



## Včasný manažment akútneho infarktu myokardu s eleváciami ST na EKG (STEMI)

### Odporúčania Slovenskej kardiologickej spoločnosti a Spoločnosti urgentnej medicíny a medicíny katastrof

Studenčan M<sup>1</sup>, Hricák V<sup>2</sup>, Kovář F<sup>3</sup>, Dobiáš V<sup>4</sup>, Kurray P<sup>5</sup>, Čenčarik J<sup>6</sup>, Mečiar P<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Košice, <sup>2</sup>Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava, <sup>3</sup>I. interná klinika, Univerzitná nemocnica, Martin, <sup>4</sup>Life Star Emergency, s.r.o., Bratislava, <sup>5</sup>Kardiocentrum Nitra, s.r.o., <sup>6</sup>Kardiocentrum FNŠP J. Reimana, Prešov, <sup>7</sup>Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Banská Bystrica

Oponenti:

Widimský P (3. LF UK a FNKV, Praha, Česká republika)

Hlinomaz O (Fakultná nemocnica U Svaté Anny, Brno, Česká republika)

Prehlásenia o potenciálnom konflikte záujmu autorov aj oponentov týchto Odporúčaní sú uložené na sekretariáte Slovenskej kardiologickej spoločnosti.

Ischemická choroba srdca (ICHS) je na Slovensku naďalej najčastejšou príčinou úmrtia. Podľa oficiálnych údajov EUROSTAT-u z roku 2009 Slovensko spolu s Českou republikou, Maďarskom, Rumunskom a pobaltskými krajinami majú v Európe najvyššiu úmrtnosť na ICHS (viac ako 1 500 úmrtí/100 000 obyv./1 rok), čo výrazne kontrastuje s krajinami s najnižšou úmrtnosťou na ICHS, ktorá je v niektorých regiónoch Francúzska, Portugalska či Španielska menšia ako 250 úmrtí/100 000 obyv./1 rok) (1). Hlavnou príčinou úmrtia pri ICHS býva infarkt myokardu, či už jeho akútna forma, alebo chronická forma s dysfunkciou ľavej komory. Medzinárodné skúsenosti ukazujú, že ciele opatrenia zamerané na primárnu prevenciu, ako aj na liečbu pacientov s akútnymi formami ICHS, či opatrenia sekundárnej prevencie, môžu zásadným spôsobom ovplyvniť prognózu pacientov. Tieto Odborné odporúčania Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS) sa obmedzujú iba na včasný manažment pacientov s infarktomyokardu s eleváciou ST na EKG (STEMI), keďže v ostatných rokoch došlo k viacerým novým poznatkom, ktorých aplikácia v praxi dokázateľne významne vylepšuje prognózu pacientov.

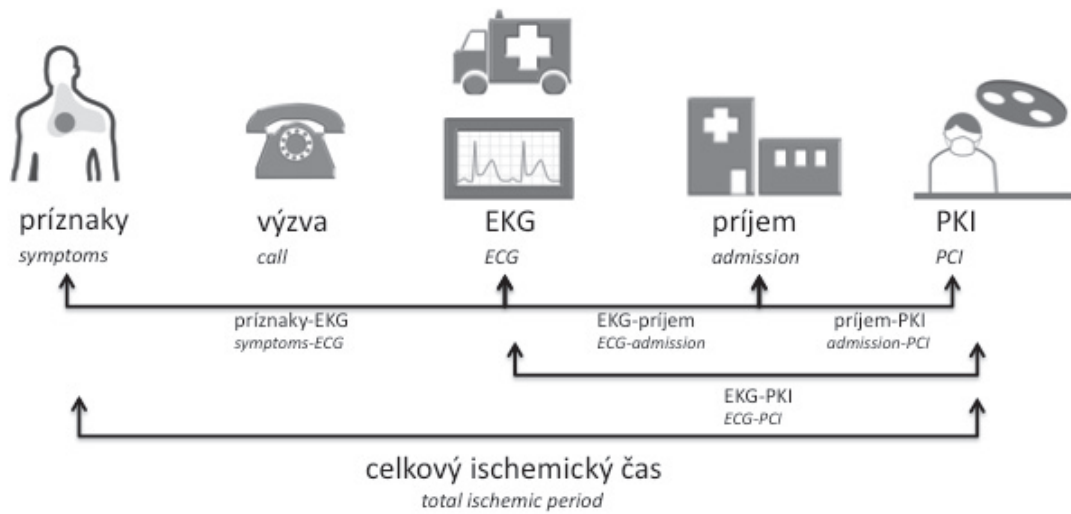
Tento materiál bol vypracovaný v súlade s oficiálnymi Pravidlami pre tvorbu Odporúčaní schválenými výborom Slovenskej kardiologickej spoločnosti v roku 2012 (2), má charakter metodického usmernenia a je v súlade s Odpo-

rúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) pre manažment STEMI z roku 2012. Cieľom SKS bolo zohľadniť niektoré slovenské špecifiká, sprehľadniť problematiku včasného manažmentu STEMI a urýchliť implementáciu Odporúčaní EKS do klinickej praxe.

### Reperfúzna liečba

Prioritným aspektom liečby pacientov so STEMI je včasné spriechodnenie uzavretej koronárnej tepny (**primárna reperfúzna liečba**) a snaha o minimalizáciu rozsahu poškodeného myokardu. STEMI je súboj s časom a každá minúta sa počíta. Interval od vzniku symptómov STEMI po spriechodnenie tepny sa nazýva **celkový ischemický čas**. Dĺžka celkového ischemického času je priamo úmerná rozsahu poškodeného myokardu a nepriamo úmerná preživanosti pacientov (3). Hlavným cieľom včasného manažmentu pacientov preto musia byť také organizačné a liečebné opatrenia, ktoré u pacienta vedú k minimalizácii celkového ischemického času.

**Primárna reperfúzna liečba je indikovaná u pacientov s klinickými príznakmi STEMI a eleváciami ST segmentu na EKG, alebo s obrazom nového (predpokladane nového) BLTR (4) či BPTR (5), do 12 hodín od vzniku príznakov.**



**Obrázok 1** Časový priebeh STEMI a vyjadrenie jednotlivých časových intervalov (8)

Príznaky: Čas vzniku STEMI podľa anamnézy a úsudku prijímajúceho lekára.

