

Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST - 2017

Grupul de Lucru al Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru managementul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

Autori/ Membri ai Grupului de Lucru: Borja Ibanez* (Președinte) (Spania), Stefan James* (Președinte) (Suedia), Stefan Agewall (Norvegia), Manuel J. Antunes (Portugalia), Chiara Bucciarelli-Ducci (Marea Britanie), Hector Bueno (Spania), Alida L. P. Caforio (Italia), Filippo Crea (Italia), John A. Goudevenos (Grecia), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Gerhard Hindricks (Germania), Adnan Kastrati (Germania), Mattie J. Lenzen (Olanda), Eva Prescott (Danemarca), Marco Roffi (Elveția), Marco Valgimigli (Elveția), Christoph Varenhorst (Suedia), Pascal Vranckx (Belgia), Petr Widimsky* (Republica Cehă)

Evaluatori ai documentului: Jean-Philippe Collet (Franța), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Victor Aboyans (Franța), Andreas Baumbach (Marea Britanie), Raffaele Bugiardini (Italia), Ioan Mircea Coman (România), Victoria Delgado (Olanda), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Oliver Gaemperli (Elveția), Anthony H. Gershlick (Marea Britanie), Stephan Gielen (Germania), Veli-Pekka Harjola (Finlanda), Hugo A. Katus (Germania), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Christophe Leclercq (France), Gregory Y. H. Lip (Marea Britanie), Joao Morais (Portugal), Aleksandar N. Neskovic (Serbia), Franz-Josef Neumann (Germania), Alexander Niessner (Austria), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Dimitrios J. Richter (Franța), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Ph. Gabriel Steg (Franța), Christian Juhl Terkelsen (Danemarca), Kristian Thygesen (Danemarca), Stephan Windecker (Elveția), Jose Luis Zamorano (Spania), Uwe Zeymer (Germania)

* Autori corespondenți. Cei doi președinți au contribuit în mod egal la elaborarea documentului: Borja Ibanez, Director Cercetare Clinică, Centrul Național de Investigatii Cardiovasculare Carlos III (CNIC), Melchor Fernandez Almagro 3, 28029 Madrid, Spania; Departamentul de Cardiologie, IIS-Fundacio'n Jimenez D'iaz Spitalul Universitar, Madrid, Spania; și CIBERCV, Spania. Tel: +34.91.453.12.00 (ext: 4302), Fax: +34.91.453.12.45, E-mail: bibanez@cnic.es or bibanez@fjd.es. Stefan James, Profesor de Cardiologie, Departamentul de Științe Medicale, Director științific UCR, Universitatea Uppsala și Senior Cardiologie Intervențională, Departamentul de Cardiologie Spitalul Universitar Uppsala UCR Centrul de Cercetare Clinică Hammar sjölds vag 14B SE-752 37 Uppsala, Suedia. Tel: +46.705.944.404, Email: stefan.james@ucr.uu.se

Evaluatorii documentului din Comisia ESC pentru ghidurile de practică medicală și Societățile Naționale de Cardiologie: lista completă în Appendix.

Entități din cadrul ESC care au participat la elaborarea acestui document:

Asociații: Asociația de Îngrijire Cardiovasculară Acută (ACCA), Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutante (EAPCI), Asociația Europeană de Ritmologie (EHRA), Asociația pentru Insuficiența Cardiacă (HFA).

Consilii: Consiliul de îngrijire cardiovasculară și profesii asociate (CCNAP), Consiliul Practică în Cardiologie (CCP)

Grupuri de lucru: Farmacoterapie Cardiovasculară, Chirurgie Cardiovasculară, Fiziopatologie Coronariană și Microcirculație, Afectiuni Miocardice și Pericardice, Tromboza

Conținutul acestor ghiduri ale SEC a fost publicat doar pentru uz educațional și personal. Nu este autorizat nici un tip de uz comercial al acestora. Nici o parte a ghidurilor SEC nu poate fi tradusă sau reprodusă fără acordul scris din partea SEC. Autorizarea poate fi obținută după trimiterea unei cereri scrise către Editura Universității Oxford, editorul Jurnalului European al Inimii și partea autorizată pentru tratarea acestor permisiuni din partea SEC. (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Conflict de interese. Ghidurile SEC reprezintă viziunea SEC și au fost elaborate după o evaluare atentă a informațiilor științifice și medicale precum și a dovezilor disponibile la momentul publicării lor. SEC nu este responsabilă în situația unei contradicții, discrepanțe și/ sau ambiguitate între Ghidurile SEC și alte recomandări oficiale sau ghiduri emise de autorități medicale relevante, mai ales în situația bunei utilizări a strategiilor terapeutice sau medicale. Specialiștii din sănătate sunt încurajați să ia în calcul pe deplin Ghidurile SEC în judecata medicală precum și în determinarea și implementarea diagnosticelor sau strategiilor medicale preventive; cu toate acestea, ghidurile SEC nu pot depăși în nici un fel responsabilitatea individuală a specialiștilor în luarea deciziilor corecte și adecvate pentru fiecare pacient, fiecare situație clinică, de comun acord cu pacientul și, unde este cazul/ este necesar, cu reprezentantul legal al pacientului. Ghidurile SEC NU exclud ca specialiștii în sănătate să ia în atență considerare recomandările oficiale relevante nou apărute sau ghidurile emise de către autorități sanitare publice competente pentru a administra fiecare caz prin prisma datelor dovedite științific în temeiul obligațiilor etice și profesionale. Este de asemenea obligația specialistului să verifice regulile și reglementările de aplicare legate de medicație și dispozitive medicale la momentul prescrierii.

Documentele legate de conflictele de interese ale tuturor experților implicați în redactarea acestor ghiduri sunt disponibile pe site-ul de internet al ESC www.escardio.org/guidelines

Cuvinte cheie: Ghiduri • Sindroame coronariene acute • Infarct miocardic acut • Terapie antitrombotică • Antitrombotice • Sistem Medical de Urgență • Dovezi • Fibrinoliză • Boală cardiacă ischemică • Intervenție coronariană percutantă primară • Indicatori de calitate • MINOCA • Terapie de reperfuzie • Evaluarea riscului • Prevenție secundară • Supradenivelare de segment ST.

Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Cardiopatie Ischemică, Președinte: Dr. Adrian Bucșa, Secretar: Conf. Dr. Ioan Țilea, efectuată de Dr. Emilian Mihai, Dr. Ruxandra Constantinescu, Conf. Dr. Ioan Țilea, Dr. Andreea Varga, Dr. Răzvan Șerban, Dr. Adrian Bucșa.

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	207
1. Preambul.....	210
2. Introducere.....	211
2.1 Definiția infarctului miocardic acut.....	211
2.2 Epidemiologia infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST.....	212
3. Care sunt noutățile versiunii din 2017?.....	213
4. Măsuri de urgență.....	213
4.1 Diagnostic inițial.....	213
4.2 Ameliorarea durerii, dispneei și a anxietății.....	216
4.3 Stopul cardiac.....	216
4.4 Logistica îngrijirii în pre-spital.....	217
4.4.1 Întârzieri.....	217
4.4.2 Sistemul medical de urgență.....	218
4.4.3 Organizarea tratamentului infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în rețele.....	219
4.4.3.1 Medicii de familie.....	219
5. Terapia de reperfuzie.....	220
5.1 Selectarea terapiei de reperfuzie.....	220
5.2 Intervenție percutanată coronariană și terapie adjuvantă.....	222
5.2.1 Aspecte procedurale ale intervenției coronariene percutanate.....	222
5.2.1.1 Calea de acces.....	222
5.2.1.2 Stentarea în intervențiile primare percutanate.....	223
5.2.1.3 Aspirarea trombului.....	224
5.2.1.4 Revascularizarea coronariană multivasculară.....	224
5.2.1.5 Balonul de contrapulsie intraortică.....	225
5.2.2 Farmacoterapia periprocedurală.....	225
5.2.2.1 Inhibiția plachetară.....	225
5.2.2.2 Anticoagularea.....	227
5.2.2.3 Terapii pentru reducerea dimensiunii infarctului și a obstrucției microvasculare.....	228
5.3 Fibrinoliza și terapia farmacoinvazivă.....	229
5.3.1 Beneficiile și indicațiile fibrinolizei.....	229
5.3.2 Fibrinoliza din pre-spital.....	230
5.3.3 Intervențiile coronariene percutanate și angiografia după fibrinoliză (strategia farmacoinvazivă).....	231
5.3.4 Comparația agenților fibrinolitici.....	231
5.3.5 Terapii antiplachetare și anticoagulante adjuvante.....	231
5.3.6 Pericolele fibrinolizei.....	232
5.3.7 Contraindicațiile terapiei fibrinolitice.....	233
5.4 Intervenție de bypass aorto-coronarian.....	233
6. Managementul în timpul spitalizării și la externare.....	234
6.1 Unitatea de îngrijire pentru coronarieni/ terapie intensivă cardiacă.....	234
6.2 Monitorizarea.....	234
6.3 Mobilizarea.....	234
6.4 Durata spitalizării.....	234
6.5 Subseturi particulare de pacienți.....	234
6.5.1 Pacienții anticoagulați oral.....	234
6.5.2 Pacienții vârstnici.....	236
6.5.3 Disfuncția renală.....	236
6.5.4 Pacienții care nu au primit terapie de reperfuzie.....	236
6.5.5 Pacienții cu diabet zaharat.....	237
6.6 Evaluarea riscului.....	238
6.6.1 Evaluarea clinică.....	238
6.6.2 Rolul imagisticii non-invazive în stratificare riscului.....	239
7. Tratamentul pe termen lung al infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST.....	240
7.1 Modificarea stilului de viață și controlul factorilor de risc cardiovascular.....	240
7.1.1 Renunțarea la fumat.....	240
7.1.2 Regimul alimentar, consumul de alcool și scăderea ponderală.....	240
7.1.3 Reabilitarea cardiacă.....	240
7.1.4 Reluarea activității.....	241
7.1.5 Controlul valorilor tensionale.....	241
7.1.6 Aderența la tratament.....	241
7.2 Medicația antitrombotică.....	242
7.2.1 Aspirina.....	242
7.2.2 Durata tratamentului dublu antiagregant plachetar.....	242
7.3 Beta-blocantele.....	243
7.3.1 Administrarea intravenoasă precoce.....	243
7.3.2 Tratamentul beta-blocant pe termen mediu și lung.....	243
7.4 Medicația hipolipemiantă.....	244
7.5 Nitrații.....	245
7.6 Calciu blocantele.....	245
7.7 Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei și antagoniștii de receptori de angiotensină II.....	245
7.8 Antagoniștii de receptor mineralocorticoid/ aldosteron.....	246
8. Complicațiile infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST.....	246
8.1 Disfuncția miocardică.....	246
8.1.1 Disfuncția ventriculară stângă.....	246
8.1.2 Disfuncția ventriculară dreaptă.....	246
8.2 Insuficiența cardiacă.....	246
8.2.1 Prezentarea clinică.....	246
8.2.2 Management.....	246
8.2.2.1 Tratamentul hipotensiunii.....	247
8.2.2.2 Tratamentul șocului cardiogen.....	249
8.3 Tratamentul aritmiilor și a tulburărilor de conducere în faza acută.....	251
8.3.1 Aritmiile supraventriculare.....	251
8.3.2 Aritmiile ventriculare.....	251
8.3.3 Bradicardia sinusală și blocul atrioventricular.....	252

8.4 Complicațiile mecanice	253
8.4.1 Ruptura de perete liber	253
8.4.2 Ruptura de sept interventricular	253
8.4.3 Ruptura de mușchi papilar	253
8.5 Pericardita	253
8.5.1 Pericardita precoce sau tardivă (sindromul Dressler) asociată infarctului miocardic	254
8.5.2 Revărsatul pericardic	254
9. Infarctul miocardic cu artere coronare epicardice non-obstructive	254
10. Aprecierea calității vieții	255
11. Lipsa evidențelor și noi arii de cercetare în viitor	255
12. Mesaje cheie	259
13. Mesaje de "a face/a nu face" bazate pe dovezi prezente în ghiduri	262
14. Addenda Web	262
Bibliografie	262

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACCA (<i>Acute Cardiovascular Care Association</i>)	Asociația de Îngrijire Cardiovasculară Acută
ALBATROSS	Studiu Blocarea efectelor letale ale aldosteronului în infarctul miocardic acut tratat cu sau fără reperfuzie pentru îmbunătățirea prognosticului și supraviețuirii la șase luni
ARI	Artera responsabilă de infarct
ASSENT 3	Studiu Evaluarea siguranței și eficacității unui nou trombolitic 3
ATLANTIC	Studiu Administrarea de ticagrelor în laboratorul de cateterism sau în ambulanță în caz de nou infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST pentru deschiderea arterei coronare
ATLAS ACS 2–TIMI 5I	Studiu Tratamentul cu antifactor Xa pentru reducerea evenimentele cardiovasculare în plus față de terapia medicală standard la pacienți cu sindroame coronariene acute – Tromboliza în infarctul miocardic 5I
ATOLL	Studiu Infarctul miocardic acut tratată prin angioplastie primară și enoxaparină intravenos sau heparină nefracționată pentru reducerea evenimentelor hemoragice și ischemice pe termen scurt sau lung
AV	Atrioventricular
b.i.d.	<i>bis in die</i> (de două ori pe zi)

BCI	Boală cardiacă ischemică
BMS (<i>bare metal stent</i>)	Stent metalic simplu
BNP	Peptid natriuretic de tip B
BRA (ARB)	Blocant de receptor al Angiotensinei II
BRC	Boală renală cronică
BRD	Bloc de ramură dreaptă
BRS	Bloc de ramură stângă
CABG (<i>coronary artery by-pass graft</i>)	Intervenție de by-pass aorto- coronarian
CAPITAL-AMI	Intervenție combinată de angioplastie și tratament farmacologic versus tratament trombolitic singur în infarctul miocardic acut
CCNAP (<i>Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions</i>)	Consiliul de Nursing Cardiovascular și al Profesiilor Asociate
CCP (<i>Council for Cardiology Practice</i>)	Consiliul pentru Practica Cardiologică
CHV2DAV2-VASc	Insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârsta ≥75 ani (dublu), diabet, accident vascular cerebral (dublu) – boală vasculară, vârsta 65-74 de ani și categoria de sex (feminin)
CPG (<i>Committee for Practice Guidelines</i>)	Comisia pentru Ghiduri de Practică
CRISP AMI	Contrapulsăție pentru reducerea zonei de infarct pre-PCI - infarct miocardic acut
CT	Tomografie computerizată
COMFORTABLE-AMI	Studiul efectelor stenturilor farmacologic active cu biolimus cu polimeri biodegradabili versus stenturile metalice simple asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu infarct miocardic acut
Compare-Acute	Comparația între revascularizarea ghidată prin FFR versus strategia convențională la pacienți cu STEMI și boală coronariană multivasculară
CURRENT - OASIS 7	Utilizarea dozei optime de Clopidogrel și Aspirină pentru reducerea evenimentelor recurente – organizația de evaluare a strategiilor în sindroamele ischemice 7

CvLPRIT	Studiul revascularizării complete prin PCI primar versus leziunea responsabilă	ESC (<i>European Society of Cardiology</i>) Societatea Europeană de Cardiologie
DANAMI	Studiu danez pentru tratamentul acut optim al pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST	EXAMINATION Studiu Stenturi farmacologic active cu everolimus versus stenturi metalice simple în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
DANAMI3-DEFER – DANAMI 3	Studiu Amânarea stentării versus stentare convențională la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST	ExTRACT–TIMI 25 Studiu Reperfuzie cu enoxaparină și tromboliză pentru tratamentul infarctului miocardic acut - tromboliza în infarctul miocardic
DANAMI3-PRIMULTI - DANAMI 3	Studiu Revascularizare completă versus tratamentul unic al leziunii responsabile la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST și boală multivasculară	FA Fibrilație atrială
DAPT (<i>dual antiplatelet therapy</i>)	Studiu Terapie antiplachetară dublă/duală	FEVS Frația de ejeție a ventriculului stâng
DES (<i>drug-eluting stent</i>)	Stent farmacologic activ	FFR (<i>fractional flow reserve</i>) Rezerva fracțională de flux coronarian
EACVI (<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>)	Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară	FOCUS Combinăția de droguri în doză fixă pentru prevenția cardiovasculară secundară
EAPC (<i>European Association of Preventive Cardiology</i>)	Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă	FOURIER Studiul efectului suplimentar asupra prognosticului cardiovascular prin inhibarea PCSK9 la subiecți cu risc crescut
EAPCI (<i>European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions</i>)	Asociația Europeană pentru Intervenții Cardiovasculare Percutanate	FV Fibrilație ventriculară
EARLY-BAMI	Studiu Beta blocare timpurie la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST înainte de intervenția coronariană percutanată primară	GP Glicoproteină
ECA (ACE)	Enzima de conversie a angiotensinei	GRACE (<i>global registry of acute coronary events</i>) Registrul global al evenimentelor coronariene acute
ECG	Electrocardiogramă	GRACIA Grupul de analiză pentru cardiopatia ischemică acută
ECLS (<i>extracorporeal life support</i>)	Suport vital extracorporeal	HDL-C Colesterol cu lipoproteine cu densitate mare
ECMO (<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>)	Oxigenare prin membranară extracorporeală	HFA (<i>Heart Failure Association</i>) Asociația pentru insuficiența cardiacă
eGFR	Rata estimată a filtrării glomerulare	HR (<i>Hazard ratio</i>) Rată de hazard, șansă
EHRA (<i>European Heart Rhythm Association</i>)	Asociația Europeană de Ritmologie	IABP (<i>intra-aortic balloon pump</i>) Balon de contrapulsăție intraortică
EPHESUS	Studiu asupra eficacității eplerenonei în insuficiența cardiacă post- IMA și a supraviețuirii	IC Interval de Confidență
		ICD (<i>implantable cardioverter defibrillator</i>) Defibrilator implantabil
		IM Infarct miocardic
		IMA Infarct miocardic acut
		IMC Indice de masă corporală
		IMPROVE-IT Studiu Internațional - îmbunătățirea prognosticului: Eficacitatea Vytorin
		IPP Inhibitor de pompă de protoni
		i.v. Intravenos
		LDL-C Colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă
		LGE Răspuns tardiv la gadolinium

LVAD (<i>left ventricular assist device</i>)	Dispozitiv de asistare a ventriculului stâng	PCM	primul contact medical
MACE (<i>major adverse cardiac event</i>)	Eveniment cardiac advers major	p.o.	per os (oral)
MATRIX	Minimalizarea evenimentelor adverse hemoragice prin acces transradial și implementarea sistematizată a angioX	PRAMI	Angioplastie de prevenție în infarctul miocardic acut
METOCARD-CNIC	Efectele cardioprotective ale metoprololului în infarctul miocardic acut	PRODIGY	Studiu asupra prelungirii tratamentului dual antiplachetar după stadializarea hiperplaziei intimale induse de stent
MINOCA (<i>myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries</i>)	Infarct miocardic cu artere coronare neobstruate/permeabile	REMINDER	Studiu dublu orb, randomizat, placebo controlat, pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentului timpuriu cu eplerenonă la pacienții cu infarct miocardic acut
MRA (<i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>)	Antagonist de receptor pentru mineralocorticoizi	RIFLE-STEACS	Studiu randomizat asupra abordului radial versus femural în sindroamele coronariene acute cu supradenivelare de segment ST
NORSTENT	Trialul norvegian de stenturi coronariene	RMC	Rezonanță magnetică cardiacă
NSTEMI	Infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST	RIVAL	Acces radial versus femural pentru intervențiile coronariene
NT-proBNP	Fragmentul N- terminal al peptidului natriuretic tip B	SaO ₂	Saturația arterială în oxigen
OASIS	Organizația pentru evaluarea strategiilor în sindroamele ischemice	s.c.	Subcutanat
o.d.	omni die (o dată pe zi)	SEC	Societatea Europeană de Cardiologie
OMV	Obstrucție microvasculară	SCA	Sindrom coronarian acut
PAMI-II	A doua angioplastie primară în infarctul miocardic (studiu clinic)	SGLT2	Co- transportorul sodiu glucoză-2
PaO ₂	Presiunea parțială a oxigenului	SMU	Sistem medical de urgență
PCI/ICP	Intervenție coronariană percutanată	SPECT (<i>single-photon emission computed tomography</i>)	Tomografie computerizată cu emisie foton unic
PCSK9	Proteina- convertaza subtilisin/kexin de tip 9	STEMI (<i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>)	Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
PEGASUS-TIMI 54	Prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu stop cardiac în antecedente prin utilizarea de ticagrelor în comparație cu placebo pe un tratament de fond de aspirină - tromboliză în infarctul miocardic 54	STREAM	Strategie de reperfuzie precoce după infarct miocardic
PET (<i>positron emission tomography</i>)	Tomografie cu emisie de pozitroni	TV	Tahicardie ventriculară
PIONEER AF-PCI	Studiu clinic deschis, randomizat, controlat, multicentric care explorează două strategii terapeutice cu Rivaroxaban sau un antagonist de vitamina K în doză ajustată per oral la pacienți cu fibrilație atrială supuși unei intervenții coronariene percutanate	TAS	Tensiunea arterială sistolică
		TIMI	Tromboliza în infarctul miocardic
		TNK-tPA	Activatorul tisular al plasminogenului - tenecteplază
		TOTAL	Studiul trombectomiei prin aspirația de rutină a trombului în timpul PCI versus PCI simplu la pacienții cu STEMI
		tPA	Activatorul tisular al plasminogenului
		UI	Unități internaționale
		UHF (<i>unfractionated heparin</i>)	Heparină nefracționată
		UTIC	Unitatea de terapie intensivă pentru coronarieni
		VALIANT	Valsartan în infarctul miocardic acut
		VD	Ventriculul drept

VS Ventricul stâng
24/7 24 de ore/ zi, 7 zile pe săptămână

I. PREAMBUL

Ghidurile cuprind și evaluează dovezile disponibile, cu scopul de a asista specialiștii în domeniul sănătății în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un pacient cu o anumită condiție. Ghidurile și recomandările acestora trebuie să faciliteze luarea deciziilor în practica de zi cu zi de către specialiștii în domeniu. Cu toate acestea, decizia finală în privința unui pacient trebuie luată de către medicul curant de comun acord cu pacientul, sau după caz, cu familia pacientului.

