλή ποιότητα ζωής των ασθενών που εξέρχονται ζωντανοί από το νοσοκομείο. Η έγκαιρη εφαρμογή μιας επεμβατικής στρατηγικής (δηλ. πρωτογενή PCI, PCI άμεσα μετά τη θρομβόλυση) ενδείκνυται για τους ασθενείς που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για επαναγγείωση.¹⁶² Μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η στρατηγική αυτή μπορεί να είναι ωφέλιμη και σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 75 ετών). Αν και εφαρμόζεται συχνά στην κλινική πράξη, δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν την χρήση του ενδοαορτικού ασκού (intra-aortic balloon pump - IABP) σε καρδιογενή καταπληξία.¹⁶¹

Υποψιαστείτε έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με κατώτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου, κλινικά ευρήματα καταπληξίας και «καθαρά» πνευμονικά πεδία. Η ανύψωση του διαστήματος ST ≥ 0.1 mV στην απαγωγή V4R είναι ένας χρήσιμος δείκτης του εμφράγματος της δεξιάς κοιλίας. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ενδονοσοκομειακή θνητότητα που φθάνει το 30% και πολλοί από αυτούς ωφελούνται από τη θεραπεία επανάρδευσης. Αποφύγετε τη χορήγηση νιτρωδών και άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες και αντιμετωπίστε την υπόταση με τη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως.

Επανάρδευση μετά από επιτυχή ΚΑΡΠΑ

Καθώς συχνά συνοδεύεται από μια οξεία απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας ή από υψηλού βαθμού στένωση, το ACS είναι σύνθετος αίτιο της εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής (OHCA). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η επικράτηση οξείας βλάβης μιας στεφανιαίας αρτηρίας σε OHCA ασθενείς χωρίς κάποιο προφανές μη-καρδιολογικό αίτιο, κυμάνθηκε από 59% έως 71%.¹⁶³ Μετά τη δημοσίευση μιας πρωτοποριακής μελέτης,¹⁶⁴ πολλές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η επείγουσα αξιολόγηση σε εργαστήριο καθετηριασμού, συμπεριλαμβανομένης και της πρωτογενούς PCI, είναι εφικτή σε ασθενείς με ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) μετά από καρδιακή ανακοπή.¹⁶⁵ Η επεμβατική προσέγγιση (δηλ. πρώιμη στεφανιογραφία που ακολουθείται από άμεση PCI εφόσον αυτή κριθεί αναγκαία) της

ομάδας αυτής των ασθενών, ειδικά σε ασθενείς έπειτα από παρατεταμένη αναζωογόνηση που παρουσιάζουν μη-ειδικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ, θεωρείται αμφιλεγόμενη εξαιτίας της απουσίας ισχυρών ενδείξεων και σημαντικών συνέπειες όσον αφορά την αξιοποίηση των πόρων (συμπεριλαμβανομένης και της μεταφοράς των ασθενών σε κέντρα διενέργειας PCI).

PCI έπειτα από ROSC με ανύψωση του διαστήματος ST. Η υψηλότερη προδιάθεση για οξεία στεφανιαία βλάβη παρατηρείται σε ασθενείς με ανύψωση του διαστήματος ή με LBBB στο ECG έπειτα από ROSC. Αν και δεν υπάρχει κάποια σχετική τυχαίοποιημένη μελέτη, από πολλές μελέτες παρατήρησης πιθανολογείται ότι η πρώιμη επεμβατική προσέγγιση σε ασθενείς με ανύψωση του επάρματος ST αποτελεί μια στρατηγική που σχετίζεται με κλινικό όφελος ως προς την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει ότι η πρώιμη στεφανιογραφία σχετίζεται με μείωση της νοσοκομειακής θνητότητας [OR 0.35 (0.31 έως 0.41)], ενώ ασκεί θετική επίδραση στην νευρολογική έκβαση των ασθενών [OR 2.54 (2.17 έως 2.99)].⁴⁰ Ωστόσο, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρώιμη αγγειογραφία είναι εξαιρετικά επιλεγμένοι πληθυσμοί με υψηλότερη συχνότητα ανδρών ασθενών, κοιλιακή μαρμαρυγή (VF), καρδιακή ανακοπή παρουσία μαρτύρων, θεραπευτική υποθερμία και περισσότερο εντατική υποστήριξη της αριστερής κοιλίας. Η συχνότητα ύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη, νεφρικής και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μικρότερη στους ασθενείς αυτούς.