Výzva: Čas, kedy sa pacient alebo jeho blízki rozhodnú zavolať zdravotnícku pomoc.

EKG: Čas prvého EKG záznamu, ktorým boli dokumentované ST-elevácie.

Príjem: Čas prijatia pacienta do zdravotníckeho zariadenia zabezpečujúceho včasnú reperfúziu liečbu.

PCI: Čas zavedenia PCI vodiča cez culprit stenózu/uzáver pri primárnej PCI.

(V prípade fibrinolýzy moment reperfúzie nie je jednoznačný. Sledovaným údajom býva začiatok infúzie-čas "ihla" a interval "príznaky-ihla" nie je skutočným celkovým ischemickým časom, iba ho reflektuje).

U pacientov s príznakmi pretrvávajúcej ischemie a pretrvávajúcimi eleváciami ST na EKG možno primárnu reperfúziu liečbu aplikovať aj po 12 hodinách. Neodkladná (okamžitá) invazívna diagnostika je potrebná aj u pacientov s perzistujúcimi klinickými známkami ischemie a atypickými EKG zmenami – stimulovaný komorový rytmus, ST-depresie s pozitívnymi vlnami T vo V1-V3, elevácia ST vo zvide aVR.

Primárnu reperfúziu liečbu možno v súčasnosti vykonať ako mechanické spriechodnenie tepny pomocou perkutánnej koronárnej intervencie (**primárna PCI**), alebo aplikovať medikamentózne **fibrinolýzu**. Primárna PCI oproti fibrinolýze poskytuje lepšie včasné aj dlhodobé klinické výsledky v prípade, že jej realizácia nie je vykonaná za cenu neprimeraného časového zdržania a zákrok vykonáva skúsený tím. Správne organizačné opatrenia s cieľom dosiahnuť minimalizáciu celkového ischemického času môžu zásadným spôsobom ovplyvniť prognózu pacientov, a preto predstavujú kľúčový moment v manažmente pacientov so STEMI (6, 7).

Z praktických dôvodov je možné v časovom priebehu STEMI zvýrazniť momenty, ktoré rozčleňujú celkový ischemický čas na logické intervaly, a to čas vzniku príznakov STEMI, čas výzvy záchranného systému pacientom, čas diagnostiky STEMI pomocou EKG, čas prijímu do zdravotníckeho zariadenia a čas realizácie reperfúzneho liečby pomocou fibrinolýzy alebo primárnej perkutánnej koronárnej intervencie (P-PCI) (8). Jednotlivé etapy sú prehľadne vyjadrené na **obrázku 1**.

## Privolanie pomoci

Oneskorenie spôsobené pacientom predstavuje jeden z najdôležitejších problémov v snahe o skrátenie celkového ischemického času u pacientov so STEMI. Dôvody, prečo pacienti odkladajú privolanie pomoci, sú rozmanité. Najčastejšie pacient verí, že ťažkosti sú nezávažné a prechodné, alebo ich pripisuje extrakardiálnemu pôvodu. Časť pacientov so symptómami infarktu vyhľadáva pomoc praktického lekára. Tento postup je nežiaduci a spojený s veľkým časovým zdržaním (9). Za optimálny postup možno považovať stav, keď ľudia poznajú typické prejavy infarktu myokardu a pri ich výskyte čo najskôr volajú záchranný systém 155 (10). Za typické príznaky STEMI možno považovať **tlakovú, zvieravú alebo pálivú bolesť na hrudníku, ktorá často vyžaruje do ľavého ramena, krku, alebo sánky. Bolesť môže byť sprevádzaná potením, nauzeou, alebo zvracaním**. V prípade typických príznakov STEMI by mal pacient privolať pomoc už po 5 minútach. Až u 30 % pacientov však príznaky môžu byť atypické (4). Medzinárodné skúsenosti ukazujú, že zdržanie spôsobené pacientom možno skrátiť opakovanou adekvátnou edukáciou obyvateľstva, v ktorej sa vysvetľujú príznaky infarktu, jeho riziká a potrebný postup.

Podľa registra SLOVAKS a SLOVAKS2 v rokoch 2007 – 2011 bolo možné pozorovať priaznivý trend v skracovaní časového zdržania spôsobeného predovšetkým pacientom samotným. Medián intervalu

„príznamy-EKG“ sa v danom období na Slovensku skrátil so 175 na 130 minút, avšak aj toto číslo možno považovať za neprimerane dlhé a neakceptovateľné (11).

Odporúčané opatrenia:

- verejné edukačné kampane, školenia pacientov, ohrozených osôb, zamestnancov, študentov a pod., zamerané na príznaky infarktu myokardu a odporúčané postupy. Tieto opatrenia sú však účinné, iba ak sa robia vysoko kvalitne, dostatočne dlho a opakovane (10, 12).

## Záchranná zdravotná služba a transport pacienta

Transport pacientov RLP/RZP oproti laickému transportu významne zlepšuje prognózu pacientov (13). Podiel záchranného systému na transportoch STEMI v Európe v jednotlivých krajinách varíruje v rozpätí 18 – 85 % (14). Bohatá sieť staníc RZP/RLP na Slovensku a relatívne primerané geografické rozloženie PKI centier vytvárajú dobré teoretické predpoklady na optimalizáciu transportu pacientov so STEMI. Pri výskyte príznakov STEMI by mali postihnúť alebo osoby nablízku čo najskôr zavolať záchrannú zdravotnú službu – tel. č. 155. Posádka RZP/RLP by mala na miesto doraziť podľa svojich možností čo najskôr. Za kritérium kvality možno pokladať dojazd do 15 minút aspoň u 90 % prípadov. V prípade typických symptómov STEMI je vhodné, aby operačné stredisko poslalo k pacientovi preferenčne posádku s lekárom (RLP), ale nie je to podmienkou. Kľúčovou úlohou posádok RZP/RLP je **urobiť EKG diagnostiku STEMI priamo v teréne** a zabezpečiť rýchly primárny transport pacientov podľa dohodnutých kritérií alebo do PKI centra za účelom primárnej PKI, alebo do najbližšej nemocnice, za účelom fibrinolytickej liečby a v prípade potreby počas transportu zvládnuť akútne komplikácie STEMI. Pacienti, ktorí majú klinické príznaky infarktu myokardu a na EKG obraz nového, alebo predpokladane nového ramienkového bloku (BLTR, či BPTR), majú byť v akútnej fáze manažovaní rovnako ako pacienti s eleváciami ST na EKG. Podľa zahraničných skúseností tréningov strední zdravotníckí pracovníci (“paramedics”, u nás zdravotnícki záchranári) dokážu stanoviť v teréne diagnózu STEMI so senzitivitou 71 % a špecificitou 91 – 100 % (15). U pacienta s podozrením na STEMI by malo byť EKG natočené a vyhodnotené bezodkladne – do 10 minút od prvého medicínskeho kontaktu (4).