Un număr mare de ghiduri au fost elaborate în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (*European Society of Cardiology - ESC*), precum și de către alte societăți și organizații. Datorită impactului important asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate pentru dezvoltarea ghidurilor, pentru a permite luarea deciziilor în mod transparent pentru utilizator.

Recomandările pentru formularea și elaborarea ghidurilor ESC pot fi găsite pe pagina web a ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială asupra unui anumit subiect și sunt actualizate în mod regulat. Membrii acestei comisii de specialitate au fost selectați de către ESC, inclusiv cei din anumite sub-grupuri de specialități relevante, pentru a reprezenta specialiștii care sunt implicați în tratamentul pacienților cu această patologie. Experții selectați au revizuit atent datele publicate în managementul unei anumite condiții conform ghidurilor practice ale ESC. S-a efectuat o evaluare critică a diagnosticului și a procedurilor terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Nivelul de evidență și clasa de recomandare al unui anumit tip de management au fost evaluate și clasificate în funcție de categorii predefinite, după modelul din tabelele 1 și 2.

Experții care au redactat și refăcut tabelele au dat declarații de interes pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse potențiale sau reale de

Tabel I. Clasele de recomandare		
Clasele de recomandare	Definiție	Sugestii de exprimare
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefică, folositoare, eficientă	Este recomandat/ indicat
Clasa II	Dovezi discordante și/sau o divergență de opinii în privința utilității/eficacității unui anumit tratament sau procedură	
<i>Clasa IIa</i>	Dovezile/opiniile sunt în favoarea utilității / eficacității	Ar trebui luată în considerare
<i>Clasa IIb</i>	Utilitatea/ eficacitatea este mai puțin bine stabilită în urma dovezilor/ opiniilor	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este util/ eficient și în anumite cazuri poate fi nociv	Nu este recomandat

Tabel II. Nivele de evidență	
Nivel de evidență A	Datele derivă din studii clinice multiple randomizate sau din metaanalize
Nivel de evidență B	Datele derivă dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii mari, nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens de opinii al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

conflict de interese. Aceste formulări au fost incluse într-un singur fișier și pot fi găsite pe pagina web a ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificări în declarațiile de interes care au apărut în perioada scrierii (conceperii) au fost anunțate către ESC și incluse în declarațiile de interes. Comisia de specialitate a primit întreg suportul financiar de la ESC, fără nici o implicare din partea companiilor farmaceutice. Grupul de lucru pentru ghidurile medicale al ESC supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri ESC. Comitetul este de asemenea responsabil de aprobarea acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei evaluări extinse din partea experților din grupul de lucru și din partea experților externi. După revizuire ghidurile sunt aprobate de către toți experții implicați în Comisia de Specialitate. Documentul final este aprobat de către Grupul de lucru pentru ghidurile medicale al ESC și ulterior este publicat în *European Heart Journal* (EHJ). Ghidurile au fost dezvoltate după o evaluare atentă a cunoștințelor medicale și științifice precum și a dovezilor disponibile la momentul dării lor.

Sarcina de dezvoltare a ghidurilor ESC include de asemenea crearea de instrumente educaționale și programe de implementare pentru recomandări, incluzând versiuni restrânse, de buzunar ale ghidurilor, slide-uri rezumat, broșuri cu mesaje cheie, carduri sumare pentru nespecialiști și versiunea electronică pentru aplicații digitale (telefoane inteligente, etc). Aceste versiuni sunt abreviate și astfel, dacă este necesar, acestea trebuie mereu să facă trimitere la versiunea originală, care este disponibilă gratuit prin intermediul paginii web a ESC și a EHJ. Societățile Naționale membre ale ESC sunt încurajate să susțină, să traducă și să implementeze toate Ghidurile ESC. Este nevoie de programe de implementare deoarece s-a dovedit că prognosticul bolii poate fi influențat favorabil de aplicarea atentă a recomandărilor clinice.

Sunt necesare studii observaționale și de tip registru pentru a verifica dacă practica de zi cu zi este în concordanță cu ceea ce este recomandat în ghiduri, completându-se așadar cercul dintre cercetarea clinică, scrierea de ghiduri, diseminarea lor și implementarea lor în practică curentă.

Specialiștii din sănătate sunt încurajați să ia în considerare pe deplin ghidurile ESC în gândirea medicală, precum și în determinarea și implementarea strategiilor de prevenție, diagnostic și terapie. Cu toate acestea, ghidurile ESC nu sunt deasupra responsabilității individuale a specialiștilor pentru a lua decizii corecte și clare pentru fiecare afecțiune a pacientului, decizii

luate de comun acord cu pacientul sau cu familia acestuia când este necesar. Este de asemenea responsabilitatea specialistului să verifice regulile și reglementările care se aplică medicamentelor și dispozitivelor la momentul prescrierii acestora.

2. INTRODUCERE

Actualizarea managementului pacienților care prezintă infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) trebuie să se bazeze pe dovezi solide apărute în urma unor studii clinice corect conduse, ori de câte ori este posibil, sau pe baza opiniilor experților recunoscuți atunci când este necesar. Trebuie să recunoaștem că, chiar și în situația unor studii clinice excelent conduse, rezultatele sunt deschise la interpretări și tratamentele pot necesita adaptări la circumstanțele clinice și resursele locale.

Prezenta Comisie de Specialitate a făcut un efort considerabil ca acest ghid să fie în concordanță cu celelalte ghiduri ale ESC¹⁻⁶ și cu documentele de consens, inclusiv cu actualizarea recomandărilor privind terapia antiplachetară duală (DAPT) publicată în același timp, pentru a da o consistență crescută recomandărilor ESC. Nivelele de evidență și puterea recomandărilor unor anumite opțiuni terapeutice au fost cântărite și clasificate în funcție de scale predefinite, după cum se arată în Tabelele 1 și 2. În cazul recomandărilor cu grad de evidență bazat pe opinia experților, această Comisie de Specialitate a decis să adauge referințe pentru a ghida cititorul în privința datelor care au fost luate în considerare pentru aceste decizii.

2.1 Definiția infarctului miocardic acut

Termenul infarct miocardic acut (IMA) trebuie utilizat în situația în care există dovezi de leziune miocardică (definită ca o creștere a valorilor troponinei cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a limitei de referință superioare) cu necroză, într-un tablou clinic caracteristic pentru ischemia miocardică⁸. Pentru reușita strategiilor imediate de tratament precum terapia de reperfuzie, în practica clinică de rutină, pacienții cu durere toracică persistentă sau alte simptome sugestive pentru ischemie miocardică și supradenivelare de segment ST în cel puțin două derivații care privesc același teritoriu sunt considerați a avea STEMI. Spre deosebire de aceștia, pacienții fără supradenivelare de segment ST la prezentare sunt de obicei considerați a avea infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) pentru care au fost dezvoltate recent ghiduri specifice². Unii pacienți cu IMA dezvoltă

tă unde Q (IM cu undă Q), dar cei mai mulți nu dezvoltă unde Q (IMA fără undă Q).

În afară de aceste categorii, infarctul miocardic (IM) este clasificat în diferite tipuri în funcție de caracteristicile anatomico-patologice, clinice și prognostice, dar și în funcție de diferitele strategii de tratament (vezi a Treia Definiție Universală a IM⁸, document care va fi actualizat în 2018). În ciuda faptului că majoritatea pacienților cu STEMI sunt clasificați ca și IM de tip I (cu dovezi de tromb intracoronarian), unele STEMI pot fi clasificate în alte clase de IM⁸. Infarctul miocardic chiar dacă se prezintă ca STEMI, poate apărea de asemenea și în absența afectării obstructive a arterelor coronare evidențiable în momentul efectuării coronarografiei⁹⁻¹². Acest tip de infarct miocardic se numește infarct miocardic cu artere coronare neobstruate sau permeabile (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - MINOCA) și este discutat în capitolul 9 al acestui document.

2.2 Epidemiologia infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST

La nivel global, boala cardiacă ischemică este cea mai frecventă cauză singulară de deces iar frecvența ei în populația generală este în creștere. Cu toate acestea, în Europa, în ultimele trei decenii, s-a înregistrat o tendință generală de scădere a mortalității în urma bolii cardiace ischemice¹³. Boala cardiacă ischemică este responsabilă pentru aproape 1,8 milioane de decese anual sau 20% din totalul deceselor în Europa, deși există variații mari de la o țară la alta¹⁴.

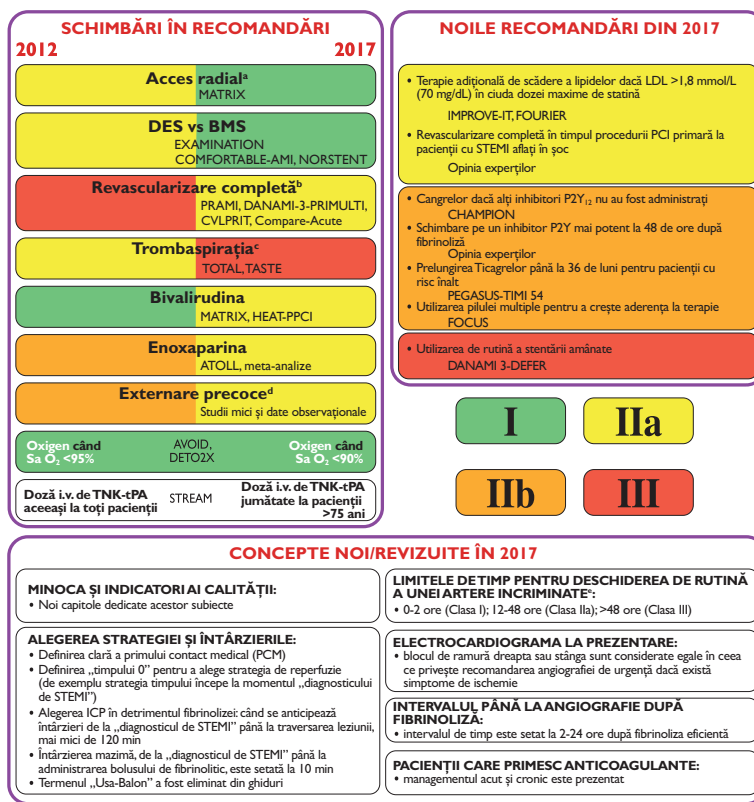
Incidențele relative ale STEMI și NSTEMI scad și respectiv cresc^{15,16}. Cel mai larg registru european al STEMI se regăsește în Suedia, unde incidența STEMI a fost de 58 la 100.000 pe an în 2015¹⁷. În alte țări europene, rata incidenței a fost cuprinsă între 43 și 144 la 100.000 pe an¹⁸. În mod similar, ratele de incidență ajustate raportate de SUA au scăzut de la 133 la 100.000 în 1999 până la 50 la 100.000 în 2008, în timp ce incidența NSTEMI a rămas constantă sau chiar a crescut ușor¹⁹. Există o tendință destul de clară ca STEMI să apară mai frecvent la tineri decât la vârstnici și la fel mai frecvent la bărbați decât la femei^{17,20}.

Mortalitatea pacienților cu STEMI este influențată de mulți factori, printre ei vârsta înaintată, clasa Killip, întârzierea tratamentului, existența rețelelor de STEMI bazate pe sistemul medical de urgență (SMU),

strategia terapeutică, prezența antecedentelor de infarct miocardic, diabetul zaharat, insuficiența renală, numărul arterelor coronare afectate și fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS). Câteva studii recente au scos în evidență o reducere a mortalității imediate și pe timp îndelungat după STEMI în același timp cu utilizarea mai frecventă a terapiei de reperfuzie, a intervențiilor coronariene percutanate primare (*primary percutaneous coronary intervention* – PCI primară), cu utilizarea terapiei antitrombotice moderne, și a prevenției secundare^{14,21,22}. Cu toate acestea, mortalitatea rămâne ridicată; mortalitatea intraspitalicească a pacienților neselectați cu STEMI în registrele naționale ale țărilor care fac parte din ESC variază între 4 și 12%²³, în timp ce mortalitatea la 1 an post STEMI, raportată în registrele de angiografie este de aproximativ 10%^{24,25}.

Cu toate că boala cardiacă ischemică se dezvoltă, în medie, cu 7-10 ani mai târziu la femei decât la bărbați, infarctul miocardic rămâne una din cauzele principale de deces la femei. Sindroamele coronariene acute (SCA) apar de trei – patru ori mai frecvent la bărbați decât la femei cu vârsta sub 60 de ani, dar peste 75 de ani femeile reprezintă marea majoritate a pacienților²⁶. Femeile tind să prezinte mai adesea simptome atipice, până la 30% în anumite registre²⁷, și tind de asemenea să se prezinte mai târziu la spital decât bărbații^{28,29}. Este așadar important să menținem un grad înalt de suspiciune la femei cu potențiale simptome sugestive de ischemie miocardică. Femeile au de asemenea un risc mai ridicat de complicații hemoragice legate de PCI. Există o dezbatere continuă în literatură privind posibilitatea ca prognosticul să fie mai negativ la femei față de bărbați, câteva studii indicând că de fapt prognosticul mai nefavorabil este legat de vârsta înaintată și de prezența unui număr mai mare de comorbidități la femeile care suferă un infarct miocardic^{26,30,31}. Unele studii au arătat că femeile tind să beneficieze de mai puține intervenții decât bărbații și beneficiază de terapie de reperfuzie mai puțin frecvent decât bărbații^{26,32,33}. Aceste ghiduri au drept scop sublinierea faptului că atât femeile cât și bărbații beneficiază la fel de mult de pe urma strategiilor de reperfuzie și a terapiei pentru STEMI și prin urmare ambele sexe trebuie tratate în același fel.

3. CARE SUNT NOUȚĂȚILE VERSIUNII DIN 2017?



©ESC 2017

Figura 1. Ce este nou în ghidul STEMI din 2017. BMS (*bare metal stent*) = stent metalic simplu; DES (*drug eluting stent*) = stent farmacologic activ; IRA (*infarct related artery*) = artera responsabilă de infarct; i.v. = intravenos; LDL (*low-density lipoprotein*) = lipoproteine cu densitate scăzută; PCI (*percutaneous coronary intervention*) = intervenție coronariană percutană; SaO₂ = saturație în O₂ a sângelui arterial; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST; TNK-tPA = Tenecteplază - activator tisular al plasminogenului. Pentru explicația numerelor studiilor vezi lista de abrevieri.

^a Doar pentru intervenționiștii experimentați cu abordul radial.

^b Înainte de externare (fie imediat fie secvențial).

^c Aspirarea de rutină a trombului coronarian (poate fi considerat în anumite situații ca și metodă de salvare).

^d În 2012 externarea timpurie era considerată după 72 de ore, în 2017 externarea timpurie este între 48-72 de ore.

^e Dacă există simptome sau instabilitate hemodinamică artera cauzatoare de infarct trebuie deschisă indiferent de timpul scurs de la apariția simptomelor. În tabelele din stânga și mijloc este menționat, sub fiecare recomandare, cel mai reprezentativ studiu (acronimul și referința) care a dus la apariția recomandărilor respective.

4. MĂSURI DE URGENȚĂ

4.1 Diagnostic inițial

Managementul - inclusiv diagnosticul și tratamentul - STEMI începe din momentul în care se înregistrează primul contact medical (PCM, definit în Tabelul 4). Este recomandat a fi stabilită o strategie de reperfuție regională pentru maximizarea eficienței.

Inițial, trebuie să fie pus diagnosticul de lucru de STEMI (denumit “diagnosticul STEMI” în acest document). Acesta este de obicei bazat pe simptome caracteristice ischemiei miocardice (ex. durere toracică persistentă) și pe semne caracteristice (ex ECG în 12 derivații). Indicii importante aduc antecedentele de

boală coronariană și iradierea durerii în gât, mandibulă, sau brațul drept. Unii pacienți prezintă simptome mai puțin tipice, precum dificultăți de respirație, greață/vomă, oboseală, palpitații sau sincopă³⁴. Reducerea durerii toracice după administrarea de nitroglicerină (trinitrat de glicerol) poate fi înșelătoare și nu se recomandă ca și test diagnostic³⁵. În cazul reducerii simptomelor după administrarea de nitroglicerină, trebuie efectuat un alt traseu ECG în 12 derivații. Normalizarea completă a supradenivelării segmentului ST după administrarea de nitroglicerină împreună cu dispariția completă a simptomelor, este sugestivă pentru spasm coronarian, asociat sau nu cu IM. În aceste cazuri coronarografia trebuie efectuată în primele 24 de ore. În

cazuri unor episoade recurente de supradenivelare de segment ST sau durere toracică, este necesară efectuarea imediată a angiocoronarografiei.

Se recomandă inițierea monitorizării ECG cât mai devreme posibil la toți pacienții cu suspiciune de STEMI, pentru a permite detectarea aritmiilor amenințătoare de viață și pentru a facilita defibrilarea promptă la nevoie. Când se suspectează un STEMI, înregistrarea ECG în 12 derivații trebuie obținută și interpretată cât mai repede posibil de la momentul PCM pentru a facilita diagnosticul și triajul timpuriu al STEMI³⁶⁻⁴⁰.

La pacienții cu suspiciunea clinică de ischemie miocardică și supradenivelare de segment ST, terapia de reperfuție trebuie să fie inițiată cât mai repede posibil⁴¹. Dacă ECG-ul este echivoc sau nu prezintă dovezi suficiente care să susțină suspiciunea clinică de IM, înregistrarea ECG trebuie să fie repetată și, ori de câte ori este posibil comparată cu înregistrările anterioare. Dacă interpretarea ECG-urilor efectuate în pre-spital nu este posibilă la fața locului, se recomandă transmiterea ECG-ului pentru interpretare⁴².

Criteriile ECG se bazează pe modificări ale curenților electrici ai cordului (măsurate în milivolți). Calibrarea standard a ECG-ului este de 10 mm/mV. Așadar, 0,1 mV = 1 mm pătrat pe axa verticală. Pentru simplificare, în acest document modificările ECG sunt exprimate în mm conform calibrării standard.

În contextul clinic adecvat, supradenivelarea de segment ST (măsurată de la punctul J) este considerată sugestivă pentru ocluzia acută, în curs a unei artere coronare, în următoarele cazuri: cel puțin două derivații concordante cu supradenivelare a segmentului ST de $\geq 2,5$ mm la bărbații < 40 ani, ≥ 2 mm la bărbații de ≥ 40 ani, sau $\geq 1,5$ mm la femei în derivațiile V2-V3 și/sau ≥ 1 mm în celelalte derivații [în absența hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) sau a blocului de ramură stângă (BRS)]⁸. La pacienții cu infarct miocardic inferior, este recomandată și înregistrarea derivațiilor precordiale drepte (V3R și V4R) pentru identificarea supradenivelarea segmentului ST și a infarctului ventriculului drept concomitent^{8,43}. În mod similar, subdenivelarea segmentului ST în derivațiile VI-V3 sugerează ischemie miocardică, în special când unda T este pozitivă (echivalent al supradenivelării segmentului ST), confirmată de supradenivelarea concomitentă a segmentului ST $\geq 0,5$ mm înregistrată în derivațiile V7-V9. Acest aspect ECG este caracteristic pentru diagnosticul de infarct miocardic posterior⁸. Prezența undei Q pe ECG nu trebuie neapărat să modifice decizia de reperfuție.

Recomandări pentru diagnosticul inițial		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Monitorizare ECG		
Înregistrarea unui ECG în 12 derivații și interpretarea acestuia este indicată cât mai curând posibil, la momentul PCM, cu un maxim de întârziere de 10 minute ^{36,38}	I	B
Monitorizare ECG cu posibilitate de defibrilare se indică cât mai repede posibil la toți pacienții cu suspiciune de STEMI ^{44,45}	I	B
Trebuie luată în considerare efectuarea derivațiilor ECG posterioare (V7-V9) la pacienții cu suspiciune înaltă de IM posterior (ocluzie de arteră circumflexă) ^{8,46-49}	IIa	B
Utilizarea derivațiilor adiționale precordiale drepte (V3R și V4R) la pacienții cu IM inferior trebuie luată în considerare pentru identificarea concomitentă a infarctului de VD ^{8,43}	IIa	B
Analize sanguine		
Efectuarea analizelor sanguine de rutină pentru markerii serici este indicată cât mai repede posibil în timpul fazei acute, dar aceasta nu trebuie să întârzie terapia de reperfuție.	I	C
<small>ECG = electrocardiogramă; PMC = Primul contact medical; IM = infarct miocardic; VD = ventriculul drept; STEMI = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. ^a Clasa de recomandare. ^b Nivel de evidență.</small>		

Diagnosticul ECG poate fi mai dificil în anumite cazuri, care necesită un management și un triaj prompt. Aceste cazuri sunt:

Blocul de ramură. În prezența unui BRS, diagnosticul ECG al IMA este frecvent dificil dar adesea posibil dacă sunt prezente anomalii importante ale segmentului ST. Anumiți algoritmi complecși au fost elaborați pentru a ajuta diagnosticul în aceste cazuri^{50,51} dar aceștia nu asigură certitudinea diagnosticului⁵². Prezența concordantă a supradenivelării segmentului ST (de exemplu în derivații cu deflexiuni pozitive ale complexului QRS) pare să fie unul dintre cei mai buni indicatori a unui IM în derulare cu o arteră coronară ocluzionată⁵³. Pacienții cu suspiciune clinică de ischemie miocardică persistentă și BRS trebuie tratați în mod similar cu pacienții cu STEMI, indiferent dacă BRS-ul era cunoscut anterior sau nu. Este important de remarcat că prezența unui (presupus) BRS nou apărut nu prezice IM *per se*⁵⁴.

Pacienții cu IM și BRD au un pronostic rezervat⁵⁵. Ischemia miocardică transmurală poate fi dificil de detectat la pacienții cu durere toracică și BRD⁵⁵. Așadar, o strategie de PCI primară (angiografie coronariană de urgență și PCI dacă este indicat) trebuie să fie luată în considerare în prezența de simptome persistente de ischemie miocardică asociate cu BRD.