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, η επείγουσα αξιολόγηση σε εργαστήριο καρδιακού καθετηριασμού (και διενέργεια επείγουσας PCI εφόσον αυτή απαιτείται) θα πρέπει να πραγματοποιείται σε επιλεγμένους ενήλικες ασθενείς με ROSC έπειτα από OHCA σε έδαφος πιθανής καρδιακής αιτιολογίας με ανύψωση του επάρματος ST στο ΗΚΓ.¹⁶⁶

Μελέτες παρατήρησης επίσης δείχνουν ότι η βέλτιστη έκβαση έπειτα από OHCA επιτυγχάνεται με το συνδυασμό συγκεκριμένου στόχου διατήρησης της θερμοκρασίας και PCI, ο οποίος μπορεί να συνδυαστεί με ένα καθιερωμένο πρωτόκολλο μετά την ανακοπή ως μέρος μιας συνολικής στρατηγικής βελτίωσης της ακέραρης νευρολογικής έκβασης στην ομάδα αυτή των ασθενών.

PCI έπειτα από ROSC χωρίς ανύψωση του διαστήματος ST. Σε αντίθεση με τη συνήθη κλινική εμφάνιση ενός ACS σε ασθενείς που δεν εκδήλωσαν καρδιακή ανακοπή, τα προτεινόμενα εργαλεία για την αξιολόγηση της

ισχαιμίας των στεφανιαίων αγγείων θεωρούνται λιγότερο ακριβή στις περιπτώσεις ΟΗCA. Τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα των κλινικών δεδομένων, του ΗΚΤ και των βιοχημικών δεικτών για να προβλέψουν την οξεία απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας ως αιτίου ΟΗCA είναι αμφιλεγόμενες.¹⁶⁷ Ειδικότερα μεγάλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η απουσία ανύψωσης του διαστήματος ST μπορεί επίσης να σχετίζεται με ACS σε ασθενείς με ROSC έπειτα από ΟΗCA.¹⁶⁸ Στους ασθενείς με ROSC χωρίς ανύψωση του διαστήματος ST, υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σχετικά με το δυνητικό όφελος από μια επείγουσα αξιολόγηση σε εργαστήριο καρδιακού καθετηριασμού; Όλα τα δεδομένα προέρχονται από μελέτες παρατήρησης^{169,170} ή ανάλυση υποομάδων.¹⁷¹ Είναι λογικό να προτείνεται η διενέργεια μιας επείγουσας αξιολόγησης σε εργαστήριο καρδιακού καθετηριασμού έπειτα από ROSC σε ασθενείς που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο η καρδιακή ανακοπή να έχει στεφανιαία αιτιολογία. Αρκετοί παράγοντες όπως η ηλικία των ασθενών, η διάρκεια της ΚΑΡΠΑ, η αιμοδυναμική αστάθεια, το είδος του καρδιακού ρυθμού κατά την προσέλευση του ασθενή, η νευρολογική κατάσταση του ασθενή κατά την άφιξη στο νοσοκομείο και η αντίληψη πιθανής καρδιακής αιτιολογίας επηρεάζουν την απόφαση για την εφαρμογή παρέμβασης. Μια πρόσφατη θέση ομοφωνίας από την Ευρωπαϊκή Ένωση για τις Διαδερμικές Καρδιαγγειακές Παρεμβάσεις (European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions -EAPCI) υπογραμμίζει ότι στους ΟΗCA ασθενείς ο καρδιακός καθετηριασμός θα πρέπει να διενεργείται άμεσα επί παρουσίας ανύψωσης του διαστήματος του ST, ενώ όσο το δυνατόν συντομότερα (σε λιγότερο από 2 ώρες) σε άλλους ασθενείς στους οποίους απουσιάζει κάποιο προφανές μη-καρδιακό αίτιο, ειδικά όταν αυτοί είναι αιμοδυναμικά ασταθείς.¹⁷² Σε ασθενείς που προσέρχονται σε ένα κέντρο που δε διαθέτει τη δυνατότητα διενέργειας PCI η μεταφορά τους για στεφανιογραφία και PPCI εφόσον αυτή ενδείκνυται θα πρέπει να εξατομικεύεται, σταθμίζοντας τα αναμενόμενα οφέλη από την πρώιμη στεφανιογραφία έναντι των κινδύνων που προκύπτουν από τη μεταφορά των ασθενών.