Za pomerne spoľahlivú možno považovať diagnostiku STEMI aj automatickou počítačovou analýzou EKG prístrojmi, ktoré sú vybavené príslušným softvérom (vysoká pozitívna prediktívna hodnota), tu však treba rátať s vyšším rizikom falošne negatívnych nálezov (16). V ojedinelých diagnosticky nejasných prípadoch je možné realizovať telemetrický transfer EKG na PC stanicu k lekárovi konzultantovi na dispečing, alebo do PKI centra (9, 17). Tento postup si však vyžaduje dodatočné organizačné a technické opatrenia a býva spojený

so zbytočnými časovými stratami a technicky zlyháva u 11 – 20 % prípadov (18). Novšie technické možnosti umožňujú rýchly transfer EKG priamo “do rúk” (“hand-held device”) lekára konzultanta (napríklad službukonajúci lekár koronárnej jednotky kardiocentra), čím sa celý proces zjednodušuje a dokázateľne prináša klinický benefit pre pacienta (19). **Z medzinárodného hľadiska význam telemetrického transferu EKG postupne klesá a dominuje orientácia na edukáciu zdravotníckych posádok a ich schopnosť diagnostikovať STEMI na EKG priamo v teréne** (20).

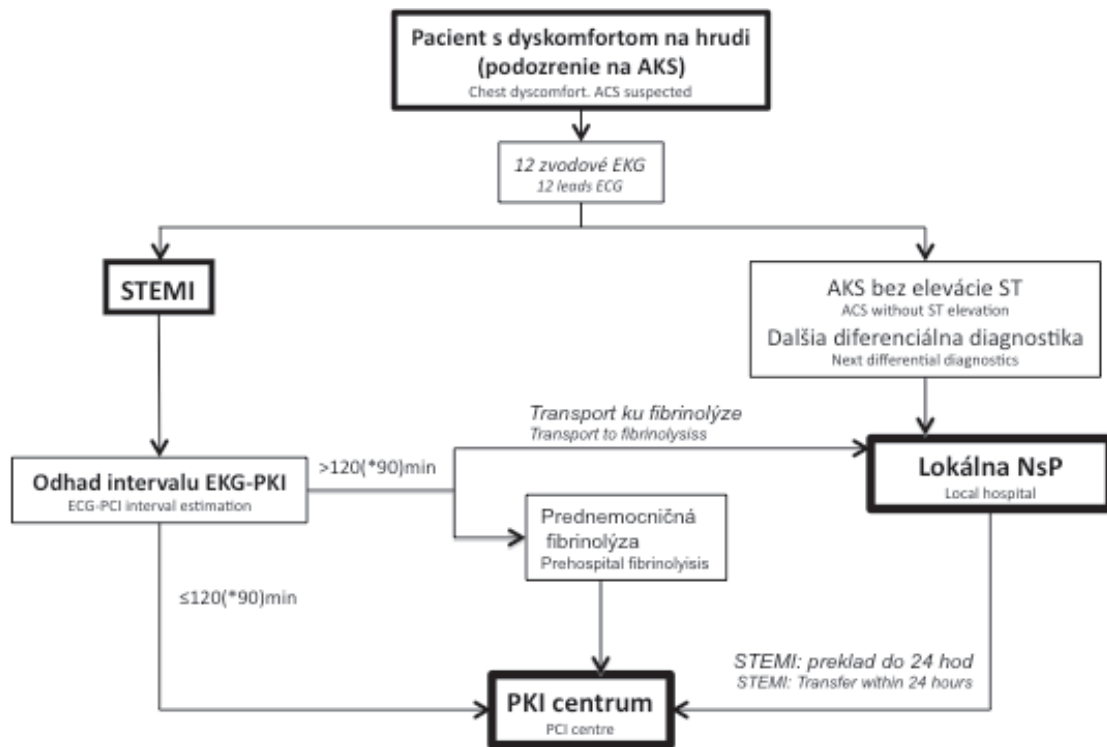
Rozhodnutie, či cieľom transportu bude lokálna NsP, alebo vzdialenejšie PKI centrum urobí posádka RZP/RLP na základe **odhadu intervalu “EKG-PKI”**, čo je interval od natočenia EKG po predpokladaný moment PKI (čas zavedenia vodiča do infarktovej tepny) v najbližšom PKI centre. Pre odhad tohto intervalu by posádka k odhadovanému času dojazdu do PKI centra mala pripočítať ešte 30 min (t. j. interval “príjem-PKI”). Teda:

**Interval “EKG-PKI” = interval medzi časom EKG a časom dojazdu do PKI centra + 30 minút.**

Ak je odhadovaný interval “EKG-PKI” do 120 minút, pacient by mal byť transportovaný do PKI centra za účelom primárnej PKI. U pacientov s rozsiahlym predným STEMI (elevácie ST vo V1-V6) a včasnou prezentáciou STEMI ( $\leq 2$  h od vzniku príznakov) je potrebné uplatniť tvrdšie kritérium – 90 minút. Toto **kritérium 120 (90) min sa považuje za krajné**. Optimálne by však interval “EKG-PKI” mal byť do 90 minút a u pacientov s včasnou prezentáciou a rozsiahlym predným STEMI dokonca iba do 60 minút. **Kritérium “ $\leq 90$  (60) minút” sa odporúča používať ako indikátor kvality** (4). Medzizastávky v miestnych nemocniciach kvôli posudzovaniu EKG lokálnym internistom alebo kardiológom a následne sekundárne transporty do PKI centier sú veľmi nežiaduce, pretože spôsobujú neprimerané časové straty a zhoršujú prognózu pacientov (21).