Stimularea ventriculară (pacing). Ritmul de cardiostimulare poate de asemenea împiedica inter-

pretarea modificărilor segmentului ST și poate necesita angiografie de urgență pentru confirmarea diagnosticului și inițierea terapiei. Reprogramarea pacemaker - ului pentru a permite evaluarea modificărilor ECG în timpul ritmului cardiac propriu, poate fi luată în considerare la pacienții care nu sunt dependenți de stimulator (pacemaker), fără a întârzia investigațiile invazive^{56,57}.

Electrocardiogramă non-diagnostic. Anumiți pacienți cu ocluzie acută a unei artere coronare se pot prezenta inițial cu un ECG fără supradenivelare de segment ST, uneori deoarece sunt văzuți foarte repede de la debutul simptomelor (caz în care, trebuie să ne uităm după unde T hiperacute, care pot preceda supradenivelarea segmentului ST). Este important ca ECG –ul să fie repetat sau pacientul să fie monitorizat pentru a permite surprinderea modificărilor în dinamică ale segmentului ST. Mai mult decât atât, există riscul ca anumiți pacienți cu ocluzie acută de arteră coronară și IM în derulare, precum cei cu ocluzie de arteră circumflexă^{58,59}, cei cu ocluzie acută a unui grefon venos, sau cei cu afectare de trunchi comun al arterei coronare stângi, se pot prezenta fără supradenivelare de segment ST și pot să nu beneficieze de terapie de reperfuzie, ceea ce va determina o arie mult mai mare de infarct și înrăutățirea importantă a prognosticului. În anumite cazuri se pot identifica și o parte din acești pacienți, prin efectuarea pe lângă ECG-ul standard în 12 derivații și a derivațiilor V7-V9. În orice caz, prezența suspiciunii de ischemie miocardică persistentă reprezintă o indicație pentru o strategie de PCI primară chiar și la pacienții fără supradenivelare clară, diagnostică, de segment ST^{8,38,46-49}. Tabelul 3 enumeră situațiile cu aspect atipic al ECG care trebuie să ducă la o strategie de PCI primară, la pacienții cu simptome persistente de ischemie miocardică.

Infarct miocardic posterior izolat. În cazul IMA al peretelui inferior și bazal al inimii, adesea corespunzător teritoriului arterei circumflexe, subdenivelarea izolată de segment ST $\geq 0,5$ mm în derivațiile VI-V3 reprezintă cel mai frecvent aspect ECG. Aceste cazuri trebuie să fie tratate ca și STEMI. Utilizarea derivațiilor posterioare adiționale [supradenivelare ST în V7-V9 $\geq 0,5$ mm (≥ 1 mm la bărbații de 40 ani)] este recomandată pentru detectarea supradenivelării de segment ST în cazul IM inferior și bazal.

Obstrucția trunchiului comun al arterei coronare stângi. Prezența subdenivelării segmentului ST ≥ 1 mm în șase sau mai multe derivații de suprafață (subdenivelare ST inferolaterală) în asociere cu supradenivelarea ST în aVR și/sau VI, sugerează ischemie

miocardică multivasculară sau obstrucție de trunchi comun al arterei coronare stângi, mai ales dacă pacientul prezintă deteriorare hemodinamică⁶⁰.

Analizele sanguine pentru markerii serici se efectuează de rutină în faza acută. Acestea sunt indicate, dar nu trebuie să întârzie strategia/ tratamentul de reperfuzie.

Dacă există incertitudinea existenței unui IM acut în evoluție, imagistica de urgență ajută furnizarea la timp a tratamentului de reperfuzie pentru acești pacienți. Recomandările pentru utilizarea ecocardiografiei pentru diagnosticul inițial sunt descrise în secțiunea 6.6.2. Dacă ecocardiografia nu este disponibilă sau dacă există dubii și după ecocardiografie, se indică o strategie de PCI primară (inclusiv transferul imediat la un centru de PCI dacă pacientul este tratat la un centru fără PCI).

Având în vedere urgența pe care o reprezintă un STEMI, tomografia computerizată (CT) de rutină nu are nici o indicație în această situație. Utilizarea CT trebuie să fie rezervată pentru anumite cazuri selecționate unde există suspiciune de disecție acută de aortă sau tromboembolism pulmonar, dar CT nu este recomandat dacă diagnosticul de STEMI este cel mai probabil.

Anumite afecțiuni care nu sunt IM se pot prezenta cu simptome și modificări ECG asemănătoare cu

Tabel 3. Aspectele atipice ale ECG care trebuie să indice o strategie de PCI primară la pacienții cu simptome persistente de ischemie miocardică

Bloc de ramură Criteriile care pot fi utilizare pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului de STEMI la pacienții cu BRS ⁵⁰ <ul style="list-style-type: none">• Supradenivelare concordantă a segmentului ST ≥ 1 mm în derivații cu complex QRS pozitiv• Subdenivelare concordantă a segmentului ST ≥ 1 mm în VI-V3• Supradenivelare discordantă a segmentului ST ≥ 5 mm în derivații cu complex QRS negativ Prezența BRD poate îngreuna diagnosticul de STEMI
Ritm de cardiostimulare ventriculară În timpul stimulării VD, ECG-ul prezintă aspect de BRS și regulile de mai sus se aplică pentru diagnosticul infarctului miocardic în condițiile ritmului de cardiostimulare ventriculară; totuși, modificările ECG sunt mai puțin specifice
Infarct miocardic posterior izolat Subdenivelare izolată a segmentului ST $\geq 0,5$ mm în derivațiile VI-V3 și supradenivelare a segmentului ST ($\geq 0,5$ mm) în derivațiile toracice posterioare V7-V9
Ischemie datorată ocluziei trunchiului comun al arterei coronare stângi sau bolii multivascularare Subdenivelare de segment ST ≥ 1 mm în opt sau mai multe derivații de suprafață, asociată cu supradenivelarea segmentului ST în aVR și/sau VI, sugerează obstrucție trunchi comun al arterei coronare stângi sau echivalent al acesteia, sau ischemie severă trivasculară
<small>ECG = electrocardiograma; BRS = bloc de ramură stângă; BRD = bloc de ramură dreaptă; VD = ventricul drept; STEMI = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.</small>

STEMI în aceste cazurii fiind indicată angiografia coronariană de urgență. (Capitolul 9 dezvoltă acest subiect)

4.2 Ameliorarea durerii, dispneei și a anxietății

Ameliorarea durerii este de foarte importantă, nu doar din motive de confort al pacientului, dar și deoarece durerea este asociată cu activarea simpatică care cauzează vasoconstricție și crește sarcina cordului. Opioidele titrate intravenos (i.v.) (ex. morfina) sunt analgezicele cel mai adesea utilizate în acest context. Cu toate acestea, utilizarea morfinei este asociată cu o preluare mai lentă, timp de inițiere a acțiunii prelungit și diminuarea efectelor agenților antiagreganți plachetari orali (ex. clopidogrel, ticagrelor și prasugrel) aspecte care pot determina eșecul terapiei precoce la indivizii susceptibili⁶¹.

Administrarea de oxigen este indicată la pacienții hipoxici cu saturația oxigenului în sângele arterial (SaO_2) <90%. Există anumite dovezi care sugerează că hiperoxia poate fi dăunătoare la pacienții cu IM necomplicat, posibil din cauza favorizării leziunii miocardice⁶⁴⁻⁶⁷. Așadar, administrarea de rutină a oxigenului nu este recomandată când SaO_2 este $\geq 90\%$.

Anxietatea este un răspuns natural la durere și la circumstanțele care însoțesc IM. Liniștirea pacienților și a celor apropiați lor este de o importanță majoră. Administrarea unui anxiolitic ușor (de obicei benzodiazepină) ar trebui luat în considerare la pacienții anxioși.

4.3 Stopul cardiac

Multe decese apar în faza foarte precoce a STEMI din cauza fibrilației ventriculare (FV)⁶⁸. Deoarece această aritmie apare frecvent într-un stadiu incipient, aceste decese apar de obicei în afara spitalului. Este indicat ca tot personalul medical și paramedical care îngrijește pacienți suspecți de IM, să aibă acces la echipamente de defibrilare și să fie instruiți în suportul vital cardiac și, la momentul PCM, monitorizarea ECG să fie imediat efectuată pentru pacienții suspecți de IM.

Pacienții cu durere toracică sugestivă pentru IM trebuie instruiți prin intermediul unor programe publice să contacteze SMU și să aștepte să fie transferați la spital de către SMU.

La pacienții aflați după un stop cardiac și care prezintă supradenivelare de segment ST pe ECG, strategia de elecție este PCI primară⁶⁹⁻⁷⁴.

Din cauza prevalenței mari a unei ocluzii coronariene și a potențialelor dificultăți care apar la interpretarea ECG la pacienți care au suferit un stop cardiac, an-

Ameliorarea hipoxemiei și a simptomelor		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Hipoxia		
Terapia cu oxigen este indicată la pacienții cu hipoxemie ($\text{SaO}_2 < 90\%$ sau $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg).	I	C
Administrarea de rutină a oxigenului nu este recomandată la pacienții cu $\text{SaO}_2 > 90\%$ ⁶⁴⁻⁶⁶	III	B
Simptome		
Opioidele titrate i.v. trebuie luate în considerare pentru ameliorarea durerii.	IIa	C
Un tranchilizant ușor (de obicei o benzodiazepină) trebuie luată în considerare la pacienții foarte anxioși.	IIa	C
i.v. = intravenos; PaO_2 = presiunea parțială a oxigenului; SaO_2 = saturația arterială în oxigen. ^a Clasa de recomandare; ^b nivel de evidență.		

giografia coronariană de urgență (în primele 2 ore) (2) trebuie luată în considerare la supraviețuitorii unui stop cardiac, inclusiv la supraviețuitorii neresponsivi, când există un indice mare de suspiciune privind un IM în evoluție (precum prezența durerii cardiace înainte de stopul cardiac, istoric de boală coronariană și aspect ECG anormal sau neclar)^{73,74}. Pe de altă parte, la pacienții fără supradenivelare de segment ST pe ECG, este rezonabilă o evaluare rapidă în departamentul de urgență sau la unitatea de terapie intensivă cardiovasculară (UTIC) pentru excluderea cauzelor non-coronariene (evenimente cerebrovasculare, insuficiență respiratorie, șoc non-cardiogen, embolism pulmonar și intoxicație) și pentru efectuarea unei ecocardiografii de urgență. Decizia de a efectua angiografie coronariană de urgență și PCI dacă este necesar, trebuie de asemenea să ia în considerare și factorii asociați cu un pronostic neurologic nefavorabil. Cadrul pre-spitalicesc nefavorabil care indică o probabilitate redusă pentru recuperarea neurologică [ex. stop cardiac neasistat, sosirea târzie a echipei din pre-spital fără suport vital de bază efectuat de martori înaintea sosirii acesteia (>10 min), prezența inițială a unui ritm cardiac neșocabil, sau peste 20 de minute de suport vital avansat fără revenirea circulației spontane]⁷⁵ ar trebui luat în considerare ca motiv puternic împotriva unei strategii invazive coronariene⁷³.

Pacienții inconștienți, internați în Unitățile de Terapie Intensivă după un stop cardiac petrecut în afara spitalului prezintă risc înalt de deces iar deficitul neurologic sunt frecvente printre cei care supraviețuiesc⁷⁶. Managementul temperaturii țintă (numit și hipotermie terapeutică) care are drept scop menținerea unei temperaturi constante între 32 și 36°C pentru cel puțin 24 de ore, este indicat la pacienții care rămân inconștienți după resuscitarea unui stop

Stopul cardiac		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
O strategie de PCI primară este recomandată la pacienții cu stop cardiac resuscitat și un ECG sugestiv pentru STEMI ^{69-71,85} .	I	B
Terapia prin controlul temperaturii se indică precoce după resuscitarea stopului cardiac, la pacienții care rămân nerespensivi ^{77,78,80-82} .	I	B
Este indicat ca sistemele de sănătate să implementeze strategii care facilitează transferul tuturor pacienților cu suspiciune de IM direct la spitalele care pot oferi terapie de reperfuzie prin PCI primară 24/7, prin intermediul SMU.	I	C
Este indicat ca tot personalul medical și paramedical care are în îngrijire pacienți cu suspiciune de IM să aibă acces la echipamente de defibrilare și să fie instruit în acordarea suportului vital bazal.	I	C
Angiografia de urgență (și PCI dacă este indicat) trebuie să fie luată în considerare la pacienții cu stop cardiac resuscitat fără aspect diagnostic al supradenivelării segmentului ST, dar cu suspiciune înaltă de ischemie miocardică persistentă ^{69-71,73} .	IIa	C
Nu se recomandă hipotermia în pre-spital utilizând infuzie rapidă i.v. de volume mari de lichid rece imediat după reînnoarea circulației spontane ⁸⁶ .	III	B

24/7 = 24 ore /zi, 7 zile pe săptămână; ECG = electrocardiogramă; SMU = sistemul medical de urgență; i.v. = intravenos; IM = infarct miocardic; PCI = percutaneous coronary intervention - intervenție coronariană percutanată STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction - infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.
^a clasă de recomandare;
^b nivel de evidență;
^c Terapia prin controlul temperaturii se referă la metode active (ex. catetere de răcire, păături d răcire, aplicarea de gheață în jurul corpului) pentru a ajunge la și a menține o temperatură constantă specifică între 32 și 36°C pentru o anumită perioadă de timp determinată (cel mai frecvent ≥24 h).

cardiac (cauza presupusă fiind cardiacă)^{73,77-82}. Totuși, condițiile de hipotermie sunt asociate cu o preluare mai lentă, o întârziere a inițierii acțiunii, și un efect diminuat al agenților antiagreganți plachetari orali (ex. clopidogrel, ticagrelor și prasugrel). Mai mult decât atât, transformarea metabolică a clopidogrelului în ficat poate fi redusă în condiții de hipotermie⁸³. Răcirea nu trebuie să întârzie PCI primară și poate fi inițiată în paralel în laboratorul de cateterism cardiac. Este necesară o atenție sporită în ceea ce privește tratamentul anticoagulant la pacienții care ating temperaturi reduse⁸⁴.

Prevenția și îmbunătățirea tratamentului stopului cardiac produs în afara spitalului este crucială pentru a reduce mortalitatea legată de boala coronariană. Pentru o discuție mai detaliată a acestor subiecte, facem trimitere la recente ghiduri pentru resuscitare ale Consiliului European de Resuscitare⁷⁴.

4.4 Logistica îngrijirii în pre-spital

4.4.1 Întârzieri

Întârzierile legate de tratament reprezintă parametrul de îngrijire cel mai ușor de analizat în evaluarea calității serviciilor medicale în STEMI; acestea ar trebui înregistrate de orice sistem care asigură asistența pentru pacienții cu STEMI și trebuie verificate cu regularitate, pentru asigurarea îndeplinirii indicatorilor simpli de calitate și a menținerii lor în timp (vezi *capitolul 10*).

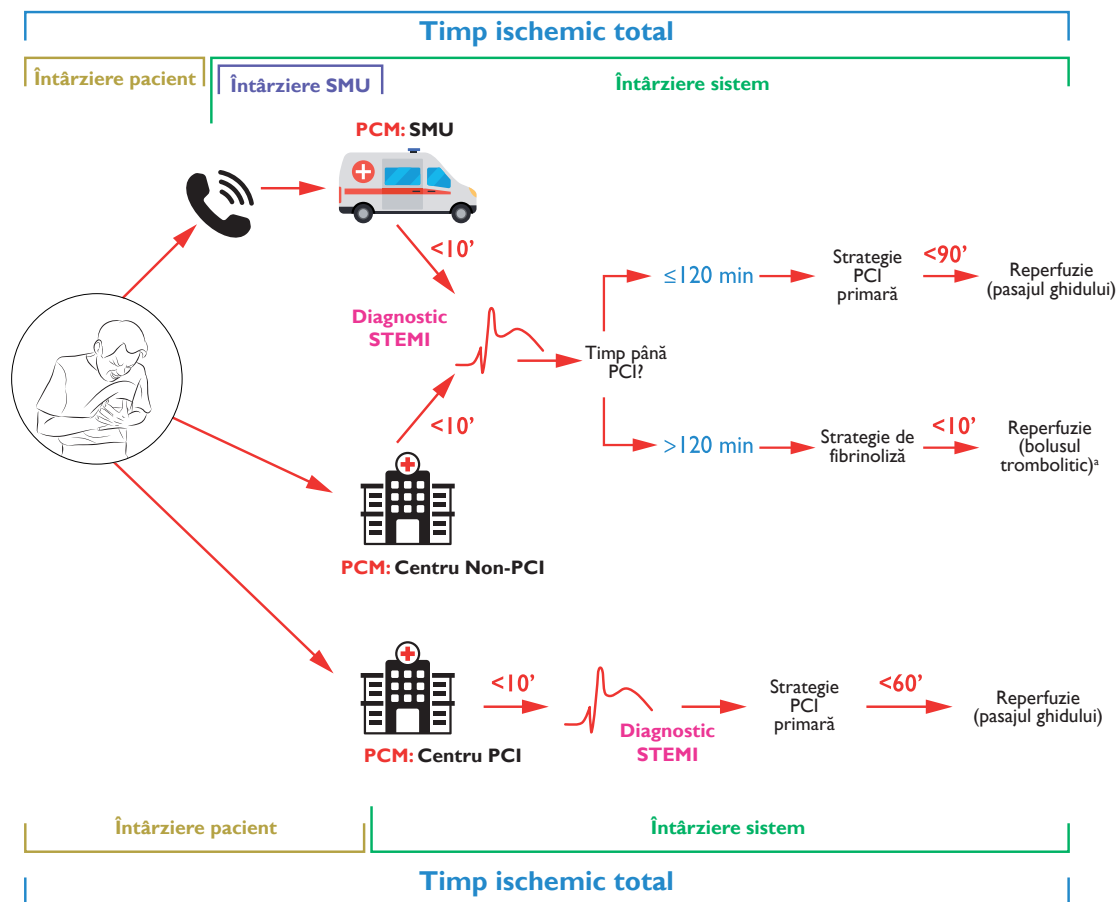
Dacă timpii preconizați nu sunt atinși, atunci pot fi efectuate anumite intervenții pentru a permite îmbunătățirea performanței sistemului. Componentele timpului de ischemie, întârzieri ale managementului inițial și selecția strategiei de reperfuzie sunt prezentate în Figura 2.

Pentru a minimaliza întârzierile legate de pacient, se recomandă creșterea conștientizării populației despre felul în care pot fi recunoscute simptomele tipice ale IMA și despre necesitatea apelării rapide a serviciului de urgență. Toate elementele componente ale întârzierilor din sistem sunt parte a nivelului calității îngrijirilor medicale și este recomandat a fi înregistrate și cuantificate ca și indicatori de calitate (vezi *capitolul 10*).

În spitalele și SMU care participă la tratamentul pacienților cu STEMI, scopul este de a reduce întârzierile de la PCM la diagnosticul STEMI sub 10 minute. Diagnosticul STEMI se referă la momentul în care ECG-ul este interpretat ca prezentând supradenivelare de segment ST sau echivalent și este momentul zero pentru ghidarea terapiei adecvate.

Întârzierile legate de sistem pot fi ameliorate mai repede prin măsuri organizatorice decât întârzierile legate de pacient, și reprezintă un predictor important de prognostic⁸⁷.

Când diagnosticul de STEMI se face în cadrul din pre-spital (SMU), anunțarea imediată a laboratorului de cateterism cardiac arondat reduce nu doar întârzierea tratamentului, dar poate de asemenea reduce mortalitatea⁸⁸⁻⁹¹. Când diagnosticul de STEMI este pus de către SMU într-un cadru de pre-spital, iar pacientul este selectat pentru o strategie de PCI primară, este indicat să nu se mai treacă prin departamentul de urgență și pacientul să ajungă direct în laboratorul de cateterism cardiac. Evitarea departamentului de urgență se asociază cu salvarea a 20 de minute de la PCM până la introducerea ghidului de angioplastie la nivelul vasului responsabil de IMA⁹². Pentru pacienții care se prezintă într-un centru fără posibilitate de PCI primară, timpul de la ușa de intrare la ușa de



©ESC 2017

Figura 2. Modurile de prezentare ale pacientului, componentele timpilor ischemici și diagrama alegerii strategiei de reperfuzie PCM = primul contact medical; SMU = sistem medical de urgență; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Modul recomandat de prezentare a pacientului este prin alertarea SMU (apel telefonic național: 112 sau numere similare corespunzătoare regiunii). Când diagnosticul de STEMI este stabilit în afara spitalului (ex. SMU) sau într-un centru nonPCI decizia aleasă pentru reperfuzie este luată în funcție de timpul estimat de la stabilirea diagnosticului de STEMI până la reperfuzia PCI-mediată (pasajul ghidului). Întârzierea sistemului pentru pacienții care alertează SMU începe la momentul apelului telefonic, deși PCM începe când ambulanța ajunge la locul faptei. ' = minute. a Pacienții cu fi brinoliză ar trebui transferați la un centru-ICP imediat după administrarea completă a bolusului de litic.

ieșire, definit ca fiind timpul dintre ajungerea pacientului la spitalul non-PCI până la externarea acestuia în ambulanță care îl transportă spre centrul de PCI, este un nou parametru de performanță medicală și se recomandă să fie <math><30\text{ min}</math> pentru a permite terapia de reperfuzie cât mai precoce.

4.4.2 Sistemul medical de urgență

Un SMU cu un număr de apelare ușor de reținut, bine diseminat, unic (112 pentru cele mai multe sisteme de urgență din Europa) este foarte important pentru accelerarea activării sistemului. Trebuie evitate circuitele paralele pentru îndrumare și transport al pacienților cu STEMI care ocolesc sistemul de urgență. Sistemul de ambulanță are un rol critic în managementul precoce al pacienților cu STEMI, nu este doar un mod de transport ci și un sistem care permite di-

agnosticul inițial, triajul și tratamentul pacienților^{87,94}.