Προληπτικές παρεμβάσεις

Οι προληπτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς που προσέρχονται με ACS θα πρέπει να ξεκινούν άμεσα μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή θα πρέπει να συνεχίζονται εφόσον έχουν ήδη τεθεί σε εφαρμογή. Η εφαρμογή προληπτικών μέτρων βελτιώνει την πρόγνωση μέσω της

μείωσης του αριθμού των σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων. Η φαρμακολογική πρόληψη περιλαμβάνει τους β-αποκλειστές, τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, της αγγειοτενσίνης τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και τις στατίνες, καθώς επίσης και τη βασική αντιμετώπιση με ASA και εφόσον ενδείκνυται με θειενοπυριδίνες.

B-αποκλειστές

Αρκετές μελέτες που έχουν διεξαχθεί κυρίως κατά την προ-επανάρδευση περίοδο, καταγράφουν μείωση της θνητότητας, της συχνότητας επαναπόφραξης και ρήξης του μυοκαρδίου καθώς επίσης και μείωση της συχνότητας πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής και υπερκοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται έγκαιρα με ένα β-αποκλειστή.¹⁷³ Όσον αφορά το χρόνο έναρξης της θεραπείας με β-αποκλειστές οι σχετικές μελέτες εμφανίζουν εξαιρετική ετερογένεια. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τη χορήγησή τους σε προνοκομειακό επίπεδο ή στα ΤΕΠ. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιογενούς καταπληξίας κατά την ενδοφλέβια χορήγηση β-αποκλειστών σε ασθενείς με STEMI, ακόμη κι αν η συχνότητα εκδήλωσης σοβαρών ταχυαρρυθμιών μειώνεται με τους β-αποκλειστές.¹⁷⁴ Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χορήγηση των β-αποκλειστών ως ρουτίνα σε προνοκομειακό επίπεδο ή στα ΤΕΠ. Η πρώιμη ενδοφλέβια χορήγηση των β-αποκλειστών αντενδείκνυται σε ασθενείς με κλινικά σημεία υπότασης ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ίσως ενδείκνυται σε ειδικές καταστάσεις όπως σοβαρή υπέρταση ή ταχυαρρυθμίες όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους. Είναι λογικό να ξεκινήσει η από τους στόματος χορήγηση των β-αποκλειστών σε χαμηλές δόσεις μόνο μετά τη σταθεροποίηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

Άλλα αντιαρρυθμικά

Εκτός από τους β-αποκλειστές, δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν τη προφυλακτική χρήση αντιαρρυθμικών παραγόντων έπειτα από ACS. Η εκδήλωση VF ενοχοποιείται για τους περισσότερους πρώιμους θανάτους μετά από ACS, ενώ η συχνότητά της μειώνεται εντός των πρώτων ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτό αιτιολογεί τη διεξαγωγή σημαντικού αριθμού μελετών σχετικά με την προφυλακτική επίδραση της αντιαρρυθμικής θεραπείας.¹⁷⁵ Η προφυλακτική δράση αντιαρρυθμικών φαρμάκων (lidocaine, magnesium, disopyramide, mexiletine, verapamil,

sotalol, tocainamide) σε ασθενείς με ACS έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η προφύλαξη με lidocaine μειώνει την συχνότητα εκδήλωσης VF αλλά μπορεί να αυξήσει τη θνητότητα.¹⁷⁶ Η θεραπεία με magnesium ως ρουτίνα σε ασθενείς με AMI δεν φαίνεται να μειώνει τη θνητότητα. Η προφύλαξη από αρρυθμίες με τη χρήση disopyramide, mexiletine, verapamil ή άλλων αντιαρρυθμικών που χορηγούνται εντός των πρώτων ωρών μετά την εκδήλωση ενός ACS δε βελτιώνει τη θνητότητα. Συνεπώς η προφυλακτική χορήγηση αντιαρρυθμικών δε συστήνεται.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης

Η από του στόματος χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (angiotensin converting enzyme inhibitors – ACE) μειώνει τη θνητότητα όταν χορηγείται σε ασθενείς με OEM με ή χωρίς την εφαρμογή πρώιμης θεραπείας επανάρδευσης. Η θετική επίδραση είναι περισσότερο εμφανής σε ασθενείς που προσέρχονται με πρόσθιο έμφραγμα, πνευμονική συμφόρηση ή κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας <40%. Μην χορηγείτε ACE αναστολείς εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι μικρότερη από 100 mmHg κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή όταν αντενδείκνυται η χορήγησή τους. Έχει καταγραφεί μια τάση προς αύξηση της θνητότητας στις περιπτώσεις όπου η ενδοφλέβια χορήγηση ενός ACE