**V prípade, že posádka RZP/RLP urobí rozhodnutie o transporte pacienta k primárnej PKI**, neodkladne informuje príslušné PKI centrum (priamo, alebo prostredníctvom operačného strediska) o predpokladanom čase dojazdu. PKI centrum zavčas mobilizuje invazívny tím, aby po príchode pacienta už nedochádzalo k zbytočným časovým stratám. Pacient s jasnou diagnózou STEMI má byť posádkou RZP/RLP transportovaný priamo na katetrizačnú sálu, bez zdržiavania na príjmovej ambulancii PKI centra (4).

**V prípade, že diagnostika STEMI preda len prebehne až v lokálnej nemocnici**, pacient ktorý spĺňa časové kritériá dojazdu do PKI centra, má byť transportovaný okamžite, bez časových strát kvôli písaniu lekárskeho nálezov. Transport bezodkladne zabezpečuje tá istá posádka RZP/RLP, ktorá ho doviezla do lokálnej nemocnice. V praxi pomerne časté odovzdávanie pacienta personálu nemocnice, odjazd posádky



**Obrázok 2** Algoritmus optimálneho postupu u pacientov s podozrením na AKS

\* v zátvorke je uvedené prísnejšie kritérium, ktoré sa vzťahuje na pacientov s včasnou prezentáciou (≤ 2 h od vzniku symptómov) a rozsiahlym predným STEMI (elevácie ST na EKG V1-V6)

RLP/RZP a následné objednanie novej posádky pre transport pacienta do PKI centra je neprijateľné.

Podľa registra SLOVAKS2, v roku 2011 bol medián celkového ischemického času u pacientov so STEMI 219 minút. Až 88 % pacientov so STEMI bolo do nemocníc transportovaných záchraným systémom RZP/RLP. V skutočnosti však diagnóza STEMI bola posádkou RZP/RLP urobená priamo v teréne iba v 28 % prípadov. Hoci väčšina pacientov (65 %) so STEMI bola liečená v PKI centrách pomocou primárnej PKI, iba 31,8 % pacientov bolo k primárnej PKI dovezených primárnym transportom. U ostatných išlo o sekundárny transport, po prechodnej zastávke a diagnostike v lokálnych nemocniciach, čo spôsobovalo neprimerané časové straty. Požadované intervaly “EKG-balón” do 120 min (prípadne 90 min) spĺňala iba polovica pacientov (11).

**Pacienti, ktorí nespĺňajú časové kritérium pre transport k primárnej PKI**, by sa mali podrobiť tzv. **farmakoinvazívnej stratégii**, čiže čo najskôr by mali dostať fibrinolytickú liečbu a následne, do 24 hodín absolvovať koronarografiu, prípadne PKI v PKI centre. Fibrinolýza by mala byť podaná najneskôr do 30 minút od diagnostiky STEMI. Po úspešnej fibrinolýze je vhodné koronarografiu odložiť aspoň o 3 hodiny, čím sa

znižuje výskyt hemoragických a ischemických komplikácií. **Prednemocničné podanie fibrinolýzy** posádkou RLP oproti nemocničnemu podaniu umožňuje skrátenie celkového ischemického času a prináša klinický benefit pre pacienta. Prednemocničné podanie fibrinolýzy oproti nemocničnemu je osobitne výhodné v prvých troch hodinách od vzniku STEMI. Po prednemocničnej fibrinolýze je hospitalizácia v lokálnej nemocnici už zbytočná a pacient by mal byť priamo transportovaný do PKI centra. Ak prednemocničnú fibrinolýzu posádka RLP z rôznych dôvodov nepodala, môže po potvrdení diagnózy fibrinolýzu podať aj lekár príjmovej ambulancie v lokálnej nemocnici, ktorý prípadne preverí kapacitu v najbližšom PKI centre a ihneď zabezpečí ďalší transport pacienta do PKI centra, bez hospitalizácie v lokálnej nemocnici. Pacienti, ktorí absolvovali fibrinolýzu v lokálnej NsP, by mali byť preložení do PKI centra vždy najneskôr nasledujúce ráno, tak, aby koronarografia do 24 hodín mohla byť zrealizovaná. Pacienti **po neúspešnej trombolýze** majú byť transportovaní do PKI centra bezodkladne, kde by sa mala vykonať neodkladná (okamžitá) koronarografia, prípadne **záchranná (“rescue”) PKI**. Za klinické kritériá neúspešnej trombolýzy možno považovať pretrvávanie bolesti na hrudi a pokles ST elevácií na EKG o menej ako 50 % po 60 – 90 minútach.

**Pacienti s prejavmi akútneho srdcového zlyhávania (Killip II-IV)** majú byť vždy čo najskôr transportovaní do PKI centra. Ak odhadovaný interval "EKG-balón" prevyšuje 120 minút, mali by počas transportu v sanitke dostať prednemocničnú fibrinolýzu.

Algoritmus optimálneho postupu pri transporte pacientov je prehľadne znázornený na **obrázku 2**.

**Tabuľka 1 Odporúčané časové intervaly**

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| „Prvý medicínsky kontakt-EKG“  | ≤ 10 min                      |
| „EKG-trombolýza (ihla)“  | ≤ 30 min                      |
| „EKG-PKI (zavedenie vodiča)“   | ≤ 120 min, optimálne ≤ 90 min |
| „EKG-PKI“ včasná (≤ 2 h) prezentácia pacienta s veľkým predným STEMI | ≤ 90 min, optimálne ≤ 60 min  |
| „EKG-koronarografia“ po úspešnej trombolýze                          | 3 – 24 h                      |

Odporúčané opatrenia:

- Zabezpečiť dôraz na praktickú EKG diagnostiku STEMI, BLTR a BPTR v špecializačných kurzoch pred špecializačnou skúškou z urgentnej medicíny, ako aj v prípravných kurzoch zdravotníckych záchranárov.
- Žiaduce sú postgraduálne opakované školenia posádok RLP aj RZP cielene zamerané na diagnostiku STEMI, BLTR a BPTR na EKG, ako aj na podávanie prednemocničnej fibrinolýzy. Tieto edukačné aktivity nesmú byť formálne, musia byť kvalitné a periodické.
- 12-zvodový EKG prístroj by mal byť povinnou súčasťou výbavy nielen RLP, ale aj RZP.