Este indicat ca toate ambulanțele SMU să fie echipate cu aparate ECG, defibrilatoare și cel puțin o persoană instruită în suportul vital avansat. Calitatea îngrijirii oferite depinde de nivelul de instruire al personalului implicat. Este indicat ca tot personalul ambulanțelor să fie instruit pentru recunoașterea simptomelor IMA, pentru administrarea de oxigen când este cazul, pentru ameliorarea durerii și acordarea suportului vital de bază⁹⁵. Personalul ambulanțelor trebuie să fie capabil să înregistreze un ECG în scop diagnostic și fie să-l interpreteze pe loc, fie să-l transmită, astfel încât să poată fi evaluat de personal experimentat într-o unitate de îngrijiri pentru coronarieni/TICV sau în alt serviciu, pentru stabilirea diagnosticului de STEMI. Paramedicii instruiți în administrarea

de fibrinolitice o pot să o facă cu siguranță și eficiență⁹⁶. Deoarece fibrinoliza în pre-spital este preferată la pacienții care se prezintă precoce cu STEMI atunci când timpul anticipat de la diagnostic la PCI primară este >120 min⁹⁷⁻⁹⁹, este recomandată instruirea paramedicilor pentru preluarea acestor atribuții chiar și în scenariul actual de PCI primară.

4.4.3 Organizarea tratamentului infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în rețele

Tratamentul optim al STEMI ar trebui să se bazeze pe implementarea de rețele între spitale cu nivele de tehnologice diferite, legate printr-un serviciu de ambulanță eficient și care poate prioritiza cazurile. Scopul acestor rețele este de a oferi o îngrijire medicală optimă, cu minimalizarea întârzierilor și deci îmbunătățind prognosticul clinic. Cardiologii trebuie să colaboreze activ cu toate părțile implicate în acest proces, mai ales cu medicii urgențiști, pentru implementarea acestor rețele. Caracteristicile principale ale acestor rețele sunt:

- Definiție clară a ariilor geografice de responsabilitate
- Protocoale scrise, comune, bazate pe stratificarea riscului și transport medical specializat, însoțit de medic, asistent sau paramedic, cu ambulanțe echipate corespunzător sau elicoptere
- Triajul în pre-spital al pacienților cu STEMI și orientarea lor către instituția corespunzătoare, evitând spitalele fără PCI sau spitalele fără program de PCI primară 24 ore pe zi, 7 zile pe săptămână (24/7)
- La sosirea la spitalul corespunzător, pacientul trebuie transportat direct în laboratorul de cateterism cardiac, evitând departamentul de urgență.
- Pacienții care se prezintă la un spital fără posibilitate de PCI primară și care așteaptă transportul pentru PCI primară sau de salvare trebuie să fie supravegheați într-o zonă adecvat monitorizată și cu personal adecvat instruit
- Dacă diagnosticul de STEMI nu a fost pus de personalul ambulanței și ambulanța se prezintă la un spital fără posibilitate de PCI, ambulanța trebuie să aștepte diagnosticul și, dacă este pus diagnosticul de STEMI atunci ambulanța trebuie să continue drumul către un spital cu posibilitate de PCI

Pentru a maximaliza experiența personalului, centrele de PCI primară trebuie să efectueze intervenția

într-o manieră sistematică, 24/7, pentru toți pacienții cu STEMI. Alte modele, deși nu ideale, pot include rotații săptămânale sau zilnice ale centrelor de PCI primară sau centre multiple de PCI primară în aceeași regiune. Spitalele care nu pot oferi servicii de PCI primară 24/7 trebuie să fie autorizate pentru efectuarea PCI primare la pacienții deja internați pentru alte motive și care dezvoltă STEMI pe parcursul spitalizării. Cu toate acestea, aceste spitale trebuie descurajate în a iniția un serviciu de PCI primară limitat la programul de zi sau între anumite ore, deoarece aceasta poate genera confuzie printre operatorii SMU și poate afecta timpul de la diagnostic la reperfuzie al STEMI, precum și calitatea intervenției centrelor adevărate, specializate, 24/7, de PCI primară. Așadar, este indicat ca SMU să transporte pacienții cu STEMI la spitalele cu un program de cardiologie intervențională bine stabilit, 24/7, dacă este necesar evitându-se spitalele fără posibilitatea de PCI primară (dacă timpul de transfer este în fereastra de timp recomandată pentru ICP primară; vezi Figura 3).

Zonele geografice în care timpul de transfer preconizat până la un centru cu posibilitate de PCI primară este imposibil de menținut în limitele recomandate (Figura 2), trebuie să dezvolte sisteme de fibrinoliză rapidă, la locul diagnosticării STEMI, cu transfer imediat la un centru cu posibilitate de PCI primară. Astfel de rețele cresc proporția pacienților care primesc tratament de reperfuzie cu cea mai redusă întârziere posibilă¹⁰⁰⁻¹⁰². Calitatea îngrijirilor medicale, întârzierile și evoluția pacienților ar trebui măsurate și comparate la intervale regulate pentru îmbunătățirea serviciilor medicale.

4.4.3.1. Medicii de familie

În anumite țări, medicii de familie joacă un rol important în îngrijirea inițială a pacienților cu IMA și sunt adesea primii contactați de către pacienți. Dacă medicii de familie răspund rapid ei pot fi foarte eficienți, deoarece de obicei cunosc bine pacientul și pot efectua și interpreta ECG. Prima sarcină după diagnosticul de STEMI trebuie să fie alertarea SMU. Mai mult, medicii de familie pot administra opioide și medicamente antitrombotice (inclusiv fibrinolitice, dacă această strategie terapeutică este indicată) și pot efectua defibrilare dacă este necesară. Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, consultarea medicului de familie în locul unui telefon direct la SMU va crește întârzierea din pre-spital. Așadar, în general, publicul trebuie să fie educat să sune la SMU și nu medicul de familie pentru simptome sugestive de IMA.

Logistica îngrijirilor în pre-spital		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca managementul în pre-spital al pacienților cu STEMI să se facă cu ajutorul rețelelor regionale create să administreze rapid și eficient terapia de reperfuzie, și trebuie să se facă toate eforturile pentru ca PCI primară să fie disponibilă unui număr cât mai mare de pacienți ¹⁰⁰ .	I	B
Se recomandă ca centrele de PCI primară să asigure servicii 24/7 și să efectueze PCI primară fără întârziere ^{18,103,104} .	I	B
Este recomandat ca pacienții transferați la un centru cu posibilitate de PCI primară pentru PCI primar să evite departamentul de urgență și TICV și să fie transferați direct în laboratorul de cateterism cardiac ^{92,107-110} .	I	B
Se recomandă ca echipele ambulanțelor să fie instruite și echipate pentru a identifica STEMI (cu folosirea înregistrărilor ECG sau prin telemetrie după caz) și a administra terapia inițială, inclusiv fibrinoliză când este cazul ⁹⁵ .	I	C
Este recomandat ca toate spitalele și SMU care participă la îngrijirea pacienților cu STEMI să înregistreze și să evalueze întârzierile și să lucreze pentru a menține nivelele de calitate ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ .	I	C
Este recomandat ca transferul pacienților cu STEMI să se facă de către SMU la centre cu posibilitate de PCI primară, evitând centrele fără posibilitate de PCI.	I	C
Se recomandă ca SMU, departamentele de urgență și TICV să aibă un protocol scris adus la zi pentru managementului STEMI, iar acesat să fie diseminat în rețelele medicale din regiune.	I	C
Se recomandă ca pacienții care se prezintă la un spital fără posibilitate de PCI și care așteaptă transportul pentru PCI primară sau de salvare să fie supravegheați într-o zonă corespunzător monitorizată (ex. departamentul de urgență, TICV sau o unitate de nivel intermediar)	I	C

24/7 = 24 h pe zi, 7 zile pe săptămână; ECG = electrocardiograma; SMU = sistemul medical de urgență; TICV = terapia intensivă cardiovasculară; PCI = intervenție coronariană percutanată; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

^a Clasa de recomandare;

^b Nivel de evidență.

5. TERAPIA DE REPERFUZIE

5.1 Selectarea terapiilor de reperfuzie

Tabelul 4 prezintă o listă a definițiilor termenilor legați de terapia de reperfuzie

Termen	Definiție
PCM	Momentul când pacientul este evaluat inițial de un medic, paramedic, asistentă medicală sau alt personal instruit al SMU, care poate efectua și interpreta ECG și poate efectua tratamentul inițial (ex defibrilare). PCM poate să fie în pre-spital sau după sosirea pacientului la spital (ex. departamentul de urgență)
Diagnosticul STEMI	Momentul în care ECG-ul unui pacient cu simptome de ischemie este interpretat ca prezentând supradenivelare de segment ST sau echivalent
PCI primară	PCI de urgență cu balon, stent sau alt dispozitiv aprobat, efectuat pe artera responsabilă de infarct fără tratament fibrinolic prealabil
Strategie de PCI primară	Coronarografie de urgență și PCI la nivelul arterei responsabile de infarct, dacă aceasta este indicată
PCI de salvare	ICP de urgență efectuată cât mai curând posibil în cazul unui tratament fibrinolic eșuat
Strategie de PCI precoce de rutină după fibrinoliză	Angiografie coronariană, cu PCI la nivelul arterei responsabile de infarct dacă se indică, efectuată între 2 și 24 de ore după o fibrinoliză eficientă
Strategie farmaco-invasivă	Fibrinoliza combinată cu PCI de salvare (în caz de eșuarea a fibrinolizei) sau strategia de PCI precoce de rutină (în cazul succesului fibrinolizei)

ECG = electrocardiograma; SMU = sistem medical de urgență; PCM = primul contact medical; PCI = intervenție coronariană percutanată; STEMI = Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

Angioplastia primară este strategia de reperfuzie preferată la pacienții cu STEMI în primele 12 ore de la debutul simptomelor, cu condiția ca ea să poată fi efectuată cât rapid (de ex. în 120 minute de la diagnosticul STEMI, Figurile 2 și 3) de către o echipă experimentată. O echipă experimentată include nu doar cardiologi intervenționiști ci și personal adiacent instruit. Rate reduse ale mortalității la pacienții care beneficiază de PCI primară au fost observate în centre cu un număr mare de PCI¹¹¹. Datele din viața reală

confirmă faptul că PCI primară este efectuată mai rapid cu rată a mortalității mai redusă dacă procedura este efectuată în centre cu un număr mare de astfel de intervenții¹¹². Studii clinice randomizate conduse în centre de volum mare, experimentate, au arătat în repetate rânduri că, pentru aceeași întârziere a tratamentului, PCI primară este superioară fibrinolizei în reducerea mortalității, a reinfarctizării sau a accidentului vascular cerebral¹¹³⁻¹¹⁶. Cu toate acestea, în anumite circumstanțe, PCI primară nu reprezintă o

opțiune imediată iar fibrinoliza poate fi inițiată de urgență. Măsura în care întârzierea legată de efectuarea PCI diminuează avantajele acestei intervenții față de fibrinoliză, a fost îndelung dezbătută.

Deoarece nu a fost efectuat nici un studiu cu design specific pentru a evalua acest aspect, interpretarea datelor provenite din analize post-hoc trebuie făcută cu mare atenție. Timpul de întârziere legat de PCI, care ar fi posibil să atenueze beneficiile PCI, a fost calculat ca fiind de 60 min¹¹⁷, 110 min¹¹⁸, și 120 min¹¹⁹ în diferite studii. Datele de registru au estimat acest timp ca fiind de 114 min pentru pacienții spitalizați și 120 min pentru pacienții care se prezintă la un centru non-PCI¹²⁰. Toate aceste date sunt însă vechi și pacienții care au fost supuși fibrinolizei nu au beneficiat și de angiografie de precocitate de rutină, care îmbunătățește prognosticul la pacienții care beneficiază de fibrinoliză. Studiul recent STREAM (*STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction*) - Reperfuție strategică timpurie după infarctul miocardic - a randomizat pacienții cu STEMI prezentați precoce fără posibilitatea de PCI de urgență, fie pentru fibrinoliză imediată (urmată de angiografie precocitate de rutină) fie pentru transfer la un centru cu posibilitate de PCI primară¹²¹. Întârzierea medie legată de PCI în acest studiu a fost de 78 min și nu a fost nici o diferență în privința evoluției clinice. Acest Grup de Lucru admite lipsa datelor contemporane pentru a stabili limita de timp pentru alegerea PCI în locul fibrinolizei. Pentru simplificare, a fost ales un timp absolut de la diagnosticul STEMI până la reperfuția prin PCI [ex. pasajul ghidului metalic în artera cauzatoare de infarct] și nu întârzierea legată de PCI față de fibrinoliză. Această limită de timp este de 120 minute. Având în vedere limita de timp de 10 minute de la diagnosticul STEMI până la administrarea bolusului de fibrinolic (vezi mai jos), acest timp absolut de 120 minute ar corespunde unei întârzieri legate de PCI în intervalul 110-120 minute, fiind în intervalul timpilor identificați în studii și registre mai vechi ca limită a întârzierii pentru alegerea PCI^{107,117-120}.

Dacă strategia de reperfuție este fibrinoliza, scopul este de a injecta bolusul de fibrinolic în primele 10 minute de la diagnosticul STEMI. Acest timp este ales pe baza timpului mediu de la randomizare până la bolus, înregistrat în studiul STREAM, care a fost de 9 minute¹²¹. În ghidurile anterioare de STEMI ale ESC¹²², timpul țintă a fost de 30 de minute, dar a fost calculat de la PCM (spre deosebire de calculul de la diagnosticul STEMI). Diagnosticul STEMI trebuie să se facă în primele 10 minute de la PCM.

Figura 3 sumarizează timpii țintă pentru pacienții care se prezintă în pre-spital sau din centre fără posibilitate de PCI.

Pentru a reduce timpul până la acordarea tratamentului, fibrinoliza trebuie administrată în pre-spital dacă este posibil^{98,121,123}. (Figurile 2 și 3). Pacienții trebuie transportați la un centru cu posibilitate de PCI cât mai repede posibil după administrarea bolusului de fibrinolic. Angioplastia de salvare este indicată în cazul eșecului fibrinolizei (ex. diminuarea supradenivelării segmentului ST cu <50% în primele 60-90 min de la administrarea de fibrinolic) sau în prezența unei instabilități hemodinamice sau electrice, agravării ischemiei sau în caz de durere toracică persistentă^{121,124}, în timp ce o strategie de PCI precoce de rutină este indicată după o fibrinoliză de succes (preferabil între 2-24 ore după fibrinoliză) (vezi secțiunea 5.3)¹²⁵⁻¹³⁰.

Pacienții cu un tablou clinic compatibil cu IMA și cu un aspect al segmentului ST neinterpretabil pe ECG, precum cei cu bloc de ramură sau cardiostimulare ventriculară^{55,131,132}, trebuie să beneficieze de o strategie de PCI primară.

Există un acord general că strategia de PCI primară trebuie de asemenea să fie urmată la pacienții cu simptome de peste 12 ore în prezența: (1) semnelor ECG de ischemie persistentă; (2) durere continuă sau recurentă și modificări dinamice ale ECG și (3) durere continuă sau recurentă, simptome și semne de insuficiență cardiacă, șoc, sau aritmii maligne. Cu toate acestea, nu există consens dacă PCI este benefică și la pacienții care se prezintă la >12 h de la debutul simptomelor în absența dovezilor clinice și/sau electrocardiografice de ischemie persistentă. La pacienții asimptomatici, fără simptome persistente, aflați la 12-48 de ore după debutul simptomelor, un studiu mic, randomizat (n = 347) a arătat o recuperare îmbunătățită a miocardului și o ameliorare a ratei de supraviețuire la 4 ani la pacienții tratați prin PCI primară în comparație cu tratamentul conservativ^{133,134}. Cu toate acestea, la pacienții stabili, cu ocluzie persistentă a arterei responsabile de infarct, aflați între 3-28 zile post IMA, studiul extins (n = 2166) (OAT – *Occluded Artery Trial*), nu a evidențiat beneficii clinice ale intervenției coronariene de rutină asociate managementului medical față de managementul medical singur^{135,136}. O metaanaliză a studiilor care au testat dacă repermeabilizarea tardivă a arterei responsabile de infarct este benefică, nu a evidențiat nici un beneficiu al repermeabilizării¹³⁷. Așadar, PCI de rutină al arterei responsabile de infarct, la pacienții asimptomatici aflați la >48 h de la debutul simptomelor, nu este indicată. Acești pacienți trebuie tratați ca

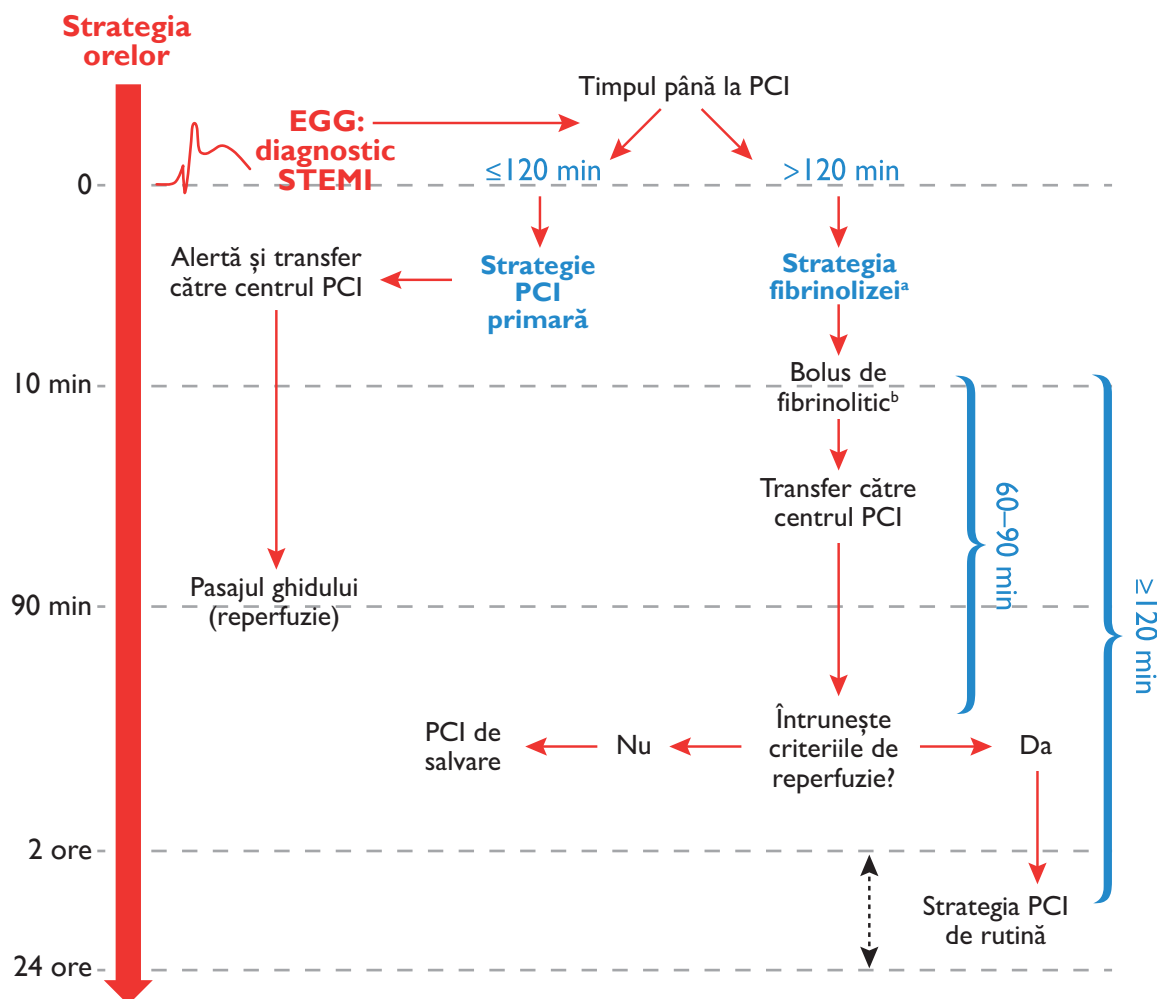


Figura 3. Reperele maxime de timp conforme cu alegerea strategiei de reperfuție pentru pacienții care se prezintă prin SMU sau la un centru non-PCI ECG = electrocardiogramă; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Diagnosticul de STEMI este momentul 0 pentru strategia ceasului. Decizia pentru a alege strategia de reperfuție pentru pacienții care se prezintă prin SMU sau la un centru non-PCI este bazată pe estimarea timpului scurs de la momentul diagnosticului până la reperfuția mediată-PCI. Țintele de timp de la momentul diagnosticului reprezintă timpul maxim pentru intervenții specifi ce. a dacă fi brinoliza este contraindicată, direct către PCI indiferent de timpul necesar; b 10 minute este timpul maxim de la diagnostic până administrarea bolusului de trombolitic, dar totuși, trebuie administrat cât mai rapid după stabilirea diagnosticului (după excluderea contraindicațiilor).

toți pacienții cu ocluzie cronică totală, la care revascularizarea trebuie luată în considerare în condițiile existenței simptomelor sau a dovezilor obiective de viabilitate/ ischemie în teritoriul arterei ocluzionate¹.