αναστολέα ξεκινάει εντός του πρώτου 24ώρου μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτή η θεραπεία είναι ασφαλής, γίνεται καλά ανεκτή και σχετίζεται με μικρή αλλά σημαντική μείωση της θνητότητας των 30 ημερών.¹⁷⁷ Επομένως χορηγήστε ένα ACE αναστολέα από το στόμα εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ασθενείς με OEM ανεξάρτητα από το εάν προγραμματίζεται θεραπεία πρώιμης επανάρδευσης, ειδικά σε ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα, πνευμονική συμφόρηση ή κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας κάτω από 40%. Μην χορηγήστε ενδοφλεβίως ACE αναστολείς εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.^{178,179} Χορηγήστε ένα αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (angiotensin receptor blockers – ARB) σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη χορήγηση των ACE αναστολέων.¹⁸⁰

Αντιλιπιδιαμική θεραπεία

Οι στατίνες μειώνουν τη συχνότητα μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν χορηγούνται πρώιμα εντός των πρώτων ημερών από την έναρξη ενός ACS.^{181,182} Σκεφτείτε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με στατίνες σε όλους τους ασθενείς εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ενός ACS εκτός κι αν υπάρχει αντένδειξη. Εάν οι ασθενείς έχουν ήδη τεθεί σε αγωγή με στατίνες, μη τη διακόψτετε.¹⁸³

Συνεργάτες

Nicolas Danchin, Department of Cardiology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France.

Σύγκρουση συμφερόντων

Nikolaos Nikolaou
Alain Cariou
Farzin Beygui

Research grant Fourier trial-AMGEN
Speakers honorarium BARD-France
Speakers honorarium Astra Zeneca, Lilly, Daichi-Sankyo

Βιβλιογραφία

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
2. Goodman SG, Huang W, Yan AT, et al. The expanded global registry of acute coronary events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2009;158:193.e1–5.
3. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation* 2011;123:46–52.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–98.
5. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
7. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979–86.
8. American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–140.
9. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2354–94.
10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139–228.
11. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The pre-hospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:498–505.
12. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005;26:770–7.
13. Carstensen S, Nelson GC, Hansen PS, et al. Field triage to primary angioplasty combined with emergency department bypass reduces treatment delays and is associated with improved outcome. *Eur Heart J* 2007;28:2313–9.
14. Brown JP, Mahmud E, Dunford JV, Ben-Yehuda O. Effect of prehospital 12-lead electrocardiogram on activation of the cardiac catheterization laboratory and door-to-balloon time in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:158–61.
15. Martinoni A, De Servi S, Boschetti E, et al. Importance and limits of pre-hospital electrocardiogram in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary angioplasty. *Eur J Cardiovasc Prev Reha-bil* 2011;18:526–32 (official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology).
16. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:430–6.
17. Chan AW, Kornder J, Elliott H, et al. Improved survival associated with pre-hospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1239–46.
18. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the myocardial ischaemia national audit project. *Heart* 2014;100:944–50.
19. Ong ME, Wong AS, Seet CM, et al. Nationwide improvement of door-to-balloon times in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction requiring primary percutaneous coronary intervention with out-of-hospital 12-lead ECG recording and transmission. *Ann Emerg Med* 2013;61:339–47.
20. Swor R, Hegerberg S, McHugh-McNally A, Goldstein M, McEachin CC. Prehospital 12-lead ECG: efficacy or effectiveness? *Prehosp Emerg Care* 2006;10:374–7 (official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors).
21. Masoudi FA, Magid DJ, Vinson DR, et al. Implications of the failure to identify high-risk electrocardiogram findings for the quality of care of patients with acute myocardial infarction: results of the Emergency Department Quality in Myocardial Infarction (EDQMI) study. *Circulation* 2006;114:1565–71.
22. Kudenchuk PJ, Ho MT, Weaver WD, et al. Accuracy of computer-interpreted electrocardiography in selecting patients for thrombolytic therapy MITI project investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1486–91.
23. Dhruva VN, Abdelhadi SI, Anis A, et al. ST-Segment Analysis Using Wireless Technology in Acute Myocardial Infarction (STAT-MI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:509–13.
24. Bhalla MC, Mencl F, Gist MA, Wilber S, Zaleski J. Prehospital electro-cardiographic computer identification of ST-segment elevation myocardial infarction. *Prehosp Emerg Care* 2013;17:211–6 (official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors).
25. Clark EN, Sejersten M, Clemmensen P, Macfarlane PW. Automated electrocardiogram interpretation programs versus cardiologists' triage decision making based on teletransmitted data in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1696–702.