## Zastavenie obehu

Značná časť úmrtí u pacientov so STEMI nastáva v predhospitalizačnej fáze ešte skôr, ako dôjde ku kontaktu so záchraným zdravotníckym systémom. Najčastejšou príčinou úmrtia v tejto fáze býva zastavenie obehu v dôsledku komorovej fibrilácie (22). Záchranou pre pacienta môže byť rýchly príchod posádky RZP/RLP a kvalitne vykonávaná profesionálna kardiopulmonálna resuscitácia (KPR). Skrátenie dojazdu RZP/RLP o každú minútu zvyšuje šancu na prežitie po prepustení z nemocnice o 24 % (23). Dokázateľne prínosná býva aj laická KPR poskytnutá prítomnými osobami (24) a pozitívne výsledky boli dokumentované aj pri umiestňovaní jednoduchých, verejne dostupných defibrilátorov na miestach s vysokou koncentráciou obyvateľstva (letiská, štadióny, námestia a pod.) (25).

Odporúčané opatrenia:

- Organizačné opatrenia vedúce k minimalizácii časových dojazdov RZP/RLP po ohlásení STEMI, alebo zástavenia obehu. Cieľom je dosiahnuť čo najkratšie dojazdové časy.

- Periodické, každoročné školenia posádok RZP/RLP zamerané na praktický nácvik zásad profesionálnej KPR.
- Edukačné aktivity obyvateľstva zamerané na zásady laickej KPR.
- Umiestňovanie laických automatických externých defibrilátorov (AED) na miestach s vysokou koncentráciou obyvateľstva (obchodné centrá, štadióny, letiská a pod.).

## Medikamentózna liečba

### Potlačenie bolesti, dýchavice a úzkosti

Opiáty v titrovanej dávke popri potlačení bolesti znižujú aj sympatickú aktivitu. Vhodným opiátom je napríklad **Morphin** (2 – 4 mg morfin sulfát i.v., aj opakovane v 5-až 15-minútových intervaloch). Treba sa vyhnúť intramuskulárnej injekcii, keďže táto by mohla byť zdrojom hemoragických komplikácií pri kombinovanej antitrombotickej liečbe a taktiež by mohla ovplyvniť dynamiku enzýmových markerov nekrozy myokardu. Vedľajším prejavom účinku opiátov niekedy býva nauzea a vomitus, hypotenzia, bradykardia či útlm dýchania. Dyspeptické prejavy možno potlačiť antiemetikom (tietylperazín 6,5 mg i.v. pomaly), hypotenziu a bradykardiu atropínom (0,5 – 1 mg i.v.) a útlm dýchania naloxónom (0,1 – 0,2 mg i.v. každých 15 min).

**Podávanie kyslíka** je opodstatnené u pacientov s hypoxémiou (SaO<sub>2</sub> < 95 %), dýchavicou, alebo prejavmi srdcovej slabosti. U veľmi anxiózných pacientov je možné **podanie trankvilizéru** (4).

Komplexné liečebné opatrenia pri kardiálnej dekompenzácií, kardiogénnom šoku, či ďalších komplikáciách infarktu presahujú rámec týchto Odporúčaní.

### Perorálna protidoštičková liečba

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

U všetkých pacientov so STEMI je vhodné čím skôr podať ASA v iniciálnej dávke 200 mg, a to nezávisle od toho, či pacient doposiaľ ASA užíval. Dlhodobá, zväčša celoživotná liečba je 100 mg denne. Ak pacient nie je schopný v akútnej fáze prijať liek perorálne, vhodnou alternatívou je i.v. forma ASA v dávke 100 mg. U pacientov v bezvedomí, pri nedostupnosti i.v. formy ASA môže byť nápomocný aj ASA čípkok 500 mg.

Prasugrel a Tikagrelor

Prasugrel a Tikagrelor sú novšie protidoštičkové lieky, ktoré sa v liečbe STEMI využívajú ako výhodnejšie alternatívy Klopidoogrelu. Prasugrel a Tikagrelor v liečbe STEMI účinnejšie znižujú výskyt kombinovaného klinického ukazovateľa kardiiovaskulárna smrť/AIM/CMP (26, 27).

Obidva prípravky sú doposiaľ určené iba pre pacientov so STEMI plánovaných na PKI a podávajú sa čo najskôr po stanovení diagnózy STEMI. Úvodná dávka Tikagreloru je 180 mg a dlhodobá 2 x 90 mg. Pri Prasugrele sa začína dávkou 60 mg, dlhodobá dávka je 10 mg denne. Obidva prípravky sú



kontraindikované u pacientov s významnou hepatopatiou a pri anamnéze hemoragickej CMP. Vzhľadom na vyššie hemoragické riziko je Prasugrel navyše kontraindikovaný u pacientov po akejkoľvek TIA/CMP a neodporúča sa u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov alebo s hmotnosťou  $< 60$  kg, keďže v týchto kategóriách sa nedosiahol čistý klinický benefit. Spolu s ASA sa užíva buď Tikagrelor, alebo Prasugrel do 12 mesiacov od STEMI (**tabuľka 2**). Pri vyššom hemoragickom riziku možno ich liečbu skrátiť na minimálne jeden mesiac – pri použití BMS stentu, alebo minimálne 6 mesiacov – pri použití DES stentu (4).