5.2. Intervenție percutanată coronariană și terapia adjuvantă

5.2.1 Aspecte procedurale ale intervenției coronariene percutanate

5.2.1.1 Calea de acces

În ultimii ani, câteva studii au asigurat dovezi solide în favoarea abordului radial ca acces implicit la pacienții cu sindrom coronarian acut care sunt supuși PCI/ICP primară, abord efectuat de către personal

Recomandări pentru terapia de reperfuzie		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Terapia de reperfuzie este indicată la toți pacienții cu simptome de ischemie cu durata ≤12 h și supradenivelare de segment ST persistentă ^{119,138} .	I	A
O strategie de PCI primară este recomandată în defavoarea fibrinolizei, în intervalul de timp indicat ^{114,116,139,140} .	I	A
Dacă PCI primară nu se încadrează în perioada de timp recomandată după diagnosticul STEMI, terapia fibrinolică este recomandată în primele 12 ore de la debutul simptomelor, la pacienții fără contraindicații ^{107,120,122} .	I	A
În absența supradenivelării ST, o strategie de PCI primară este indicată la pacienții cu simptome suspecte de ischemie persistentă sugestive pentru IMA și cel puțin unul dintre următoarele criterii prezent: - instabilitate hemodinamică sau șoc cardiogenic - durere toracică continuă, recurentă, refractară la tratamentul medical - aritmii amenințătoare de viață sau stop cardiac - complicații mecanice ale IMA - insuficiență cardiacă acută - modificări în dinamică, recurente, ale segmentului ST sau ale unde T, mai ales asociate cu supradenivelare intermitentă a segmentului ST.	I	C
Angiografia timpurie (în primele 24 de ore) se recomandă dacă simptomele sunt complet dispărute și dacă segmentul ST este complet normalizat spontan sau după administrarea de nitroglicerină (în condițiile în care nu există nici o recurență a simptomelor sau supradenivelării segmentului ST)	I	C
La pacienții cu debutul simptomelor de peste >12 h, PCI primară este indicată în prezența simptomelor continue sugestive pentru ischemie, instabilitate hemodinamică sau aritmii amenințătoare de viață ¹⁴¹ .	I	C
O strategie de PCI primară de rutină trebuie luată în considerare la pacienții care se prezintă târziu (12-48 h) după debutul simptomelor ^{133,134,142} .	IIa	B
La pacienții asimptomatici, PCI de rutină al unei ARI ocuzionate >48 h de la debutul STEMI, nu este indicată ^{135,137} .	III	A

ARI = artera responsabilă de infarct; IMA = infarct miocardic acut; PCI = intervenție coronariană percutanată; STEMI = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
^a Clasa de recomandare;
^b Nivel de evidență.

experimentat. Studiul *Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (MATRIX)*¹⁴³ a recrutat 8404 pacienți cu SCA (48% IMA-ST) la care s-a folosit, randomizat, abordul radial sau femural. Abordul radial a fost asociat cu risc mai redus de hemoragie la locul puncției, complicații vasculare și nevoia de transfuzii. Important, s-a înregistrat un beneficiu asupra mortalității la pacienții cu abord transradial, care a întărit observațiile precedente din studiul despre abordul din intervențiile coronariene – *Radial Versus Femoral Access for Coronary Intervention (RIVAL)*¹⁴⁴, *Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (RIFLE-STEACS)*¹⁴⁵.

În studiul MATRIX nu s-au observat rezultate semnificative între tipul de SCA și beneficiul tratamentului, ceea ce sugerează că rezultatele acestei investigații pot fi extinse cu încredere pentru tratamentul pacienților cu IMA-ST.

5.2.1.2 Stentarea în intervențiile primare percutanate

Stentarea coronariană este tehnica de elecție din ICP primară. Comparată cu angioplastia simplă cu balon, stentarea cu stenturi simple de metal (SSM) este asociată cu un risc mai redus de reinfarctizare și revascularizarea vaselor țintă dar nu se asociază cu reducerea ratei mortalității^{146,147}. În ICP primară, stenturile farmacologic active (SFA) reduc riscul revascularizării repetate a vaselor țintă în comparație cu SSM¹⁴⁸.

Tabel 5. Rezumatul țintelor de timp importante

Intervale	Timp țintă
Timpul maxim de la PCM la ECG și diagnostic	< 10 minute
Timpul maxim de întârziere așteptat, de la diagnosticul STEMI până la PCI primară (trecerea ghidului de angioplastie) pentru alegerea strategiei de PCI primară în defavoarea fibrinolizei (dacă acest timp țintă nu poate fi respectat trebuie luată în considerare fibrinoliza)	≤ 120 minute
Timpul maxim de la diagnosticul STEMI până la trecerea ghidului metalic la pacienții care se prezintă la spitale cu posibilitate de PCI	≤ 60 minute
Timpul maxim de la diagnosticul STEMI până la trecerea ghidului metalic la pacienții transferați	≤ 90 minute
Timpul maxim de la diagnosticul STEMI până la administrarea bolusului sau perfuziei cu fibrinolitice la pacienții care nu pot respecta timpul țintă pentru PCI	≤ 10 minute
Perioada de timp de la începerea fibrinolizei până la evaluarea eficacității acesteia (succes sau eșec)	60-90 minute
Perioada de timp de la începerea fibrinolizei la angiografie (dacă fibrinoliza este un succes)	2-24 de ore

ECG = electrocardiogramă; PMC = primul contact medical; PCI = intervenție coronariană percutanată; STEMI = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
a Interpretarea ECG trebuie să se efectueze în cel mai scurt timp

Noua generație de SFA au demonstrat un grad de siguranță superior și au menținut și chiar îmbunătățit eficacitatea, în comparație cu prima generație de SFA, mai ales în privința riscului redus de tromboză a stentului și a recurenței IM.

În două studii recente – Efectul stenturilor cu polimer biodegradabil care eliberează vs stenturi simple de metal asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu IMA (*Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with AMI (COMFORTABLE AMI)*)¹⁴⁹ și Stenturile eliberatoare de Everolimus versus stenturile simple de metal la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (*Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in STSegment Elevation Myocardial Infarction (EXAMINATION)*) (150) — noua generație de SFA s-au dovedit a fi superioare SSM la pacienții cu IMA, mai ales în privința necesității reintervenției.

În cel de-al doilea studiu, rezultatele recent diseminate după o urmărire de 5 ani, au arătat o reducere a tuturor cauzelor de mortalitate în cazul SFA comparat cu SSM¹⁵¹. În studiul *Norwegian Coronary Stent (NORSTENT)*¹⁵², au fost randomizați pentru SFA sau SSM, 9013 de pacienți supuși ICP (26% cu IMA-ST).

Nu au fost înregistrate diferențe asupra incidenței scopului primar (compus din decesul din orice cauză sau IM spontan non-fatal) după o urmărire medie de 5 ani. Cu toate acestea, SFA au fost asociate cu rate mai reduse de tromboză a stentului. (0,8% vs. 1,2%; $P = 0,0498$) și a leziunii țintă și a oricărei repetare a revascularizării (16,5% vs. 19,8%; $P < 0,001$)¹⁵².

Amânarea stentării în ICP primară a fost investigată ca o opțiune pentru a reduce obstrucția microvasculară (OMV) și a prezerva funcția microcirculatorie.

Două studii mici au prezentat recent rezultate contradictorii asupra efectului amânării stentării la măsurarea imagistică a OMV prin rezonanța magnetică cardiacă (RMC)^{153,154}. În studiul mai larg *DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction – Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER)*¹⁵⁵ la 1215 de pacienți cu IMA- ST, amânarea stentării (la 48 de ore după procedură) nu a avut nici un efect asupra prognosticului clinic primar (compus din mortalitatea din orice cauză, IM non-fatal sau revascularizarea determinată de ischemie a leziunilor arterei neimplicate în infarct).

Amânarea de rutină a stentării a fost asociată cu un număr mai mare de vase țintă pentru revasculariza-

re. În urma acestor descoperiri, utilizarea de rutină a stentării târzii nu este recomandată.

5.2.1.3 Aspirarea trombului

Un număr de studii la scară redusă sau din centre unice și o metaanaliză a 11 studii mici, au sugerat că ar putea exista beneficii în urma aspirării manuale de rutină a trombului în timpul ICP.

Recent, două studii mari, randomizate (>10 000 și >7000 pacienți) care au avut puterea necesară pentru detectarea superiorității aspirării manuale de rutină a trombului versus ICP convențională, nu au găsit nici un beneficiu asupra prognosticului clinic în cazul strategiei de aspirare de rutină a trombului¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. O preocupare legată de siguranță a apărut în studiul *A safety Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI (TOTAL)* ($n = 10\,732$), cu o creștere a riscului de accident vascular¹⁶¹. În subgrupul cu trombi cu greutate mai mare [TIMI (Tromboliza în Infarctul Miocardic- tromb de grad 3)], aspirarea trombului a fost asociată cu febră, decese de cauză cardiovasculară [170 (2,5%) vs. 205 (3,1%); indicele de risc (HR) 0,80, 95% interval de încredere (IC) 0,65-0,98; $P = 0,03$] și cu mai multe accidente vasculare sau atacuri ischemice tranzitorii [55 (0,9%) vs. 34 (0,5%); odds ratio 1,56, 95% CI 1,02-2,42, $P = 0,04$]. Cu toate acestea, interacțiunea valorilor P a fost de 0,32 și respectiv 0,34¹⁶².

În studiile *Taste*¹⁵⁷ și *TOTAL*¹⁵⁹, 1-5% din pacienții randomizați au trecut de la ICP la aspirarea trombului.

Bazându-ne pe aceste date și pe rezultatele unei meta-analize recente¹⁶², aspirarea de rutină a trombului nu este recomandată, dar în cazurile unor trombi mari, reziduali, după deschiderea vasului cu un ghid metalic sau un balon, aspirarea trombului poate fi luată în considerare.

5.2.1.4 Revascularizarea coronariană multivasculară

Boala multivasculară este comună (în aproximativ 50%) la pacienții cu STEMI^{163,164}. În timp ce este recomandat ca întotdeauna să fie tratată artera cauzatoare a infarctului, dovezile care susțin revascularizarea imediată (preventivă) a stenozelor coronariene adiționale semnificative sunt conflictuale.

Pacienții cu BCA în vasele aflate la distanță de artera acuzatoare de infarct au rate mai reduse de recuperare de recuperare și un pronostic advers după ICP primară¹⁶³. Date din Registrul Național Cardiovascular al SUA și din Sistemul de raportare al Intervențiilor Coronariene Percutanate ale statului New York au sugerat o creștere a evenimentelor adverse, inclusiv mortalitatea, la pacienții tratați prin revascu-

larizare multivasculară imediată versus ICP- a arterei cauzatoare de infarct, pacienții cu șoc cardiogenic fiind excluși din această analiză^{165,166}.

Studii clinice randomizate care au adresat această problemă, au fost mici (fiecare dintre ele incluzând de la 69 la 885 pacienți). Un studiu de 214 pacienți cu STEMI cu boală multivasculară a împărțit pacienții în trei categorii: angioplastie unică a arterei cauzatoare de infarct, tratament simultan al leziunilor arterelor care nu cauzează infarctul și revascularizare treptată a arterelor care nu au fost cauza infarctului. La o urmărirea medie de 2,5 ani, pacienții din grupul cu angioplastie de arteră care a cauzat infarctul au prezentat mai multe efecte adverse cardiace majore (MACE) (ex. deces, reinfarct, respitalizare pentru SCA și repetarea revascularizării coronariene) decât pacienții tratați prin alte strategii¹⁶⁷.

După acest studiu, patru studii clinice randomizate au comparat ICP a arterei cauzatoare de infarct versus revascularizare completă: Angioplastia Preventivă în Infarctul Miocardic Acut (*Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction* (PRAMI) (n = 465, 23 de luni de urmărire post intervențională)¹⁶⁸, ICP completă versus ICP pentru leziunea primară (*Complete Versus Lesion-Only Primary PCI* (CVLPRIT) (n = 296, 12 luni de urmărire post intervențională)¹⁶⁹, Revascularizare completă versus tratamentul unic leziunii cauzatoare la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST și boală multivasculară (DANAMI-3-PRIMULTI) (n = 627, 27 luni de urmărire post intervențională)¹⁷⁰, și Comparare între Revascularizare ghidată FFR versus Strategia Convențională în IMA-ST la pacienții cu boală multivasculară (COMPARE-ACUTE, n = 885, 12 luni de urmărire post intervențională)¹⁷¹.

ICP pentru artera non-cauzatoare de infarct a fost efectuată fie în timpul procedurii index (PRAMI și Compare-Acute), fie în timpul internării în spital (DANAMI-3-PRIMULTI), sau în orice moment înainte de externare (imediat sau treptat) (CVLPRIT).

Indicația de ICP pentru artera non-cauzatoare de infarct a fost angiografia ghidată în leziunile cu stenozare de 50% (PRAMI), >70% (CVLPRIT), sau ghidată cu ajutorul rezervei fracționale de flux (FFR)- (DANAMI-3-PRIMULTI Compare-Acute).

Prognosticul inițial (compus din puncte finale diferite) a fost semnificativ redus în cazul revascularizării complete în toate patru studiile. Mortalitatea totală nu a fost diferită semnificativ statistic în nici un studiu clinic. Repetarea revascularizării a fost redusă în grupul cu revascularizare completă din studiile PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI, și Compare-Acute. Infarctul

acut non fatal a fost redus doar în grupul cu ICP pentru artera cauzatoare de infarct din studiul PRAMI. Lipsa semnificativă a efectului tratamentului intervențional al leziunii de pe artera non-cauzatoare de infarct asupra decesului, sau IM, a fost confirmată de trei metaanalize¹⁷²⁻¹⁷⁴ (nici una dintre aceste metaanalize nu a inclus studiul Compare-Acute, și una¹⁷³ nu a inclus studiul DANAMI-3-PRIMULTI).

Pe baza acestor date, revascularizarea leziunilor arterei non-cauzatoare de infarct ar trebui considerată la pacienții STEMI cu boală multivasculară, înainte de externare. Deoarece timpul optim pentru revascularizare (imediat sau programat) nu a fost încă investigat, nu se pot formula recomandări în favoarea ICP multivasculară imediată sau programată.

Aspecte procedurale ale intervenției percutanate coronariene primare

5.2.1.5 Balonul de contrapulsie intraaortică

Contrapulsia pentru reducerea Mărimii Infarctului Pre-ICP în Infarctul Miocardic Acut (*The Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction* (CRISP-AMI) nu a prezentat nici un beneficiu față de utilizarea de rutină a balonului intraaortic în IMA anterior fără șoc¹⁷⁵, însă s-a observat o creștere a hemoragiilor, observație consistentă cu date anterioare privitoare la rolul balonului de contrapulsie intraaortic la pacienții cu IMA-ST cu risc înalt fără șoc cardiogenic¹⁷⁶. Adițional, un studiu randomizat a arătat că PIAB nu a îmbunătățit prognosticul în IM cu șoc cardiogenic¹⁷⁷. Suportul hemodinamic la pacienții cu șoc cardiogenic este discutat în capitolul 8.

5.2.2 Farmacoterapia periprocedurală

5.2.2.1 Inhibiția plachetară

Pacienții tratați prin angioplastie primară trebuie să primească terapie antiplachetară duală (o combinație de aspirină și inhibitor de P2Y₁₂) și un anticoagulant parenteral.

Aspirina poate fi administrată oral, inclusiv meste-cată, sau i.v. pentru asigurarea unei inhibiții complete a agregării trombocitare dependentă de tromboxanul A₂.

Doza orală de aspirină simplă (formula rezistentă enteric) trebuie să fie preferabil de 150-300 mg. Există câteva date clinice asupra dozei optime i.v. Dată fiind biodisponibilitatea orală de 50% a aspirinei orale, o doză corespondentă i.v. este de 75-150 mg. Date farmacologice sugerează că acest interval redus al dozei evită inhibiția prostacilinei dependente de ciclooxigenaza-2.

Aspecte procedurale ale strategiei PCI per primam		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Strategia AIC		
Este indicată ICP primară pentru ACI ^{114,116,139,140} .	I	A
O angiografie coronariană nouă cu ICP dacă se indică, este recomandată pacienților cu simptome sau semne de ischemie recurente sau restante după ICP primară.	I	C
Tehnica AIC		
Stentarea este recomandată (în defavoarea angioplastiei cu balon) pentru ICP primară ^{146,147} .	I	A
Stentarea cu noua generație SAF este recomandată în defavoarea SSM pentru ICP primară ^{148-151,178,179} .	I	A
Accesul radial se recomandă în defavoarea celui femural dacă este efectuat de personal experimentat ^{143-145,180} .	I	C
Nu se recomandă aspirarea de rutină a trombului ^{157,159} .	III	A
Utilizarea stentării tardive de rutină, nu este recomandată ¹⁵³⁻¹⁵⁵ .	III	B
Strategia non-AIC		
Strategia de revascularizare de rutină a leziunilor non- ACI trebuie luată în considerare la pacienții cu IMA-ST și boală multi-vasculară înainte de externare ¹⁶⁷⁻¹⁷³ .	IIa	A
ICP pentru non-AIC în timpul procedurii principale trebuie să fie considerată la pacienții cu șoc cardiogenic.	IIa	C
Chirurgia de by pass coronarian cu grefă poate fi considerată la pacienții cu ischemie persistentă și zone largi de miocard afectat dacă ICP al ACI nu poate fi efectuată.	IIa	C
<small>IBCG = intervenție de bypass coronarian cu grefă; SAF = stent activ farmacologic; ACI=artera cauzatoare de infarct; ICP = intervenție coronariană percutanată; IMA-ST = infarct miocardic cu elevare de ST. ^a Clasa de recomandare; ^b Nivele de evidență.</small>		

Un studiu randomizat recent a arătat că o singură doză de 250 sau 500 mg de acid acetilsalicilic i.v. comparat cu 300 mg oral, a fost asociată cu o inhibiție mai rapidă și mai completă a generării de tromboxan și a agregării plachetare la 5 minute, cu rate comparabile ale complicațiilor hemoragice¹⁸¹.

Există dovezi limitate în privința momentului inițierii inhibitorului de P2Y12 la pacienții cu STEMI. Studiul Administrarea de Ticagrelor în laboratorul de cateterism sau în ambulanță pentru Infarct Miocardic cu supradenivelare de segment ST pentru Deschiderea Arterei Coronare (*The Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery (ATLANTIC)*)¹⁸² este singurul studiu randomizat care testează siguranța și eficacitatea inițierii inhibitorului P2Y12 în diferite momente în STEMI.

În acest studiu pacienții au fost randomizați pentru a primi Ticagrelor fie în timpul transferului către un centru de ICP primară sau înainte de angiografie¹⁸². Diferența medie dintre cele două strategii terapeutice de încărcare testate a fost doar de 31 minute. Acest studiu a eșuat să atingă obiectivul primar pre specificat, privind rezoluția supradenivelării segmentului ST sau a fluxului TIMI înainte de intervenție. Ratele evenimentelor hemoragice majore au fost identice în ambele loturi studiate. În timp ce dovezile beneficiilor clinice ale pre tratamentului cu inhibitor P2Y12 în acest context, lipsesc, inițierea timpurie inhibitorului P2Y12 la pacientul transportat la un centru cu posibilitate de ICP este o practică comună în Europa și este consistentă cu datele farmacocinetice.

Mai mult, în studii observaționale și într-un studiu mic randomizat, tratamentul precoce cu doze mari de Clopidogrel a fost superior tratamentului din perioada procedurii din laboratorul de cateterism¹⁸³⁻¹⁸⁵. Datele sugerează că administrarea timpurie poate fi de preferat pentru obținerea eficacității timpurii în particular în cazul întârzierilor prelungite. Cu toate acestea, în cazuri în care diagnosticul de STEMI nu este clar, trebuie luată în considerare întârzierea încărcării cu inhibitor P2Y12 până la cunoașterea anatomiei coronariene.

Inhibitorii de P2Y12 preferați sunt Prasugrel [60 mg doza de încărcare și 10 mg cea de întreținere, o dată pe zi p.o.] sau Ticagrelor (180 mg p.o. doza de încărcare și 90 mg doza de menținere de două ori pe zi). Aceste droguri au un timp de inițiere al acțiunii mai rapid, o potență mai mare, și sunt superioare Clopidogrelului în privința efectelor clinice^{186,187}. Prasugrel este contraindicat la pacienții cu accident vascular în antecedente/ atac ischemic tranzitor și utilizarea sa este în general nerecomandată la pacienții de peste 75 de ani sau la pacienții cu o greutate corporală mică (<60 kg), deoarece nu a fost asociat cu beneficiu clinic clar la aceste subseturi de pacienți. În cazul în care Prasugrelul este utilizat la acești pacienți, se recomandă o doză redusă (5 mg)¹⁸⁸.

Ticagrelorul poate determina dispnee tranzitorie la inițierea terapiei, care nu este asociată cu anomalii pulmonare morfologice sau funcționale și care rareori duce la întrerupere permanentă¹⁸⁹.

Prasugrelul sau ticagrelorul nu ar trebui utilizate la pacienții cu accident vascular hemoragic în antecedente

te, la pacienții aflați sub tratament cu anticoagulante orale sau la pacienții cu afecțiuni hepatice moderate până la severe. Când nici unul dintre agenți nu este disponibil (sau dacă sunt contraindicați) trebuie administrat Clopidogrel 600 mg p.o.¹⁹⁰.

Clopidogrelul nu a fost evaluat versus placebo în nici un studiu în condițiile unei ICP primare, dar un regim mai crescut de 600 mg doza de încărcare/150 mg doza de menținere în primele săptămâni a fost superior regimului de 300/75 mg de la lotul de pacienți supuși ICP (în studiul Utilizarea dozei optime de Clopidogrel și aspirină pentru reducerea evenimentelor recurente- A șaptea organizație de evaluare a strategiilor din sindroamele ischemice - *Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events—Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes (CURRENT-OASIS 7)*)¹⁹⁰ și utilizarea unei doze de încărcare mari de Clopidogrel a demonstrat realizarea unei inhibiții mai rapidă a receptorului adenosin difosfat.

Toți inhibitorii P2Y12 ar trebui utilizați cu precauție la pacienții cu risc înalt de sângerare sau cu anemie semnificativă.

Cangrelor este un inhibitor i.v. de P2Y12 potent, reversibil cu debut rapid și terminarea rapidă a acțiunii. A fost evaluat în trei studii randomizate care au înrolat pacienți cu ICP pentru angină stabilă sau SCA versus încărcării cu clopidogrel sau placebo¹⁹¹⁻¹⁹³. O analiză comună a acestor studii a arătat complicații ischemice periprocedurale reduse ale Cangrelorului în detrimentul unui risc crescut de hemoragie¹⁹⁴. Faptul că nici un inhibitor potent de P2Y12 (Prasugrel sau Ticagrelor) nu a fost utilizat la pacienții cu SCA, și că aproximativ 18% din pacienții înrolați au prezentat STEMI¹⁹³, limitează aplicabilitatea rezultatelor la practica actuală în managementul pacienților cu STEMI.

De asemenea, Cangrelor poate fi luat în considerare la pacienții care nu au fost pretratați cu inhibitor oral de receptor P2Y12 la momentul ICP sau la cei considerați inapți pentru absorbția agenților orali.