26. deChamplain F, Boothroyd LJ, Vadeboncoeur A, et al. Computerized interpretation of the prehospital electrocardiogram: predictive value for ST-segment elevation myocardial infarction and impact on on-scene time. *CJEM* 2014;16:94–105.
27. Squire BT, Tamayo-Sarver JH, Rashi P, Koenig W, Niemann JT. Effect of prehospital cardiac catheterization lab activation on door-to-balloon time, mortality, and false-positive activation. *Prehosp Emerg Care* 2014;18:1–8 (official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors).
28. Youngquist ST, Shah AP, Niemann JT, Kaji AH, French WJ. A comparison of door-to-balloon times and false-positive activations between emergency department and out-of-hospital activation of the coronary catheterization team. *Acad Emerg Med* 2008;15:784–7 (official journal of the Society for Academic Emergency Medicine).
29. van't Hof AW, Rasoul S, van de Wetering H, et al. Feasibility and benefit of prehospital diagnosis, triage, and therapy by paramedics only in patients who are candidates for primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:1255.e1–5.
30. Layfield C, Rose J, Alford A, et al. Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of non ST elevation myocardial infarction in the emergency department: a laboratory medicine best practices systematic review. *Clin Biochem* 2015;48:204–12.
31. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
32. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–77.
33. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163–70.
34. Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ* 2000;320:1702–5.
35. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. A 2-h thrombolysis in myocardial infarction score outperforms other risk stratification tools in patients presenting with possible acute coronary syndromes: comparison of chest pain risk stratification tools. *Am Heart J* 2012;164:516–23.
36. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;377:1077–84.
37. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-h accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091–8.
38. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211–8.
39. Meller B, Cullen L, Parsonage WA, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *Int J Cardiol* 2015;184:208–15.
40. Nikolaou N, Welsford M, Beygui F, et al. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e123–48.
41. Renaud B, Maison P, Ngako A, et al. Impact of point-of-care testing in the emergency department evaluation and treatment of patients with suspected acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med* 2008;15:216–24 (official journal of the Society for Academic Emergency Medicine).
42. Mitchell AM, Garvey JL, Kline JA. Multimarker panel to rule out acute coronary syndromes in low-risk patients. *Acad Emerg Med* 2006;13:803–6 (official journal of the Society for Academic Emergency Medicine).
43. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Steengaard C, et al. Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:1436–40.
44. Loewenstein D, Stake C, Cichon M. Assessment of using finger stick blood sample with i-STAT point-of-care device for cardiac troponin I assay. *Am J Emerg Med* 2013;31:1236–9.
45. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risks cores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012;33:507–14.
46. Cullen L, Greenslade J, Hammett CJ, et al. Comparison of three risk stratification rules for predicting patients with acute coronary syndrome presenting to an Australian emergency department. *Heart Lung Circ* 2013;22:844–51.
47. Lin A, Devlin G, Lee M, Kerr AJ. Performance of the GRACE scores in a New Zealand acute coronary syndrome cohort. *Heart* 2014;100:1960–6.
48. Tymchak W, Armstrong PW, Westerhout CM, et al. Mode of hospital presentation in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: implications for strategic management. *Am Heart J* 2011;162:436–43.
49. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4:e004425.
50. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1882–8.
51. Hermann LK, Newman DH, Pleasant WA, et al. Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern Med* 2013;173:1128–33.
52. Ramakrishna G, Milavetz JJ, Zinsmeister AR, et al. Effect of exercise treadmill testing and stress imaging on the triage of patients with chest pain: CHEERsub study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:322–9.
53. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:863–71.
54. Forberg JL, Hilmersson CE, Carlsson M, et al. Negative predictive value and potential cost savings of acute nuclear myocardial perfusion imaging in low-risk patients with suspected acute coronary syndrome: a prospective single-blinded study. *BMC Emerg Med* 2009;9:12.
55. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients

- presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–73.
56. Wei K. Utility contrast echocardiography in the emergency department. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:197–203.
57. Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, et al. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but non diagnostic electrocardiogram and normal 12-h troponin. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1333–41.
58. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/AHA/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:187–204.
59. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642–50.
60. Hoffmann U, Nagurny JT, Moselewski F, et al. Coronary multi detector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation* 2006;114:2251–60.
61. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Mc Cusker CM, Baxt WG, Litt HI. Coronary computed tomographic angiography for rapid discharge of low-risk patient with potential acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2009;53:295–304.
62. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:62–70.
63. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, et al. Impact of 64-slice cardiac computed tomographic angiography on clinical decision-making in emergency department patients with chest pain of possible myocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 2007;100:1522–6.
64. Janne d'Othee B, Siebert U, Cury R, Jadvar H, Dunn EJ, Hoffmann U. A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease. *Eur J Radiol* 2008;65:449–61.
65. Sirol M, Sanz J, Henry P, Rymer R, Leber A. Evaluation of 64-slice MDCT in the real world of cardiology: a comparison with conventional coronary angiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:433–9.
66. Galperin-Aizenberg M, Cook TS, Hollander JE, Litt HI. Cardiac CT. Angiography in the emergency department. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:463–74.
67. Cury RC, Feuchtner GM, Battie JC, et al. Triage of patients presenting with chest pain to the emergency department: implementation of coronary CT angiography in a large urban health care system. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:57–65.
68. Gruettner J, Henzler T, Sueselbeck T, Fink C, Borggrefe M, Walter T. Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging. *Eur J Radiol* 2012;81:3663–8.
69. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;19:364–76.
70. Werns SW. Are nitrates safe in patients who use sildenafil? Maybe. *Crit Care Med* 2007;35:1988–90.
71. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362–425.
72. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302–8.
73. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;1:1121–3.
74. Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, Weatherall M, Beasley R. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review. *Heart* 2009;95:198–202.
75. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143–50.
76. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007160.
77. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015 Section 5 Post Resuscitation Care. *Resuscitation* 2015;95:201–21.
78. Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002;89:381–5.
79. Frilling B, Schiele R, Gitt AK, et al. Characterization and clinical course of patients not receiving aspirin for acute myocardial infarction: results from the MITRA and MIR studies. *Am Heart J* 2001;141:200–5.
80. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529–55.
81. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
82. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
83. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
84. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010.
85. Zeymer U. Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: recent developments. *Cardiol Ther* 2013;2:47–56.
86. Ducci K, Grotti S, Falsini G, et al. Comparison of pre-hospital 600 mg or 900 mg vs. peri-interventional 300 mg clopidogrel in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty the Load & Go randomized trial. *Int J Cardiol* 2013;168:4814–6.

87. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507–16.
88. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
89. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
90. Verheugt FW, Montalescot G, Sabatine MS, et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:173–9.
91. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
92. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016–27.
93. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. [erratum appears in *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120]. *Lancet* 2002;359:189–98.
94. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomized trials. *Lancet* 2006;367:579–88.
95. ten Berg JM, van't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446–55.
96. Bellandi GDEL, Huber FK, et al. Early glycoprotein IIb–IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost*: JTH 2011;9:2361–70.
97. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933–40.
98. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207–17.
99. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693–703.
100. Sejersten M, Nielsen SL, Engstrom T, Jorgensen E, Clemmensen P. Feasibility and safety of prehospital administration of bivalirudin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:1635–40.
101. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
102. TIMI-11B Investigators, Antman EM, McCabe CH, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–601.
103. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–52.
104. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815–23.
105. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–76.
106. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008;118:2038–46.
107. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–16.
108. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
109. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135–42.
110. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477–88.
111. Hirschl MM, Mayr H, Erhart F, et al. Prehospital treatment of patients with acute myocardial infarction with bivalirudin. *Am J Emerg Med* 2012;30:12–7.
112. Zijlstra F, Ernst N, De Boer M-J, et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1733–7.
113. Zeymer U, Gitt A, Zahn R, et al. Efficacy and safety of enoxaparin in combination with and without GP IIb/IIIa inhibitors in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2009;4:524–8.
114. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
115. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149–59.
116. Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, et al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2285–94.
117. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised

- controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849–58.
118. White HD, Aylward PE, Frey MJ, et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO) Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation* 1997;96:2155–61.
119. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588–636.
120. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
121. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148–304.
122. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271–306 (Erratum in: *Circulation*. 010 Mar30;121(12):e257. Dosage error in article text).
123. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 1989;64:30A–3A (discussion 41A–2A).
124. Schofer J, Buttner J, Geng G, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1429–33.
125. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs. hospital-initiated thrombolytic therapy The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270:1211–6.
126. Welsh RC, Travers A, Senaratne M, Williams R, Armstrong PW. Feasibility and applicability of paramedic-based prehospital fibrinolysis in a large North American Center. *Am Heart J* 2006;152:1007–14.
127. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379–87.
128. Larson DM, Duval S, Sharkey SW, et al. Safety and efficacy of a pharmacoinvasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J* 2012;33:1232–40.
129. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
130. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598–606.
131. Kalla K, Christ G, Karnik R, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398–405.
132. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763–71.
133. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019–25.
134. Madsen MM, Busk M, Sondergaard HM, et al. Does diabetes mellitus abolish the beneficial effect of primary coronary angioplasty on long-term risk of reinfarction after acute ST-segment elevation myocardial infarction compared with fibrinolysis? (A DANAMI-2 substudy). *Am J Cardiol* 2005;96:1469–75.
135. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:231–40.
136. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308–20.
137. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825–9.
138. Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530–8.
139. Thiele H, Eitel I, Meinberg C, et al. Randomized comparison of pre-hospital-initiated facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction very early after symptom onset: the LIPSIA-STEMI trial (Leipzig immediate prehospital facilitated angioplasty in ST-segment myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:605–14.
140. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–42.
141. Dieker HJ, van Horssen EV, Hersbach FM, et al. Transport for abciximab facilitated primary angioplasty versus on-site thrombolysis with a liberal rescue policy: the randomised Holland Infarction Study (HIS). *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:39–45.
142. Dobrzycki S, Kralisz P, Nowak K, et al. Transfer with GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban for primary percutaneous coronary intervention vs. on-site thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI): a randomized open-label study for patients admitted to community hospitals. *Eur Heart J* 2007;28:2438–48.
143. Grines CL, Westerhausen Jr DR, Grines LL, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J*

- Am Coll Cardiol 2002;39:1713–9.
144. Svensson L, Aasa M, Dellborg M, et al. Comparison of very early treatment with either fibrinolysis or percutaneous coronary intervention facilitated with abciximab with respect to ST recovery and infarct-related artery epicardial flow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the Swedish Early Decision (SWEDES) reperfusion trial. *Am Heart J* 2006;151:798:e1–7.
 145. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426–31.
 146. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs. immediate thrombolysis vs. combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
 147. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
 148. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:2253–61.
 149. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al., Facilitated PCI. In patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
 150. Itoh T, Fukami K, Suzuki T, et al. Comparison of long-term prognostic evaluation between pre-intervention thrombolysis and primary coronary intervention: a prospective randomized trial: five-year results of the IMPORTANT study. *Circ J* 2010;74:1625–34 (official journal of the Japanese Circulation Society).
 151. Kurihara H, Matsumoto S, Tamura R, et al. Clinical outcome of percutaneous coronary intervention with antecedent mutant t-PA administration for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:E14.
 152. Thiele H, Scholz M, Engelman L, et al. ST-segment recovery and prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction reperfused by prehospital combination fibrinolysis, prehospital initiated facilitated percutaneous coronary intervention, or primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;98:1132–9.
 153. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–68.
 154. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634–41.
 155. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 h of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045–53.
 156. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417–24.
 157. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705–18.
 158. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102–10.
 159. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:949–60.
 160. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268–76.
 161. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
 162. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511–5.
 163. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest—a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2012;83:1427–33.
 164. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–33.
 165. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1533–40.
 166. Rab T, Kern KB, Tamis-Holland JE, et al. Cardiac arrest: a treatment algorithm for emergent invasive cardiac procedures in the resuscitated comatose patient. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:62–73.
 167. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J, et al. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? *Crit Care Med* 2012;40:1777–84.
 168. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200–7.
 169. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:291–301.
 170. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 2014;85:88–95.
 171. Dankiewicz J, Nielsen N, Annborn M, et al. Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: a post hoc analysis from the TTM trial. *Intensive Care Med* 2015;41:856–64.

172. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *Euro Intervention* 2014;10:31–7.
173. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–71.
174. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–32.
175. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589–95.
176. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:2694–8.
177. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–85.
178. Swedberg K, Held P, 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.
179. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202–12.
180. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906.
181. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272–8.
182. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814–21.
183. 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.