**Tabuľka 2** Tikagrelor a Prasugrel v liečbe STEMI

|   | Tikagrelor   | Prasugrel  |
|---|--|--|
| Indikácia   | STEMI liečený pomocou PKI  | STEMI liečený pomocou PKI  |
| Kontraindikácia                                   | závažná hepatopatia<br>aktívne krvácanie<br>st.p. hemoragickej CMP<br>*antikoagulačná liečba | závažná hepatopatia<br>aktívne krvácanie<br>st.p. TIA/CMP<br>vek $\geq 75$ rokov<br>hmotnosť $< 60$ kg<br>*antikoagulačná liečba |
| Úvodná dávka                                      | 180 mg   | 60 mg  |
| Dlhodobá dávka                                    | 2 x 90 mg  | 10 mg  |
| Dĺžka podávania                                   | 12 mesiacov  | 12 mesiacov  |
| Skrátené podávanie pri vyššom hemoragickom riziku | DES stent: 6 mesiacov<br>BMS stent: 1 mesiac   | DES stent: 6 mesiacov<br>BMS stent: 1 mesiac   |

\* Pacient vyžadujúci chronickú antikoagulačnú liečbu warfarínom, dabigatranom, rivaroxabanom a pod.

### Klopidogrel

U pacientov s plánovanou primárnou PKI je Klopidogrel indikovaný v prípade, ak novšie ADP blokátory (Prasugrel a Tikagrelor) nie sú k dispozícii, alebo ak sú kontraindikované (**tabuľka 2**). Okamžité podanie nasycovacej dávky klopidogrelu 300 mg je indikované u všetkých pacientov so STEMI, nezávisle od zvolenej reperfúznej stratégie (4, 28). Výnimku predstavujú pacienti  $\geq 75$  rokov s plánovanou fibrinolýzou, kde sa pre vyššie hemoragické riziko nepodáva nasycovacia dávka, ale začína sa normálnou dávkou 75 mg. U pacientov s plánovanou primárnou PKI je potrebné ešte pred výkonom čo najskôr dávku navýšiť o ďalších 300 mg, teda na celkových 600 mg (29, 30).

### Antikoagulačná liečba

#### Heparíny

U pacientov podrobujúcich sa PKI je antikoagulačná liečba nevyhnutná. V ostatných rokoch pribúdajú údaje, podľa ktorých pri PKI je **použitie i.v. Enoxaparínu** výhodnejšie, ako použitie nefrakcionovaného heparínu (UFH), a to pokiaľ ide o výskyt ischemických a hemoragických komplikácií, ale aj celkovú mortalitu (31, 32). Enoxaparin sa dávkuje 0,5 mg/kg i.v. Plný

antikoagulačný efekt tejto dávky trvá dve hodiny. Ak sa PKI nerealizuje v tomto časovom okne, vhodné je doplniť ďalších 0,25 mg/kg i.v., čím sa predĺži plný antikoagulačný efekt do štyroch hodín. Alternatívnou liečbou pri PKI ostáva aj **UFH**, ktorý sa je v tejto indikácii roky využíva a je dobre overený, aj keď jeho indikácia nemá oporu v žiadnej placebo kontrolovanej štúdií. UFH sa prednemocnične podáva v dávke 60 I.U./kg i.v. Táto redukovaná dávka necháva priestor intervenčnému kardiológovi na prípadné podanie inhibítora GP IIb/IIIa, či ďalšie doplnenie heparínu podľa časových súvislostí.

Čas a dávka prednemocničného podania Enoxaparínu či UFH musí byť v dokumentácii presne evidovaná kvôli potrebe optimálneho nadviazania ďalšieho antikoagulačného režimu v nemocnici.

**U pacientov s plánovanou fibrinolýzou pomocou rtPA** podanie nefrakcionovaného heparínu (UFH) vylepšuje koronárnu priechodnosť aj klinické výstupy, avšak je potrebné zabezpečiť, aby medzi bolusovým podaním heparínu v teréne a následnou heparinizáciou v nemocnici nevznikol tzv. hluchý interval (33). Podanie nízkomolekulárneho Enoxaparínu oproti UFH vylepšuje MACE a hoci je spojené s vyšším výskytom hemoragických komplikácií, čistý klinický benefit je významný (34, 35).

#### Fondaparín

U pacientov liečených fibrinolýzou, osobitne streptokinázou, vykazoval Fondaparín lepšie klinické výsledky ako UFH. Fondaparín nie je indikovaný u pacientov s plánovanou primárnou PKI (36). Keďže streptokinázu v praxi nahradili modernejšie trombolýtická a pacienti po trombolýze väčšinou aj tak absolvujú PKI, reálne miesto na využitie Fondaparínu v akútnom manažmente STEMI je sporné.

Odporúčané antitrombotické režimy v prednemocničnej fáze STEMI sú prehľadne uvedené v **tabuľke 3**.

**U pacientov po fibrinolýze, alebo bez reperfúznej liečby** sa pokračuje s antikoagulačnou liečbou (UFH, alebo Enoxaparin, alebo Fondaparín) až do konca hospitalizácie, alebo do úspešnej revaskularizácie. Prestavovanie pacientov z jedného prípravku na druhý je nevhodné, keďže zvyšuje riziko hemoragických komplikácií. Enoxaparin je výhodnejší ako UFH (34) a Fondaparín je vhodný najmä u pacientov liečených streptokinázou (36).

**U pacientov po úspešnej primárnej PKI** ďalšia antikoagulačná liečba (UFH) rutinne nie je potrebná.

#### Fibrinolýza

Fibrinolytická liečba prináša výrazný klinický benefit pre pacientov so STEMI tým väčší, čím skôr je podaná. Po 12 hodinách od vzniku STEMI je už efekt fibrinolytickej liečby minimálny. **Prednemocničné podanie** fibrinolytickej liečby posádkou RLP oproti nemocničnému podaniu má viaceré vý-