Administrarea de rutină în prespital a inhibitorilor glicoproteinei (GP) IIb/IIIa înainte de ICP nu a dovedit că oferă vreun beneficiu și crește riscul de sângerare în comparație cu utilizarea de rutină în timpul procedurii^{195,196}. Utilizarea procedurală de Abciximab plus heparină nefracționată (HNF) nu a prezentat nici un beneficiu în comparație cu Bivalirudin¹⁹⁷.

Utilizarea inhibitorilor de glicoproteină IIb/IIIa ca terapie de "salvare" în situația evidențierii angiografice de trombi mari, cu flux redus sau fără flux și alte complicații trombotice este rezonabilă, cu toate că

această strategie nu a fost testată într-un studiu randomizat.

Per ansamblu, nu există nici o dovadă care să recomande utilizarea de rutină a inhibitorilor de GP IIb/IIIa pentru ICP. Administrarea intracoronariană de inhibitori de GP IIb/IIIa nu este superioară utilizării lor i.v.¹⁹

5.2.2.2 Anticoagularea

Opțiunile de anticoagulare pentru ICP primară includ heparina nefracționată, Enoxaparina și Bivalirudina. Utilizarea de Fondaparinux în contextul ICP primară a fost asociată cu efecte adverse în studiul Organizația pentru Evaluarea Strategiilor pentru Sindroamele Ischemice - *Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6 (OASIS 6)* și nu este recomandată¹⁹⁹.

Nu a fost efectuat nici un studiu placebo controlat care să evalueze HNF pentru ICP primară, dar există o experiență vastă cu acest agent. Dozarea trebuie să urmărească recomandările standard pentru ICP (ex bolus inițial 70-100 U/kg). Nu există date certe, solide care să recomande utilizarea timpului activat de coagulare pentru stabilirea sau monitorizarea dozei de HNF, și dacă timpul activat de coagulare este folosit, nu ar trebui să se întârzie repermeabilizarea arterei responsabile de infarct.

O doză bolus i.v. de Enoxaparina 0,5 mg/kg a fost comparată cu HNF în studiul randomizat deschis, Im=infarctul miocardic Acut tratat cu angioplastie primară și Enoxaparina Intravenos sau heparină nefracționată pentru reducerea evenimentelor hemoragice sau ischemice la urmărirea pe termen scurt sau lung. (*Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up (ATOLL)*), care a inclus 910 pacienți cu STEMI²⁰⁰.

Obiectivele primare alcătuite din decesul la 30 de zile, infarct miocardic, eșec procedural sau hemoragie majoră nu au fost semnificativ reduse de Enoxaparină (17% reducere relativă a riscului, P = 0,063), dar s-a constatat o reducere a componentelor obiectivului principal secundar, alcătuit din deces, IM recurent sau SCA, revascularizare de urgență.

Mai important, nu s-au înregistrat dovezi de creștere a sângerării după utilizarea de enoxaparină față de HNF²⁰⁰. În analiza protocolului studiului ATOLL (87% din populația studiată) Enoxaparina i.v a fost superioară HNF în reducerea ischemiei, mortalității și a hemoragiilor majore²⁰¹. Într-o metaanaliză a 23 de studii ICP (30,966 de pacienți, 33% cu ICP primară)

Enoxaparina a fost asociată cu o reducere semnificativă a deceselor, în comparație cu HNF.

Acest efect a fost în particular semnificativ în contextul de ICP primară și a fost asociat cu o reducere a hemoragiei majore²⁰². Bazat pe aceste considerente, enoxaparina trebuie luată în considerare în STEMI.

Cinci studii randomizate controlate dedicate au comparat Bivalirudin cu HNF cu sau fără utilizarea palnificată a inhibitorilor de GP IIb/IIIa la pacienții cu STEMI^{197,203-207}. O metaanaliză a acestor studii nu a arătat nici un avantaj al bivalirudinei asupra mortalității, dar cu o reducere a riscului de hemoragie majoră și cu costul riscului crescut de tromboză de stent²⁰⁸. În studiul recent MATRIX, care a inclus 7213 de pacienți cu SCA (56% cu IMA-STEMI), administrarea de bivalirudină nu a redus incidența obiectivului primar (compus din deced, IM sau accident vascular) în comparație cu HNF.

Adminstrarea de bivalirudină a fost asociată cu o mortalitate totală și de natură cardiovasculară redusă, hemoragii reduse și tromboză de stent mai rare²⁰⁹. Subanaliza recent publicată despre IMA-STEMI a confirmat o lipsă de corelație statistică între tipul de SCA și prognostic în cadrul studiului²¹⁰. Studiul MATRIX a arătat că prelungirea perfuziei de bivalirudinei după ICP nu a îmbunătățit prognosticurile, comparativ cu perfuzia de bivalirudină menținută doar pe perioada efectuării ICP²⁰⁹.

Cu toate acestea, o analiză post hoc a sugerat că prelungirea bivalirudinei cu o doză întreagă de ICP după efectuarea acesteia a fost asociată cu cel mai redus risc de evenimente ischemice și hemoragice, care

este în concordanță cu prospectul actual al drogului²⁰⁹. Pe baza acestor date, Bivalirudin ar trebui considerat în IMA-STEMI, mai ales la pacienții cu risc crescut de sângerare^{197,211,212}. Bivalirudin este recomandat pentru pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină.

Terapia anticoagulantă post procedurală de rutină, nu este indicată după ICP primară, cu excepția existenței unei indicații separate fie pentru doză întreagă de anticoagulant [datorită, de exemplu, fibrilației atriale (FA), valvelor mecanice, sau tromb al VS) sau a dozelor profilactice pentru prevenția trombembolismului venos la pacienții care necesită imobilizare prelungită la pat.

5.2.2.3 Terapii pentru reducerea dimensiunii infarctului și a obstrucției microvasculare

Dimensiunile finale ale infarctului și obstrucția microvasculară (OMV) sunt predictorii majori independenți ai mortalității pe termen lung și ai insuficienței cardiace la supraviețuitorii STEMI^{216,217}.

Obstrucția microvasculară este definită ca perfuzia inadecvată a miocardului după deschiderea mecanică cu succes a arterei coronare implicate în zona de infarct și este cauzată de câțiva factori²¹⁸. OMV este diagnosticată imediat după ICP când fluxul angiografic post procedural TIMI este <3, sau în cazul în care fluxul TIMI este de 3 când gradul de blush miocardic este 0 sau I, sau când rezoluția modificării ST în intervalul de 60-90 minute este <70%. Alte tehnici non-invasive pentru diagnosticul OMV sunt captarea întârziată de gadolinium (metoda de elecție pentru cuantificarea și identificarea OMV), ecocardiografia de contrast, to-

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Terapie antiplachetară		
Un inhibitor P2Y12 puternic (prasugrel sau ticagrelor), sau clopidogrel dacă acestea nu sunt disponibile sau sunt contraindicate, este recomandat înainte (sau cel mai târziu la momentul) ICP și menținut peste 12 luni, cu excepția cazurilor în care este contraindicat- sau în cazul unui risc major de sângerare ^{186,187} .	I	A
Aspirina (orală sau i.v. dacă pacientul nu poate înghiți) este recomandată cât mai repede posibil la toți pacienții fără contraindicație ^{213,214} .	I	B
Inhibitorii de GP IIb/IIIa ar trebui luați în considerare ca terapie de salvare dacă sunt dovezi de absență a refluxului sau de complicații trombotice.	IIa	C
Cangrelor poate fi considerat la pacienții care nu au primit inhibitor de receptor P2Y12 ¹⁹²⁻¹⁹⁴ .	IIb	A
Terapia anticoagulantă		
Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților în asociere cu terapia antitrombotică în timpul ICP primare.	I	C
Se recomandă utilizarea de rutină a HNF.	I	C
La pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină, bivalirudin este recomandat ca agent de anticoagulare în timpul ICP.	I	C
Utilizarea de rutină a enoxaparinei i.v. trebuie luată în considerare ²⁰⁰⁻²⁰² .	IIa	A
Utilizarea de rutină a bivalirudin trebuie luată în considerare ^{209,215} .	IIa	A
Fondaparinux nu este recomandat pentru ICP primară ¹⁹⁹ .	III	B

Dozele terapilor antiplachetare și anticoagulante parenterale în ICP primară	
Terapii antitrombotice	
Aspirina	Doza de încărcare de 150-300mg oral sau 75-250 mg i.v. dacă ingestia nu este posibilă, urmată de o doză de menținere de 75-100 mg/zi
Clopidogrel	Doza de încărcare orală de 600 mg, urmată de doză de menținere de 75 mg/zi
Prasugrel	Doză de încărcare de 60mg oral, urmată de o doză de menținere de 10mg/zi. La pacienții cu greutatea corporală <60kg, o doză de menținere de 5 mg/zi este recomandată. Prasugrelul este contraindicat la pacienții cu accident vascular în antecedente. La pacienții ≥75 de ani, prasugrelul nu se recomandă de rutină, dar o doză de 5mg/zi trebuie folosită dacă tratamentul este considerat necesar.
Ticagrelor	Doza de încărcare de 180 mg oral, urmată de o doză de menținere de 90 mg b.i.d.
Abciximab	Bolus de 0.25mg/kg i.v. și apoi infuzie de 0,125 ug/kg/minut (max. 10 ug/min) pentru 12 ore
Eptifibatide	Bolus dublu de 180ug/kg i.v. (date la interval de 10 minute) urmat de o infuzie de 2,0 ug/kg/min pentru 18 ore.
Tirofiban	25 ug/kg în decurs de 3 minute, i.v. urmat de o infuzie de menținere de 0,15 ug/kg/min cu o durată de până la 18 ore
Terapii parenterale anticoagulante	
HNF	70-100 UI/kg i.v. bolus, când nu este în plan nici un inhibitor de GP IIb/IIIa și 50-70 UI/kg în bolus cu inhibitori de GP IIb/IIIa
Enoxaparin	0,5 mg/kg în bolus i.v
Bivalirudin	0,75 mg/kg i.v. în bolus urmat de infuzie i.v. de 1,75 mg/kg/oră pentru până la 4 ore după procedură
Dozele de antiplachetare și terapii anticoagulante la pacienții care nu beneficiază de terapie de reperfuție	
Terapii antiplachetare	
Aspirina	Doza de încărcare de 15-300 mg oral, urmată de o doză de menținere de 75-100 mg/zi
Clopidogrel	Doza de încărcare de 300 mg oral, urmată de o doză de menținere de 75 mg/zi oral
Terapii anticoagulante parenterale	
HNF	Aceleași doze ca și la terapia fibrinolică (vezi tabelul 7)
Enoxaparin	Aceleași doze ca și la terapia fibrinolică (vezi tabelul 7)
Fondaparinux	Aceleași doze ca și la terapia fibrinolică (vezi tabelul 7)
b.i.d. = de două ori pe zi; GP = glicoproteină; i.v. = intravenos; UI = unități internaționale; ICP = intervenție coronariană percutanată; HNF = heparină nefracționată.	

mografia computerizată cu emisie unică de foton și tomografia cu emisie de pozitroni²¹⁸. Strategii diferite, precum post-condiționarea coronariană, condiționarea ischemică la distanță, metoprolol i.v. timpuriu, inhibitorii de GP IIb/IIIa, droguri care au drept țintă integritatea mitocondrială sau căile oxidului nitric, adenzina, modulatorii de glucoză, hipotermia și alții s-au arătat a fi benefice în studii preclinice sau în studii clinice mici^{217,219}, dar încă nicio terapie care are în vizor reducerea ischemiei/leziunii de reperfuție (dimensiunea IM) nu este clar asociată cu prognosticuri clinice îmbunătățite.

Reducerea ischemiei/leziunii de reperfuție și a OMV în particular rămâne o necesitate pentru îmbunătățirea ulterioară a funcției ventriculare pe termen lung în STEMI.

5.3 Fibrinoliza și terapia farmacoinvazivă

5.3.1 Beneficiile și indicațiile fibrinolizei

Terapia fibrinolică este o strategie de reperfuție importantă în situațiile în care ICP nu poate fi oferită în timp util și previne 30 de decese timpurii din 1000 de pacienți tratați în primele 6 ore de la debutul

simptomelor²²⁰. Cel mai mare beneficiu absolut a fost observat la pacienții cu riscul cel mai mare, inclusiv vârstnicii, și când tratamentul este efectuat la <2 h după debutul simptomelor^{138,221}. Terapia fibrinolică este recomandată în primele 12 ore de la debutul simptomelor dacă ICP primară nu poate fi efectuată în primele 120 de minute de la diagnosticul de STEMI, (vezi figura 3) și dacă nu există contraindicații. Cu cât vine mai târziu pacientul (mai ales după 3 ore de la debutul simptomelor)^{98,120,121} cu atât mai mult trebuie luat în considerare transferul pentru ICP primară (în contrast cu administrarea terapiei fibrinolice) deoarece eficacitatea și beneficiul clinic al fibrinolizei scad, în contextul unui timp prelungit de la debutul simptomelor¹²⁰.

În prezența contraindicațiilor pentru tratamentul fibrinolic, este important de cântărit efectul potențial salvator de viață al fibrinolizei contra efectelor secundare potențial amenințătoare de viață, luând în considerare ICP primară.

Dozele de agenți fibrinolitici și co-terapii antitrombotice sunt listate în tabelul 7.

5.3.2 Fibrinoliza din pre-spital

Într-o metaanaliză a șase studii randomizate (n = 6434), fibrinoliza din prespital a redus mortalitatea timpurie cu 17% în comparație cu fibrinoliza din spital¹²³, în particular când este administrată în primele 2 ore de la debutul simptomelor¹³⁸. Acestea și alte date recente susțin inițierea în pre-spital a tratamentului fibrinolitic când o strategie de reperfuzie este indicată^{97,99,100,237}. Studiul STREAM a demonstrat că fibrinoliza din pre-spital urmată de o strategie de ICP a fost

asociată cu un prognostic similar cu cel al transferului la un centru de ICP al pacienților cu STEMI în 3 ore de la debutul simptomelor care nu au putut fi supuși unei ICP în interval de 1 oră de la PCM^{121,238}.

Dacă personalul medical și paramedical instruit este capabil să analizeze ECG la locul solicitării sau să-l transmită la spital pentru interpretare, se recomandă inițierea terapiei fibrinolitice în pre spital. Scopul este de a începe terapia fibrinolitică în primele 10 minute de la diagnosticul STEMI.

Tabel 7. Dozele agenților fibrinolitici și co terapiilor antitrombotice

Drog	Tratament inițial	Contraindicații specifice
Doze pentru terapia antifibrinolitică		
Streptokinaza	1.5 milioane de unități în decurs de 30-60 minute	Tratamente anterioare cu streptochinază sau antistreplază
Alteplaza (tPA)	15 mg bolus i.v 0.75 mg/kg în decurs de 30 min (până la 50mg) apoi 0.5 mg/kg i.v în decurs de 60 min (până la 35 mg)	
Reteplaza (rPA)	10 unități +10 unități bolus i.v administrate la 30 minute distanță	
Tenecteplaza	Bolus unic i.v 30 mg (6000 UI) dacă <60kg 35 mg (7000 UI) dacă 60-70 kg 40 mg (8000 UI) dacă între 70 dar <80 kg 45 mg (9000 UI) dacă între 80 dar <90 kg 50 mg (10000 UI) dacă >90 kg Este recomandat să se reducă doza la jumătate la pacienții >75 de ani	
Dozele de antiplachetare- Co terapii		
Aspirină	Doza de inițiere de 150-300 mg oral (sau 75-250 mg) i.v dacă ingestia orală nu este posibilă) urmată de o doză de menținere de 75-100 mg/zi	
Clopidogrel	Doza de încărcare 300 mg oral, urmată de o doză de menținere de 75 mg/zi La pacienții >75 ani doza de încărcare este de 75 mg, urmată de o doză de menținere de 75mg/zi	
Doze de anticoagulante- co terapii		
Enoxaparin	La pacienții <75 de ani 30 mg i.v bolus urmat 15 min mai târziu de 1 mg/kg s.c la fiecare 2 ore până la revascularizare sau externare, pentru un maxim de 8 zile. Primele 2 doze s.c nu trebuie să depășească 100 mg/injecție. La pacienții >75 de ani Nu se dă bolus i.v, se începe cu o primă doză s.c de 0.75 mg/kg cu un maxim de 75 mg/ injecție pentru primele două injecții s.c. La pacienții cu RFG e <30 ml/min/1,73 m ² , indiferent de vârstă, dozele s.c sunt administrate o dată la 24 ore	
HNF	60 UI/kg în bolus cu un maxim de 4000UI urmat de o infuzie i.v de 12 UI/kg cu un maxim de 1000 UI/oră de 24-48 de ore. Valoarea țintă a aPTT: 50-70s sau 1.5-2.0 mai mare decât valoarea control, monitorizată la 3, 6, 12,24 ore.	
Fondaparinux (doar cu streptochinază)	2.5 mg bolus i.v urmat de o doză s.c de 2.5 mg o dată pe zi, până la 8 zile sau la externare.	
APTT = timpul parțial de tromboplastină activată; eGFR = rata estimată de filtrare glomerulară; i.v. = intravenos; UI = unități internaționale; rPA = activator recombinant de plasminogen.		

5.3.3 Intervențiile coronariene percutanate și angiografia după fibrinoliză (strategia farmacoinvazivă)

După inițierea terapiei litice, se recomandă transferul pacienților la un centru cu posibilitate de ICP (figura 3).

În cazurile de fibrinoliză eșuată sau dacă sunt dovezi de reocluzie sau reinfarctizare cu reaparitia supradenivelării segmentului ST, se indică angiografie și ICP de salvare¹²⁴. În acest scenariu re-administrarea fibrinolizei nu s-a dovedit a fi benefică și trebuie descurajată¹²⁴. Chiar dacă este probabil ca fibrinoliza să fie cu succes (rezoluția elevării segmentului ST >50% la 60-90 min; aritmie de reperfuzie tipică, și dispariția durerii toracice), se recomandă o strategie de angiografie timpurie de rutină în absența contraindicațiilor.

Mai multe studii randomizate^{128,234,239,240} și meta-analize^{129,130} au arătat că angiografia precoce de rutină cu ICP consecutivă (dacă e necesară) după fibrinoliză, a redus ratele de reinfarctizare și ischemie recurentă în comparație cu o strategie de „așteptare supravegheată” în care angiografia și revascularizarea au fost indicate doar la pacienții cu ischemie severă spontană sau indusă sau cu disfuncție de VS, sau la cei cu test pozitiv de ischemie în ambulatoriu.

Beneficiile ICP de rutină precoce după fibrinoliză au fost observate în absența unui risc crescut de evenimente adverse (accident vascular sau sângerare masivă) în subgrupurile de pacienți²⁴¹. Așadar, angiografia precoce cu ICP consecutivă, dacă este indicată, este de asemenea recomandată ca intervenție standard după fibrinoliză reușită. (vezi Figura 3).

O problemă crucială este perioada optimă de întârziere între tromboliza reușită și ICP; în diverse studii a existat o mare varietate a perioadelor de întârziere, de la o medie de 1,3 ore în studiul Combinarea Angioplastiei și Intervențiilor farmacologice versus Trombolitice în Infarctul Miocardic Acut (*Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolitics Alone in Acute Myocardial Infarction* (CAPITAL AMI) (1240) la 17 ore în studiile Grupul de Analiză al Cardiopatiei Ischemice Acute - Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquemica Aguda (GRACIA)-(1234) și STREAM²¹. Într-o analiză comună la nivel de pacient a șase studii randomizate, angiografia foarte timpurie (<2 h) după fibrinoliză nu a fost asociată cu un risc crescut de deces la 30 de zile/reinfarctizare sau de hemoragie majoră intraspitalicească, și un timp mai redus de la debutul simptomelor până la angiografie (<4 h) a fost asociat cu rate reduse ale decesului la

30 de zile până la un an/ reinfarctizare și a recurenței ischemiei la 30 de zile¹²⁵.

Pe baza acestei analize precum și a studiilor care au avut o întârziere medie între tromboliză și angiografie de 2–17 ore^{121,126-128} este recomandată o fereastră de timp între 2–24 ore după o tromboliză reușită.

5.3.4 Comparația agenților fibrinolitici

Pentru fibrinoliză este de preferat un agent de fibrină specific. (224) Un bolus de activator tisular de plasminogen- tenecteplază ajustat la greutatea pacientului (TNK-tPA) este echivalent cu un tPA accelerat pentru reducerea mortalității la 30 de zile, dar este mai sigur în prevenția sângerărilor non cerebrale și a transfuziilor sanguine și este mai ușor de utilizat în condițiile de pre spital²²³.

5.3.5 Terapii antiplachetare și anticoagulante adjuvante

Un studiu mai vechi a demonstrat că beneficiile aspirinei și ale fibrinoliticele (ex streptokinaza) sunt aditive²¹³. Prima doză de aspirină trebuie mestecată sau administrată i.v. și urmată de doză redusă (75-100 mg) administrată oral, zilnic.

Clopidogrelul adăugat aspirinei reduce riscul evenimentelor cardiovasculare și mortalitatea totală la pacienții tratați prin fibrinoliză^{225,226} și ar trebui adăugat aspirinei ca adjuvant la terapia litică.

Prasugrelul și Ticagrelorul nu au fost studiați ca medicație adjuvantă pentru fibrinoliză. Nu este nici o dovadă că administrarea de inhibitori de GP IIb/IIIa îmbunătățesc perfuzia miocardică sau prognosticul pacienților tratați prin fibrinoliză, dar riscul de sângerare poate crește²⁴².

Anticoagularea parenterală ar trebui de preferință administrată înainte de efectuarea revascularizării, altfel ar trebui să fie administrată pentru cel puțin 48 de ore, sau pentru durata spitalizării, până la 8 zile. În ciuda unui risc crescut de hemoragie majoră, beneficiul clinic net a favorizat tenecteplase în combinație cu enoxaparina vs. heparină nefracționată în studiul Evaluarea Siguranței și Eficacității a unui nou trombolitic 3 (*ASessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3* (ASSENT 3) (n = 6095)²²⁷. În studiul de mari dimensiuni Enoxaparina și Tromboliza de reperfuzie pentru Tratamentul Infarctului Miocardic Acut - Tromboliza în infarctul miocardic acut (25) (EXTRACT-TIMI 25) (n = 20.506), o doză redusă de enoxaparina a fost administrată la pacienții de 75 de ani și la cei cu funcție renală afectată (clearance-ul estimat de creatinină <30 mL/min). Enoxaparina a fost asociată cu o reducere a riscului de deces și reinfarct la 30 de zile

în comparație cu HNF dozată în funcție de greutatea corporală, dar cu prețul unei creșteri semnificative a complicațiilor hemoragice non-cerebrale.

Beneficiul clinic net (ex. absența decesului, infarct non-fatal și hemoragia intracraniană) a favorizat enoxaparina^{229,230}. În final, enoxaparina s-a arătat a fi superioară placebo-ului sau HNF în studiul de mare amploare OASIS-6, în prevenția decesului și a reinfarctizării^{199,233}, mai ales la pacienții care au primit streptokinază.

Într-un studiu de mare amploare cu streptokinază²⁴³ au fost observate semnificativ mai puține reinfarctizări când s-a administrat bivalirudină pentru 48 de ore în comparație cu HNF, cu toate că prețul a fost o creștere modestă și ne semnificativă a hemoragiilor non-cerebrale. Bivalirudina nu a fost studiată cu agenți specifici ai fibrinei. Așadar, nu există nici o dovadă care să susțină inhibitorii direcți ai trombinei ca adjuvanți ai fibrinolizei.

Adminstrarea de tenecteplaze i.v. ajustată la greutatea pacientului, aspirină și clopidogrel oral și enoxaparina i.v. urmată de administrare s.c. până la momentul ICP (revascularizare) constituie regimul antitrombotic

cel mai mult studiat ca parte a strategiei farmacoinvasive^{121,126,128,242,244}.

5.3.6 Pericolele fibrinolizei

Terapia fibrinolică este asociată cu un exces mic, dar semnificativ de accidente vasculare, cel mai adesea atribuibil hemoragiei cerebrale, cu un pericol mai crescut în prima zi după tratament²²⁰. Vârsta înaintată, greutatea scăzută, genul feminin, boală cerebrovasculară în antecedente și hipertensiunea arterială sistolică și diastolică la internare sunt predictorii semnificativi pentru hemoragia intracraniană²⁴⁵. În studiile cele mai recente, sângerarea intracraniană a apărut în 0,9-1,0% din totalul populației studiate^{121,223,246}. În studiul STREAM numărul mai mare de hemoragii intracraniene la pacienții de peste 75 de ani, a fost redus după amendamentul adus protocolului de a reduce doza de Tenecteplază cu 50%. Date din mai multe studii sugerează că sângerările non-cerebrale, în majoritatea lor, au apărut la 4-13% din pacienții tratați^{121,223,224,246}. Administrarea Streptokinazei poate fi asociată cu hipotensiune, dar reacțiile alergice severe sunt rare. Re-administrarea de Streptokinază trebuie

Terapia fibrinolică		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Când fibrinoliza este strategia de reperfuție, se recomandă inițierea tratamentului cât mai repede posibil după diagnosticarea IMA-ST, de preferat în pre spital ^{96,98,123,222} .	I	A
Un agent specific pentru fibrină (i.e. tenecteplază, alteplază, sau reteplază) este recomandat ^{223,224} .	I	B
La pacienții >75 de ani trebuie avută în vedere înjumătățirea dozei de tenecteplază ¹²¹ .	IIa	B
Co terapia anti agregante- fibrinoliză		
Este indicată aspirina oral sau i.v. ²¹³	I	B
Clopidogrelul este indicat adițional aspirinei ^{225,226} .	I	A
TAPD (în forma aspirină plus un inhibitor P2Y12 ^c) este indicată până la un an la pacienții care sunt supuși fibrinolizei și ICP consecutiv.	I	C
Co-terapia anticoagulate – fibrinoliză		
Anticoagularea este recomandată la pacienții tratați cu litice până la revascularizare (dacă se efectuează) sau pentru durata spitalizării, până la 8 zile ^{199,224,227-233} . Anticoagulantul poate fi:	I	A
Enoxaparin i.v. urmat de administrare s.c. (preferată față de HNF) ²²⁷⁻²³² .	I	A
HNF bolus i.v. administrată în funcție de greutate urmată de infuzie continuă ²²⁴ .	I	B
La pacienții tratați cu streptochinază: fondaparina bolus i.v. urmat de o doză s.c. peste 24 ore ^{199,233} .	IIa	B
Transferul după fibrinoliză		
Se indică transferul al un centru cu capacitate de ICP după fibrinoliză, pentru toți pacienții imediat după fibrinoliză ^{121,124,126-130,234} .	I	A
Intervenții următoare fibrinolizei		
Este recomandată angiografia de urgență și ICP dacă sunt indicate, la pacienții cu insuficiență cardiacă/ șoc cardiogenic ^{124,235} .	I	A
ICP de salvare este indicată imediat după eșecul fibrinolizei (<50% rezoluție a segmentului ST în 60-90 min) sau în orice moment în cazul instabilității hemodinamice sau electrice, sau a agravării ischemiei ^{121,124,236} .	I	A
Angiografia și ICP al ACI, dacă se indică, sunt recomandate între 2 și 24 de ore după o fibrinoliză de succes ^{125-128,234} .	I	A
Angiografia de urgență și ICP sunt indicate (la nevoie) în cazul prezenței ischemiei recurente sau a dovezilor de reocluzie după o fibrinoliză inițial reușită ¹²⁴ .	I	B
TAPD = terapie antiplachetară duală; ACI = artera cauzatoare de infarct; i.v. = intravenos; ICP = intervenție coronariană percutanată; TAs = tensiunea arterială sistolică; s.c. = subcutanat;		
STEMI= infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; HNF = heparină nefracționată.		
^a Clasa de recomandare;		
^b Nivel de evidență;		
^c Clopidogrelul este inhibitorul P2Y12 de elecție ca și co adjuvant și post fibrinoliză, dar la 48 de ore după fibrinoliză, trebuie luat în considerare schimbul pe prasugrel/ ticagrelor la pacienții care au fost supuși ICP.		

evitată deoarece anticorpii îi pot afecta activitatea și din cauza riscului reacțiilor alergice.

5.3.7 Contraindicațiile terapiei fibrinolitice

Resuscitarea scurtă, de succes nu contraindică terapia fibrinolitică. La pacienții cu stop cardiac refractar, terapia litică nu este eficientă, crește riscul de sângerare, astfel că nu este recomandată. Resuscitarea prelungită, traumatică dar cu succes crește riscul de sângerare și este o contraindicație relativă pentru terapia fibrinolitică²⁴⁷. Tabelul 8 enumeră contraindicațiile relative și absolute pentru terapia fibrinolitică.

5.4 Intervenție de bypass aorto-coronarian

Intervenția de By pass coronarian cu grefă (IBCG) trebuie considerată la pacienții cu artera coronară infarctată responsabilă de zona de infarct permeabilă dar cu anatomie nepotrivită pentru ICP și existența unei porțiuni mare de miocard în pericol sau cu șoc cardiogenic²⁴⁸. La pacienții cu complicații mecanice determinate de IM care necesită revascularizare coronariană, IBCG este recomandată la momentul intervenției. La pacienții cu STEMI la care ICP a eșuat sau ocluzia coronariană este fără succes la ICP, revascularizarea miocardică a arterei emergente este efectuată doar uneori deoarece beneficiile revascularizării chirurgicale în această situație sunt incerte.

Cum perioada de timp până la momentul reperfuziei este lungă, probabilitatea ca salvarea miocardului să afecteze prognosticul este redusă și riscurile chirurgicale sunt ridicate.

În absența datelor randomizate, timing-ul optim pentru IBCG non-emergent la pacienții cu IM stabilizat ar trebui determinat individual.

O evaluare a datelor de externare din California a comparat pacienții care au suferit IBCG post IM timpuriu (<3 zile, n=4.676) versus întârziat (3 zile, n = 4800)²⁴⁹. Pacienții care au suferit IBCG timpuriu au avut o rată a mortalității mai mare (mortalitate neajustată 5,6% vs. 3,8%; OR ajustată conform predispoziției 1,40, 95% IC 1,12-1,74; P < 0,001), cu cea mai mare mortalitate observată la pacienții la care intervenția chirurgicală a fost efectuată în ziua IM (8,2%). Cu toate acestea, nicio diferență nu s-a făcut între STEMI și NSTEMI, și pacienții cu risc crescut care au avut o predilecție pentru a fi tratați mai rapid. Pacienții cu deteriorare hemodinamică sau care sunt la risc crescut pentru evenimente ischemice recurente (ex. pacienții cu zone extinse de miocard în pericol din cauza stenozelor coronariene sau a ischemiei recurente) ar trebui operați cât mai repede posibil fără a aștepta recuperarea completă a funcției trombocitare după discontinuarea terapiei antiplachetare duale. Pentru toți ceilalți pacienți o perioadă de așteptare de 3-7 zile poate fi cel mai bun compromis (cel puțin 3 zile după întreruperea Ticagrelor (187,250) 5 zile pentru Clopidogrel și 7 zile Prasugrel)⁷, în timp ce tratamentul cu Aspirină este recomandat a fi continuat²⁵¹. Prima administrare de Aspirină post by-pass aorto-coronarian se recomandă a fi la 6-24 re după chirurgie în absența evenimentelor hemoragice active^{252,253}.

Tabel 8. Contraindicațiile terapiei fibrinolitice

Absolute
Hemoragie intracraniană în antecedente sau accident vascular de cauză necunoscută în orice moment
Accident vascular ischemic în ultimele 6 luni
Leziuni ale sistemului nervos central sau neoplasme sau malformații arteriovenoase
Traumă majoră recentă/chirurgie/leziuni craniene (în luna anterioară)
Sângerare gastrointestinală în ultima lună
Disfuncții ale procesului de sângerare (excluzând menstruația)
Disecția de aortă
Puncții necompresibile în ultimele 24 de ore (ex. biopsie hepatică, puncție lombară)
Relative
Atac vascular tranzitor în ultimele 6 luni
Terapie anticoagulantă orală
Sarcină sau în prima săptămână post partum
Hipertensiune refractară (TAS >180 mmHg și/sau TAD >110 mmHg)
Afecțiune hepatică avansată
Endocardită infecțioasă
Ulcer peptic activ
Resuscitare prelungită traumatică

6. MANAGEMENTUL ÎN TIMPUL SPITALIZĂRII ȘI LA EXTERNARE

6.1 Unitatea de îngrijire pentru coronarieni/ terapia intensivă cardiacă

După reperfuzie, se recomandă internarea pacienților cu STEMI într-o unitate de îngrijire pentru coronarieni/ TIC unde pot fi oferite monitorizare continuă și îngrijiri specializate.

Personalul trebuie să fie minuțios instruit cu managementul SCA, aritmiilor, insuficienței cardiace, suportului circulator mecanic, monitorizarea hemodinamică invazivă și non-invazivă (presiuni arteriale sistemice și ale arterei pulmonare) monitorizarea respiratorie, ventilație mecanică și managementul hipotermiei controlate. Unitatea ar trebui să fie capabilă să managerizeze pacienții cu afecțiuni renale și pulmonare severe. Organizarea, structura și criteriile unei unități de îngrijire pentru coronarieni/ TIC sunt descrise într-un articol al Societății Europene de Cardiologie - Asociația pentru Îngrijiri Cardiovasculare Acute (*ESC-Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*)²⁵⁴.

6.2 Monitorizarea

Se recomandă monitorizarea ECG pentru cel puțin 24 de ore după debutul simptomelor pentru identificarea și prezența aritmiilor și a modificărilor segmentului ST la toți pacienții cu STEMI. O monitorizare mai îndelungată trebuie considerată la pacienții cu risc intermediar- crescut de aritmii cardiace (acei pacienți cu mai mult de unul din criteriile următoare: instabilitate hemodinamică, prezența aritmiilor majore, FEVS <40%, reperfuzie eșuată, stenoze coronariene critice adiționale ale vaselor principale, complicații ale ICP). O monitorizare continuă pentru aritmii depinde de riscurile estimate. Când un pacient părăsește unitatea de îngrijire pentru coronarieni/ TIC sau echivalentul lor, monitorizarea poate fi continuată prin telemetrie. Este recomandat ca personalul medical echipat și instruit adecvat să realizeze managementul aritmiilor amenințătoare de viață și stopului cardiac și să însoțească pacienții care sunt transferați între facilități în perioada de fereastră terapeutică în care este necesară continuarea monitorizării ritmului cardiac.

6.3 Mobilizarea

Mobilizarea timpurie (ziua I) este recomandată la majoritatea pacienților și poate fi facilitată prin utilizarea abordului radial pentru ICP. Pacienții cu leziuni miocardice extinse, insuficiență cardiacă, hipotensiune sau aritmii pot inițial să fie în repaus la pat înainte de evaluarea funcției miocardice și obținerea stabilității clinice.

Prelungirea repausului la pat și limitarea activității fizice poate să fie necesară ocazional la pacienții cu infarcte extinse sau cu complicații severe în funcție de simptome și posibilități.

6.4 Durata spitalizării

Durata optimă de staționare în unitatea de îngrijire pentru coronarieni/ TIC și în spital trebuie să fie determinată individualizat, în funcție de riscul cardiac al pacienților, de comorbidități, statusul funcțional și suportul funcțional.

Generalizarea reperfuziei reușite și a cunoștințelor despre anatomia coronariană a dus la reducerea progresivă în durata șederii în spital după IMA-ST, cu reduceri semnificative ale mortalității la 30 de zile, ceea ce sugerează că o externare mai rapidă nu este asociată cu mortalitate crescută ulterioară^{255,256}. Câteva studii au arătat că pacienții cu riscuri reduse, cu ICP primară reușită și revascularizare completă pot fi externați în siguranță în ziua 2 sau 3 după ICP²⁵⁶⁻²⁶². Candiții pentru o externare timpurie după IMA-ST pot fi identificați utilizând criterii simple [ex criteriile Angioplastia primară secundară din Infarctul Miocardic Acut (PAMI-II), Indexul Zwolle din ICP primară, sau alte criterii]^{257,258}. Criteriile PAMI-II desemnează ca risc redus pacienții cu vârsta <70 de ani, cu o FEVS >45%, afectarea a unui sau a două vase, ICP reușită, și fără aritmii persistente. O internare scurtă în spital implică timp redus pentru educarea pacientului și consolidarea tratamentelor de prevenție secundară. În consecință acești pacienți au avut consultații timpurii după externare, la cardiolog, medic de familie, sau asistenta specializată desemnată și sunt rapid înrolați în programe formare de reabilitare, fie în spital sau în afara lui.

Transferul timpurii (ex. aceeași zi) la un spital local după ICP reușită este o practică de rutină. Aceasta poate fi făcută în siguranță cu monitorizare adecvată și supraveghere pentru pacienți selectați – ex. cei fără semne sau simptome consistente pentru ischemie miocardică continuă, fără aritmii, care sunt hemodinamic stabili și care nu necesită vasoactive sau suport mecanic și care nu sunt programați pentru revascularizare ulterioară²⁶³.

6.5 Subseturi particulare de pacienți

6.5.1 Pacienții anticoagulați oral

Mulți dintre pacienții cu STEMI sunt deja pe tratament anticoagulant oral sau se externează cu indicație de tratament anticoagulant oral. Adăugarea dublei te-

Probleme de logistică pentru șederea în spital		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
Este indicat ca toate spitalele care participă la îngrijirea pacienților IMA-ST sau aibă o unitate de îngrijire pentru coronarieni/TIC echipată pentru a asigura toate posibilitățile de îngrijire pentru pacienții IMA-ST inclusiv tratamentul ischemiei, insuficienței cardiace severe, aritmiilor și a comorbidităților comune.	I	C
Transferul înapoi la spitalul fără posibilitate de ICP		
Transferul în aceeași zi trebuie luat în considerare la pacienții selectați după o intervenție coronariană primară de succes (pacienți fără ischemie miocardică reziduală, aritmii sau instabilitate hemodinamică, care nu necesită suport vasoactiv sau mecanic și nu necesită o altă intervenție precoce de revascularizare ²⁶³ .	IIa	C
Monitorizare		
Este indicat ca toți pacienții IMA-ST să fie monitorizați ECG pentru minim 24 de ore	I	C
Durata șederii în unitatea de îngrijire pentru coronarieni		
Este indicat ca pacienții cu terapie de reperfuzie reușită și cu o evoluție clinică necomplicată să fie menținuți în unitatea de îngrijire pentru coronarieni sau TIC pentru minim 24 de ore de câte ori este posibil, după care pot fi mutați într-o unitate de monitorizare inferioară pentru alte 24-48 de ore.	I	C
Externarea		
Externarea precoce (între 48-72 h) trebuie considerată adecvată pentru pacienții cu risc redus dacă reabilitarea timpurie și urmărirea adecvată sunt aranjate ^{257,259-262,264,265} .	IIa	A

Logistica spitalizării		
Recomandări	Clasa^a	Level^b
Este recomandabil ca orice spital care participă la programul de STEMI să aibă în dotare un compartiment de terapie intensivă cardiologică (UTIC), capabil să asigure tratamentul ischemiei, insuficienței cardiace severe, aritmiilor și al altor comorbidități	I	C
Transferul înapoi către spitalul inițial		
După angioplastia primară reușită, transferul înapoi, în cursul aceleiași zile poate fi luat în calcul la anumiți pacienți selectați (ex: fără ischemie în derulare, fără instabilitate hemodinamică sau electrică, fără necesar de suport inotrop sau suport mecanic, fără indicație de revascularizare intervențională pe alte vase în cursul aceleiași spitalizări) ²⁶³ .	IIa	C
Monitorizarea		
Este recomandabil ca toți pacienții cu STEMI să fie monitorizați ECG pentru minim 24 de ore	I	C
Durata îngrijirii în UTIC		
Pentru pacienții cu reperfuzie reușită și evoluție fără complicații sunt suficiente minim 24 de ore de monitorizare în UTIC, după care pot fi mutați la un salon cu monitorizare (telemetrică) la pat pentru alte 24-48 de ore	I	C
Durata spitalizării		
Pacienții cu profil de risc scăzut c sunt candidați pentru spitalizare de scurtă durată (48-72 de ore) cu un plan de recuperare și de reevaluare la externare	IIa	A
<small>FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarct cu supradenivelare de segment ST; UTIC = unitate de terapie intensivă cardiologică. ^a Clasa de recomandare; ^b nivel de evidență; ^c ex: criteriile PAMI-II: vârstă <70 ani, FEVS >45%, leziuni uni sau biconarionale, PCI reușită, fără aritmie persistentă.</small>		

rapii antiagregante la tratamentul anticoagulant crește riscul de sângerare de până la 2-3 ori²⁶⁶⁻²⁶⁹.

Managementul la momentul STEMI: Având în vedere că tratamentul anticoagulant reprezintă o contraindicație pentru fibrinoliză, toți acești pacienți ar trebui să beneficieze de PCI primar, indiferent de durata apreciată până la momentul reperfuziei. Pacienții ar trebui să primească medicație anticoagulantă parenterală indiferent de momentul administrării ultimei doze de tratament anticoagulant oral. Ar trebui evitată administrarea de inhibitori de Gp IIb/III a. Pacienții ar trebui să primească aspirină în doze de încărcare, ca în cazul tuturor pacienților cu STEMI. Dintre inhibitorii de P2Y₁₂ se va opta pentru clopidogrel, în doze de încărcare (600 mg). Prasugrelul sau ticagrelorul nu sunt recomandate. Ideal, nu ar trebui oprit tratamen-

ul anticoagulant cronic pe durata spitalizării. Se recomandă protecție gastrică cu inhibitor de pompă de protoni (IPP).

Anticoagularea post STEMI: La pacienții cu indicație de tratament DAP (ex: post STEMI) indicația de tratament anticoagulant oral ar trebui atent reanalizată și menținută doar acolo unde există evidențe clare de beneficiu. Ar trebui luate în considerare atât riscul ischemic cât și riscul de sângerare. Știut fiind faptul că există o suprapunere a factorilor de risc asociați atât cu sângerarea cât și cu evenimentele ischemice, au fost create mai multe scoruri de risc, care prezic mai bine riscul de sângerare decât scorul CHA₂DS₂-VASC^{270,271}.

Pentru cei mai mulți dintre pacienți, tripla terapie (anticoagulant oral, aspirină și clopidogrel) ar trebui

recomandată pe o perioadă de 6 luni. După aceea, anticoagulantul oral și fie aspirina sau clopidogrelul, ar trebui prescrise pentru alte 6 luni. După un an, acești pacienți ar trebui să mențină tratamentul anticoagulant oral. În cazul în care riscul de sângerare este mare, durata de triplă terapie poate fi scurtată la 1 lună, urmată de dublă terapie (anticoagulant oral și aspirină sau clopidogrel) până la un an de la STEMI. Intensitatea tratamentului anticoagulant ar trebui atent monitorizată, cu o țintă a INR-ului către limita de jos a intervalului terapeutic. În cazul tratamentului cu anticoagulante orale noi (non-antivitamină K), ar trebui utilizată cea mai mică doză testată, cu dovezi de eficiență în prevenția accidentului vascular cerebral embolic. Nu se recomandă scăderea dozelor de anticoagulant sub cea mai mică doză aprobată. Recent, studiul PIONEER AF-PCI, a randomizat 2124 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară la care s-a făcut angioplastie cu implantare de stent (dintre care 12% cu STEMI). În acest studiu pacienții au primit rivaroxaban (15 mg) și clopidogrel pentru 12 luni, respectiv rivaroxaban doze de 2,5 mg x2/zi și tratament DAP, pentru 1, 6 sau 12 luni sau tratament standard cu antivitamină K și DAP pentru 1, 6 sau 12 luni. Endpoint-ul primar (sângerare importantă clasificată TIMI) a fost mai mic în cazul pacienților care au primit tratament cu rivaroxaban. Nu au fost diferențe între cele trei grupuri în ceea ce privește sângerările majore sau necesarul de transfuzii. Cu toate acestea, acest studiu nu a avut putere statistică pentru evenimente ischemice (AVC, tromboză în stent) la grupurile de pacienți studiate. De aceea, nu există teste comparative de performanță între cele trei regimuri de anticoagulare la pacienții cu risc crescut embolic sau de tromboză acută în stent.