**Tabuľka 3** Odporúčaný antitrombotický režim v prednemocničnej fáze STEMI, podľa jednotlivých liečebných stratégií

| Plánovaná fibrinolytická liečba   | Plánovaná primárna PKI  | Bez reperfúznej liečby  |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA 200 mg</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA 200 mg</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA 200 mg</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klopido<span>g</span>rel 300 mg (&gt; 75 rokov: 75 mg)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tikagrelor 180 mg alebo</li> <li>• Prasugrel 60 mg alebo</li> <li>• Klopido<span>g</span>rel 600 mg</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klopido<span>g</span>rel 300 mg</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• UFH 60 I.U./kg i.v. bolus alebo</li> <li>• Enoxaparin</li> <li>≤ 75 rokov: 30 mg i.v. + 1 mg/kg s.c. o 15 min neskôr.</li> <li>&gt; 75 rokov: 0,75 mg/kg s.c.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoxaparin 0,5 mg/kg i.v. alebo</li> <li>UFH 60 I.U./kg i.v. bolus</li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• UFH 60 I.U./kg i.v. bolus alebo</li> <li>• Fondaparinux 2,5 mg i.v. alebo</li> <li>• Enoxaparin</li> <li>≤ 75 rokov: 30 mg i.v. + 1 mg/kg s.c. o 15 min neskôr.</li> <li>&gt; 75 rokov: 0,75 mg/kg s.c.</li> </ul> |

hody: skraca je celkový ischemický čas, zvyšuje podiel pacientov s abortovaným infarktom a včasnú mortalitu znižuje o 15 – 20 % (37, 38). Fibrinolytická liečba je určená pre pacientov, u ktorých nemožno očakávať realizáciu P-PKI v požadovanom časovom limite podľa odhadu intervalu „EKG-PKI“. Pacienti, ktorí sú kontraindikovaní pre fibrinolytickú liečbu (**tabuľka 4**), majú byť transportovaní k primárnej PKI aj za cenu väčších časových strát. Je vhodné preferovať fibrín-špecifické trombolitiká (TNK-tPA, tPA, r-PA) pred streptokinázou. **Vzhľadom na bolusové podávanie, ideálnym trombolitikom pre prednemocničné podávanie je Tenekteplaza (TNK-tPA).**

Podľa registra SLOVAKS2 v roku 2011 bola fibrinolytická liečba aplikovaná u 11,3 % pacientov so STEMI, avšak prednemocničná trombolýza iba u 0,8 %. Najčastejšie využívaným fibrinolytikom bola tenekteplaza, ktorá bola použitá v 82 % prípadoch fibrinolyzy (11).

**Tabuľka 4** Kontraindikácie fibrinolytickej liečby

|   |
|---|
| <b>Absolútne kontraindikácie:</b>   |
| Intrakraniálne krvácanie, alebo CMP nejasnej etiológie v anamnéze   |
| Ischemická CMP v posledných 6 mesiacoch   |
| Poškodenie CNS alebo neoplázia alebo arteriovenózna malformácia   |
| Závažný úraz, chirurgický zákrok alebo úraz hlavy v posledných 3 týždňoch                                       |
| Krvácanie do GITu v poslednom mesiaci   |
| Známe ochorenie spojené s krvácaním (mimo menzes)   |
| Disekcia aorty  |
| Nekomprimovateľná punkcia v posledných 24 hodinách (napríklad centrálné vény, biopsia pečene, lumbálna punkcia) |
| <b>Relatívne kontraindikácie:</b>   |
| Tranzientná ischemická ataka (TIA) v posledných 6 mesiacoch   |
| Perorálna antikoagulačná liečba   |
| Gravidita, alebo ≤ 1 mesiac po pôrode   |
| Refraktérna hypertenzia (systolický tlak > 180 mmHg a/alebo diastolický tlak > 110 mmHg)                        |
| Závažná hepatopatia   |
| Infekčná endokarditída  |
| Aktívny peptický vred   |
| Prolongovaná alebo traumatická resuscitácia   |

**Tabuľka 5** Dávkovanie fibrinolytík

|                        |  |
|------------------------|--|
| Tenekteplaza (TNK-tPA) | Jediný i.v. bolus podľa váhy:<br>< 60 kg.....30 mg<br>60 až < 70 kg.....35 mg<br>70 až < 80 kg .....40 mg<br>80 až < 90 kg.....45 mg<br>≥ 90 kg .....50 mg |
| Altepláza (tPA)        | 15 mg i.v. bolus<br>0,75 mg/kg počas 30 min (maxim. 50 mg),<br>potom 0,5 mg/kg počas 60 min i.v.<br>(maxim. 35 mg)   |
| Retepláza (r-PA)       | 10 jednotiek i.v. + ďalších 10 jednotiek i.v.<br>o 30 min  |
| Streptokináza          | 1,5 milóna jednotiek počas 30 – 60 min i.v.  |

### Inhibítory glykoproteínových IIB/IIIa receptorov

GP IIB/IIIa sú indikované u pacientov podrobujúcich sa primárnej PKI. V súčasnosti je preferovaný selektívny prístup, to znamená indikáciu **len pri angiografickej evidencii masívnej trombózy, trombotickej komplikácii, či “slow” alebo “no reflow” fenoméne.** O indikácii by mal rozhodnúť invazívny kardiológ. Dávkovanie je uvedené v **tabuľke 6**. GP IIB/IIIa sa štandardne podávajú spolu s antikoagulačnou liečbou (UFH). Dávku UFH je vhodné v takomto prípade redukovať o 1/3 až o 1/2 (t. j. na 60 U.I./kg).

**Tabuľka 6** Dávkovanie inhibítorov GP IIB/IIIa

|              |   |
|--------------|---|
| Abciximab    | Bolus 0,25 mg/kg i.v.,<br>následne infúzia 0,125 µg/kg/min (max. 10 µg/kg/min) počas 12 hodín   |
| Eptifibatide | Dvakrát bolus 180 µg/kg i.v. (medzi nimi pauza 10 min),<br>následne infúzia 2 µg/kg/min počas 18 hodín.<br>U pacientov s renálnou insuficienciou (GFR 30 – 50 ml/min) sa podáva iba jeden bolus a infúzia je redukovaná na dávku 1 µg/kg/min. Pri závažnej renálnej insuficiencii (GRF pod 30 ml/min) je Eptifibatide kontraindikovaný. |
| Tirofiban    | 25 µg/kg počas 3 minút i.v., následne infúzia 0,12 µg/kg/min počas 18 hodín   |

## Zhrnutie

Pod včasnou fázou STEMI rozumieme obdobie od vzniku klinických príznakov po reperfúziu liečbu, čo je pravdepodobne najdôležitejšia fáza v manažmente týchto pacientov. Správne organizačné a liečebné opatrenia v tomto kritickom období môžu zásadným spôsobom ovplyvniť prognózu pacientov, pričom každá minúta je dôležitá. Zmyslom všetkých aktivít musí byť úsilie o maximálne skrátenie celkového ischemického času a minimalizácia rozsahu poškodenia myokardu. Túto úlohu možno splniť iba úzkou spoluprácou vysoko kvalifikovanej záchrannej zdravotnej služby, PKI centier, koronárnych jednotiek, ale aj ostatných zdravotníkov, ktorí sa podieľajú na rýchlej diagnostike STEMI (praktickí lekári, lekári urgentných príjmov, ambulantní internisti, kardiológovia). Jednu z najdôležitejších úloh v reťazi záchranu má sám pacient, ktorý by mal byť dostatočne vzdelaný a pri typických príznakoch infarktu bez váhania si privolať zdravotnícku pomoc. Základnou liečebnou metódou liečby STEMI je primárna PKI, ktorá pri dobrej organizácii môže byť na Slovensku dostupná pre výraznú väčšinu pacientov.

Výbor SKS sa stotožňuje s týmito odporúčaniami a vyjadruje súhlas, ktorý potvrdzuje prezidentka SKS.

## Literatúra

- Buchow H, Cayotte E, Agafite L. Populations and social conditions. Eurostat. Statistics in focus. 2012(7):4.
- Studenčan M, Goncalvesová E, Hricák V, Luknár M. Pravidlá pre tvorbu Odporúčaní Slovenskej kardiologickej spoločnosti. *Cardiology Lett.* 2012;21(2):177-180.
- Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, et al. Recommendation to develop strategies to increase the number of ST-segment-elevation myocardial infarction patients with timely access to primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006;113(17):2152-2163.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
- Widimsky P, Rohac F, Stasek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;33(1):86-95.
- Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Jr., Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007;297(17):1892-900.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23(23):1809-1840.
- Studenčan M, Hricák V, Kovář F, Kurray P, Murín J, Kamenský G, et al. Význam cieľných organizačných opatrení pre implementáciu oficiálnych odporúčaní pre manažment pacientov so STEMI do klinickej praxe. Analýza výsledkov registra SLOVAKS 2007-2008. *Cardiology sk* 2010;19(1):55-67.
- Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, et al. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute cardiac care* 2011;13(2):56-67.
- Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR, Jr., Hedges JR, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000;284(1):60-67.
- Studenčan M, Hricák V, Kovář F, Kurray P, Goncalvesová E, Kamenský G. Aktuálne trendy v starostlivosti o pacientov so STEMI na Slovensku. Analýza výsledkov registra SLOVAKS-2 z roku 2011. *Cardiology Lett* 2013; Pripravené pre tlač.
- Chevalier V, Alauze C, Soland V, Cuny J, Goldstein P. (Impact of a public-directed media campaign on emergency call to a mobile intensive care units center for acute chest pain). *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2003;52(3):150-158.
- Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Baldazzi F, et al. Usefulness of prehospital triage in patients with cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2007;100(5):787-792.
- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943-57.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-2945.
- Petruš J, Studenčan M. Spolahliivosť počítačovej analýzy predhospitalizačného EKG pri diagnostike STEMI posádkou RLP/RZP. *Kardiologia pre prax* 2009;7(4):207-211.
- Sejersten M, Sillesen M, Hansen PR, Nielsen SL, Nielsen H, Trautner S, et al. Effect on treatment delay of prehospital teletransmission of 12-lead electrocardiogram to a cardiologist for immediate triage and direct referral of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction to primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2008;101(7):941-946.
- Sillesen M, Sejersten M, Strange S, Nielsen SL, Lippert F, Clemmensen P. Referral of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction directly to the catheterization suite based on prehospital teletransmission of 12-lead electrocardiogram. *Journal of electrocardiology* 2008;41(1):49-53.
- Pedersen SH, Galatius S, Hansen PR, Mogelvang R, Abildstrom SZ, Sorensen R, et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(24):2296-2302.



20. Rokos IC, French WJ, Mattu A, Nichol G, Farkouh ME, Reiffel J, et al. Appropriate cardiac cath lab activation: optimizing electrocardiogram interpretation and clinical decision-making for acute ST-elevation myocardial infarction. *American heart journal* 2010;160(6):995-1003, 1003 e1-8.
21. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine* 2007;357(16):1631-1618.
22. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30(6):689-698.
23. O'Keefe C, Nicholl J, Turner J, Goodacre S. Role of ambulance response times in the survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Emergency medicine journal* 2011;28(8):703-706.
24. Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, Riva G, Bohm K, Rosenqvist M, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008;118(4):389-396.
25. McClure A, Nichol G. Toward efficient improvements in resuscitation for cardiac arrest. *Circulation* 2010;122(6):567-569.
26. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-293.
27. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723-731.
28. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman K, de Smet BJ, Tijssen JG, Hillege HL, et al. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2008;118(18):1828-1836.
29. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233-1243.
30. Hricák V, Dukát A, Kamenský G, Kovář F, Kurray P, Mikeš Z, et al. Aktualizované odporúčania pre používanie klopidogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, stabilnou angínou pectoris a pri sekundárnej prevencii aterosklerotických príhod. *Cardiol* 2009;18(2):87-90.
31. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
32. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, 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(9792):693-703.
33. Horne S, Weston C, Quinn T, Hicks A, Walker L, Chen R, et al. The impact of pre-hospital thrombolytic treatment on re-infarction rates: analysis of the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP). *Heart* 2009;95(7):559-563.
34. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2006;354(14):1477-1488.
35. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28(17):2077-2086.
36. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519-1530.
37. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283(20):2686-92.
38. Lamfers EJ, Hooghoudt TE, Hertzberger DP, Schut A, Stolwijk PW, Verheugt FW. Abortion of acute ST segment elevation myocardial infarction after reperfusion: incidence, patients' characteristics, and prognosis. *Heart* 2003;89(5):496-501.