6.5.2 Pacienții vârstnici

O dată cu îmbătrânirea populației, este de așteptat ca o proporție și mai mare de vârstnici să se numere printre pacienții care se prezintă cu STEMI. Această categorie de pacienți prezintă simptome atipice, motiv pentru care diagnosticul de STEMI poate fi ratat sau întârziat. Mai mult, vârstnicii au mai frecvent comorbidități și primesc mai rar terapie de reperfuție^{273,274}. Vârstnicii sunt de asemenea mai predispuși să sângereze, pentru că riscul de sângerare crește cu vârsta, funcția renală tinde să se degradeze și prevalența comorbidităților este mai mare. Studiile observaționale au constatat supradozarea frecventă a anticoagulantelor la vârstnici²⁷⁵. Aceștia au de asemenea risc mai înalt de complicații mecanice.

Este esențial ca în cazul vârstnicilor care se prezintă pentru simptome atipice să existe un indice înalt de suspiciune privind diagnosticul de infarct miocardic. Aceștia ar trebui tratați conform recomandărilor, utilizând strategii de reducere a riscului de sângerare: doze adecvate de anticoagulante, adaptate funcției renale și ținând cont de prezența comorbidităților, utilizând abord radial, acolo unde este posibil. Nu există limită superioară de vârstă pentru administrarea terapiei de reperfuție, mai ales în ceea ce privește angioplastia primară²⁷⁶.

6.5.3 Disfuncția renală

30-40% dintre pacienții cu sindrom coronarian acut prezintă disfuncție renală (rata de filtrare glomerulară RFG <30 ml/min/1,73 m²). Disfuncția renală este asociată cu prognostic mai prost și cu risc crescut de complicații peri infarct miocardic²⁷⁷. Diagnosticul poate fi întârziat la acest set de pacienți datorită simptomatologiei înșelătoare la prezentare (modificări subtile ECG, durere toracică inconstant prezentă). Deși decizia de reperfuție se ia înaintea evaluării funcției renale, este important ca funcția renală să fie evaluată pe cât de repede în cursul spitalizării. Tipul și nivelul de anticoagulare, precum și cantitatea de substanță de contrast administrată ar trebui să fie adaptate funcției renale²⁷⁷. Adesea la pacienții cu sindrom coronarian acut care asociază boală renală cronică, anticoagulantele sunt supradozate, ceea ce crește riscul de sângerare²⁷⁵. De aceea, la pacienții cu istoric de boală cronică de rinichi sau la care probabilitate de disfuncție renală este înaltă, se recomandă întreruperea sau reducerea dozelor de anticoagulant. Prevenția nefropatiei induse de contrast se face prin hidratare eficientă periprocedurală, reducerea dozelor de substanță de contrast administrate (preferabil agenți cu osmolaritate redusă).

6.5.4 Pacienții care nu au primit terapie de reperfuție

Pacienții care nu au beneficiat de terapie de reperfuție în primele 12 ore din varii motive (ex: prezentare tardivă), ar trebui evaluați pentru criterii de instabilitate clinică, electrică sau hemodinamică. Angioplastia primară este indicată oricând există simptome sugesive pentru ischemie miocardică în derulare, insuficiență cardiacă sau instabilitate hemodinamică ori electrică (aritmii maligne)¹⁴¹. PCI ar trebui considerată și la pacienții stabili prezentați în intervalul 12-48 de ore de la debutul simptomatologiei^{133,142}. Dincolo de acest interval, se va opta fie pentru coronarografie electivă, fie pentru un test neinvaziv pentru ischemie/viabili-

tate, care va decide oportunitatea abordării invazive. Cu toate acestea dincolo de primele 48 de ore, nu se recomandă PCI de rutină pe vasele complet ocluzionate (vezi fig 4)^{135,137}.

Ecocardiografia, cu evaluarea funcției ventriculare stângi, este recomandată la toți acești pacienți. Tratamentul medicamentos ar trebui să constea în: dublă antiagregare plachetară. Anticoagulant și tratament de prevenție secundară. Pacienții la care se face în cele din urmă angioplastie primară ar trebui să primească de preferință ticagrelor sau prasugrel^{86,187}, pe când cei tratați conservator au indicație de tratament cu clopidogrel²²⁵. Anticoagulantul de elecție la cei tratați conservator este fondaparina, care ar trebui menținută până la angioplastia din cursul aceleiași spitalizări sau până la externare¹⁹⁹. Acești pacienți sunt tratați frecvent suboptimal, deși ar trebui să primească același tratament de prevenție secundară precum pacienții care beneficiază de PCI primar, în fereastra de timp optimă.

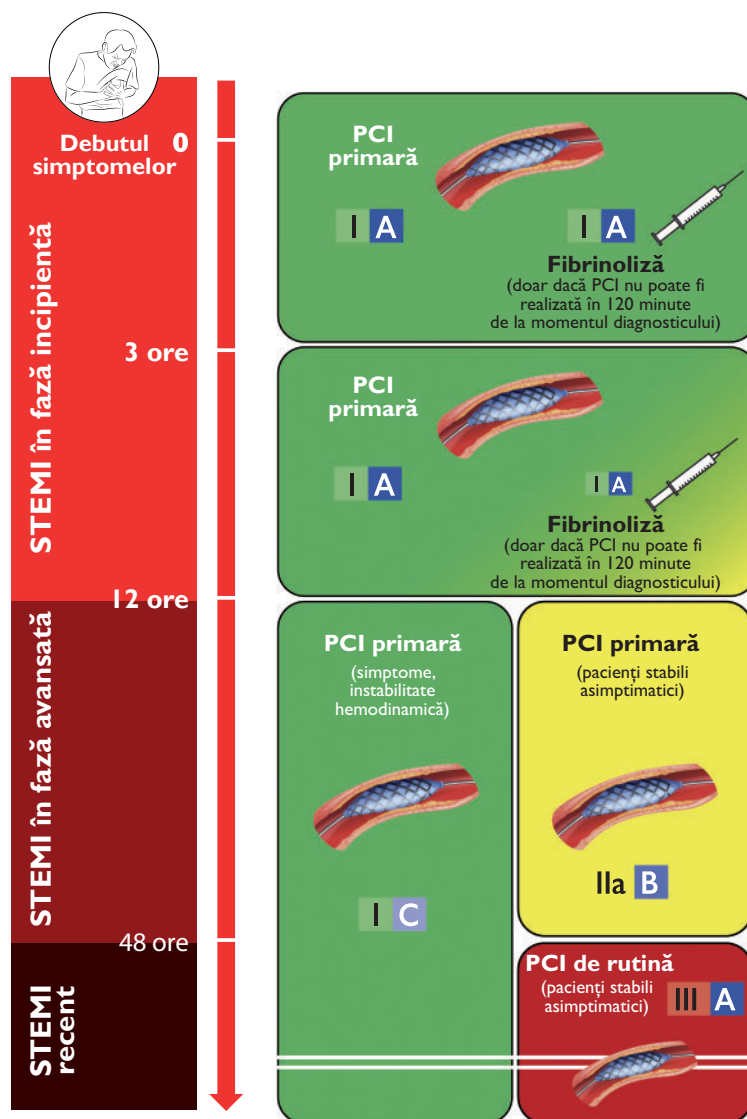
6.5.5 Pacienții cu diabet zaharat

Pacienții cu diabet zaharat prezintă mai frecvent durere toracică atipică, motiv pentru care adesea diagnosticul de STEMI este stabilit cu întârziere²⁷⁸. Acești pacienți au ateroscleroză difuză coronariană²⁷⁹. Pacienții cu diabet zaharat ar trebui să beneficieze de același tratament antitrombotic și respectiv aceeași terapie de reperfuție ca orice pacient cu STEMI, chiar dacă mortalitatea și riscul de complicații (incluzând nevoia de revascularizare la distanță) sunt mai mari la aceștia. În ceea ce privește tratamentul antiagregant, inhibitorii mai noi de P2Y12 (prasugrelul și ticagrelorul) și-au dovedit superioritatea la acest set de pacienți, cu reducerea semnificativă a riscului absolut de evenimente, comparativ cu clopidogrelul²⁸⁰. Statusul glicemic al pacienților cu STEMI, cunoscuți sau nu cu diabet sau hiperglicemie, ar trebui evaluat încă de la internare și ulterior monitorizat. Pacienții critici au risc înalt de hipoglicemie atunci când sunt supuși terapiei intensive cu insulină²⁸¹. În absența unor date robuste

Tabelul 9. Dozarea anticoagulantelor în faza acută la pacienții cu BRC

Agentul	Funcție renală normală și stadiul 1-3 BRC (e RFG ≥ 300 ml/min/1,73 m ²)	BRC stadiul 4 (15 \leq e RFG \leq m ²)	BRC stadiul 5
Aspirină	Doză de încărcare 150-300 mg, urmată de doze de 75-100 mg/zi	Nu necesită ajustare	Nu necesită ajustare
Clopidogrel	Doză de încărcare 300-600 mg, urmată de doze de 75 mg/zi	Nu necesită ajustare	Nu sunr date disponibile
Ticagrelor	Doză de încărcare 180 mg, urmată de doze de 90 mg de două ori /zi	Nu necesită ajustare	Nu este recomandat
Prasugrel	Doză de încărcare 60 mg, urmată de doze de 10 mg /zi	Nu necesită ajustare	Nu este recomandat
Enoxaparină	1 mg/kg sc de două ori pe zi, 0,75 mg/kg sc de două ori pe zi la pacienți cu vârstă ≥ 75	1 mg/kg sc /zi	Nu este recomandat
HNF	Înainte de coronarografie: Bolus 60-70 UI i.v. (max. 5000 UI) și pe injectomat (12-15 UI/kg/ora, max. 1000 UI/ora), cu APTT țintă de 1,5-2,5 ori normalul În timpul PCI: 70-100 UI/kg iv (50-70 UI/kg, în asociere cu inhibitori de GP IIb/III a)	Nu necesită ajustare	Nu necesită ajustare
Fonadaparină	2,5 mg sc /zi	Nu este recomandat la e RFG ≤ 20 ml/min/ 1,73 m ² sau la dializați	Nu este recomandat
Bivalirudină	Bolus 0,075 mg /kg i.v., pe injectomat 1,75 mg/kg/ora și dacă e RFG este între 30 și 60 ml/min/1,73 m ² , doza se va reduce la 1,4 mg/kg/oră	Nu este recomandat	Nu este recomandat
Abciximab	Bolus de 0,25 mg/kg i.v., urmat de 0,125 μ g/kg/min pe injectomat (maxim 10 μ g/ kg/min)	Se va ține cont de riscul de sângerare	Se va ține cont de riscul de sângerare
Epifibatide	Bolus de 180 μ g/kg i.v., urmat de 2 μ g/kg/min pe injectomat , maxim 18 ore. Se va reduce doza la 1 μ g/kg/min pe injectomat în caz că eRFG ≤ 50 ml/min/ 1,73 m ²	Nu este recomandat	Nu este recomandat
Tirofiban	Bolus de 25 μ g/kg i.v., urmat de 0,15 μ g/kg/min pe injectomat	Se va reduce rata pe injectomat cu 50%	Nu este recomandat

APTT = timpul parțial de tromboplastină activate; BRC = boală renală cronică; e RFG = rata estimată de filtrare glomerulară; GP= glicoproteina; UI = unități internaționale; i.v. = intravenos; sc = subcutan; HNF = heparină nefracționată.



©ESC 2017

Figura 4. Strategia de reperfuzie a arterei responsabile de infarct, funcție de durata de la debutul simptomatologiei. PCI- intervenție coronariană percutană PCI primară este prima opțiune la pacienții la care diagnosticul de infarct este stabilit în primele 3 ore de la debutul simptomatologiei. Dacă PCI nu poate fi realizată în primele 120 min de la diagnosticul de STEMI, se va opta pentru fibrinoliză. După primele 3 ore de la debutul simptomatologiei, cu cât pacientul se prezintă mai târziu, cu atât va deveni mai degrabă candidat pentru PCI primară decât pentru fibrinoliză. Pacienții cu STEMI constituit (24-48 de ore de la debut) ar trebui instrumentați de urgență și revascularizați, dacă PCI primară este fezabilă. După 48 de ore de la debut, se indică coronarografia, însă nu și PCI de rutină pe vas complet ocluzionat. Prezenta instabilității electrice sau hemodinamice ori a ischemiei în derulare, indiferent de durata de la debut, impun efectuarea PCI.

te privind controlul optimal al valorilor glicemice (nu există dovezi pentru ținte terapeutice), este recomandat controlul atent, însă nu foarte strict al glicemiei la toți pacienții cu STEMI. În faza acută a STEMI pare rezonabil tratamentul hiperglicemiei (menținerea unor valori glicemice ≤ 200 mg/dl), evitând hipoglicemia²⁸². La pacienții diabetici tratați cu metformin sau inhibitori de co-transportor-2 sodiu-lucoză (SGLT2) trebuie evaluată funcția renală (calculul e GFR).

6.6 Evaluarea riscului

6.6.1. Evaluarea clinică

Evaluarea riscului pe termen scurt ar trebui făcută precoce la toți pacienții cu STEMI, apreciind mărimea infarctului, răspunsul la terapia de reperfuzie, prezența markerilor clinici de evoluție nefavorabilă ulterioară (vârstă înaintată, tahicardie, hipotensiunea arterială, clasă Killip >I, infarct miocardic anterior, infarct miocardic vechi, funcție renală deteriorată la prezen-

tare, istoric de insuficiență cardiacă, boală arterială periferică. Au fost create mai multe scoruri de risc, aplicabile la pacienții care urmează să primească terapie de reperfuzie^{264,283}. Se recomandă utilizarea scorului de risc GRACE (Registrul Global de evenimente acute coronariene). Evaluarea riscului pe termen lung ar trebui făcută înainte de externare la toți pacienții cu STEMI, incluzând estimarea funcției sistolice ventriculare stângi, severitatea bolii coronariene, prezența leziunilor restante, ischemia reziduală, evoluție grevată de complicații în cursul spitalizării, nivelul factorilor de risc metabolici (ex: nivelul colesterolului, trigliceridelor, glicemiei, funcția renală). Nivelul LDL Chol tinde să scadă în primele zile de spitalizare, motiv pentru care ar trebui dozat în acest interval.

Pacienții fără criterii de reperfuzie reușită au risc mai mare de evenimente și de mortalitate. Acești pacienți trebuie testați pentru ischemie reziduală și, acolo unde este cazul pentru viabilitate miocardică. Riscul de evenimente scade în timp, motiv pentru care evaluarea inițială precoce devine importantă.

6.6.2 Rolul imagisticii non-invazive în stratificare riscului

Un factor de prognostic esențial este disfuncția ventriculară stângă. Funcția sistolică VS trebuie evaluată înainte de externare la toți pacienții cu STEMI. Ecocardiografia de urgență se impune la pacienții care prezintă stop cardiac, șoc cardiogen, instabilitate hemodinamică sau la cei la care se suspectează complicații mecanice. Ecocardiografia la prezentare poate ajuta la stabilirea diagnosticului de STEMI, acolo unde există incertitudini. Toți pacienții cu STEMI post PCI primar ar trebui evaluați ecocardiografic de rutină, ecocardiografia furnizând date legate de funcția VS, VD și a valvelor, identificarea precoce a complicațiilor mecanice sau a trombozei intracavitare. Acolo unde ecocardiografia este fie neconcludentă fie subopti-

mală, alternativa este rezonanța magnetică (RMN-ul) cardiacă. Pacienții cu boală coronariană multivasculară sau aceia care se prezintă târziu de la debutul simptomatologiei, pot fi testați pentru ischemie reziduală / viabilitate. Abordarea leziunilor coronariene multiple, altele decât vasul incriminat, este discutată în secțiunea 5.2.1.4. Strategia de revascularizare, pentru care nu există însă dovezi clare, pare a fi rezonabilă în cazul pacienților cu prezentare tardivă (zile) de la debutul infarctului, acolo unde există angina recurentă sau dovadă a prezenței ischemiei/ viabilității într-un teritoriu miocardic întins^{135,285,286}.

Nu există deocamdată recomandări privind momentul și modalitatea imagistică de evaluare a ischemiei reziduale/ viabilității miocardice, însă un factor decizional ar putea fi disponibilitatea/ expertiza locală a diverselor tehnici imagistice. Ecocardiografia de stres și SPECT (în varianta de stres farmacologic sau efort fizic) sunt cele mai utilizate fiind validate și accesibile. La fel de utile sunt PET-CT ul și RMN-ul. Cu toate acestea, decelarea ischemiei reziduale prin ecocardiografie este dificilă la pacienții post IM, datorită tulburărilor de cinetică preexistentă²⁸⁷. RMN-ul cardiac cu gadolinium are acuratețe înaltă în determinarea extensiei țesutului cicatriceal²⁸⁸. Cu toate acestea, RMN-ul nu este superior altor modalități imagistice în aprecierea potențialului de recuperare miocardică sau detecția viabilității miocardice²⁸⁹. Prezența disfuncției contractile într-un teritoriu miocardic viabil la RMN-ul cu gadolinium, este predictor pentru mortalitate la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă de cauză ischemică²⁹⁰.

Recent s-a dovedit că, cu cât este mai restrânsă zona de țesut cicatriceal, indiferent de prezența zonelor de perete ventricular subțire, cu atât funcția contractilă ventriculară are probabilitate mai mare de a se recupera post-revascularizare²⁹¹. PET CT este

Managementul hiperglicemiei		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă evaluarea statusului glicemic al tuturor pacienților încă de la internare; se recomandă monitorizarea valorilor glicemice la pacienții cunoscuți cu diabet zaharat și la toți acei pacienți care prezintă hiperglicemie la internare (valori de peste 11,1 mmol/l sau peste 200 mg/dl)	I	C
Funcția renală ar trebui monitorizată pentru minim 3 zile postcoronarografie/ PCI la toți pacienții în tratament cu metformin sau inhibitori de SGLT 2 ^c	I	C
Se indică tratament hipoglicemiant tuturor pacienților cu SCA cu valori glicemice ≥ 10 mmol/l (180 mg/dl); ar trebui evitată hipoglicemia (definită ca glicemie ≤ 39 mmol/l sau ≤ 70 mg/dl)	IIa	C
În fază acută, la pacienții diabetici cu multe comorbidități, cu istoric îndelungat de diabet, vârstnici sau care asociază boală cardiacă avansată, ar trebui urmărite ținte mai puțin stricte de control al valorilor glicemice.	IIa	C

SCA = sindrom coronarian acut; PCI = intervenție coronariană percutană; SGLT2 = co-transportor 2 de sodiu-glocoză.
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență;
^c Alternativ se poate opri tratamentul cu metformin pe o perioadă scurtă peri-PCI.

o tehnică imagistică de înaltă rezoluție, cu toate că utilizarea acesteia este limitată de cost și disponibilitate. Un studiu recent a arătat că pacienții la care PET CT depistează prezența unui teritoriu miocardic însemnat disfuncțional însă viabil, obțin beneficiu în urma revascularizării, prin îmbunătățirea funcției contractile regionale și globale, capacității de efort, simptomatologiei și a prognosticului pe termen lung²⁹². O metaanaliză a reușit să demonstreze de asemenea că viabilitatea se corelează cu creșterea supraviețuirii²⁹³.

Toți pacienții cu funcție sistolică ventriculară stângă $\leq 40\%$ la externare ar trebui reevaluați la 4-6 săptămâni de la revascularizare, pentru a stabili indicația de implant de defibrillator intern (ICD) pentru prevenția primară³. Mărimea infarctului (RMN, PET, SPECT), cantitatea de miocard la risc (SPECT, RMN), obstrucția microvasculară (RMN), hemoragia intramiocardică (RMN) sunt alți parametri imagistici utilizați în studii. Mărimea infarctului și obstrucția microvasculară sunt predictorii ai mortalității pe termen lung și ai apariției insuficienței cardiace la pacienții cu STEMI.

7. TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG AL INFARCTULUI MIOCARDIC CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

7.1. Modificarea stilului de viață și controlul factorilor de risc cardiovascular

Modificarea stilului de viață constă în renunțarea la fumat, controlul strict al valorilor tensionale, controlul greutății, sfaturi de nutriție, încurajarea efortului fizic. Recomandări aprofundate asupra modificării stilului de viață se găsesc și în ghidul de prevenție⁴. Adesea, implementarea tratamentului de prevenție secundară nu se poate face în timpul spitalizării din motive de timp, ceea ce face necesară colaborarea dintre cardiolog și nutriționist, medic generalist, fiziokinetoterapeut, personalul specializat în recuperare medicală. Este necesară urmărirea acestor pacienți pe termen lung, din moment ce obiceiurile de o viață sunt greu de modificat.

7.1.1 Renunțarea la fumat

Fumatul are efect protrombotic, iar renunțarea la fumat este unul dintre cele mai cost-eficiente intervenții în cadrul prevenției secundare³⁰¹. Măsuri care asigură renunțarea la fumat ar trebui să fie luate încă din cursul spitalizării, perioadă în care fumatul este interzis, și ar trebui să continue la externare^{302,303}. O metaanaliză pe 20 de studii observaționale a arătat beneficiul renunțării la fumat la pacienții cu sindrom

coronarian acut (majoritatea cu infarct miocardic), raportând scăderea mortalității cu 36% la cei care au obținut abținerea la fumat³⁰⁴.

O mare parte dintre pacienții care renunță la fumat, reiau fumatul, datorită înaltei dependențe de fumat³⁰⁵.

Intervențiile pe renunțarea la fumat constau în suport comportamental și farmacoterapie cu substituenți de nicotină (bupropionă și vareniclină)^{305,306}. O alternativă pot fi țigările electronice, existând dovezi în două studii randomizate (care au inclus 662 pacienți) în care rata de renunțare la fumat a fost mai înaltă la pacienții care au utilizat țigărele electronice cu nicotină versus placebo³⁰⁷.

7.1.2 Regimul alimentar, consumul de alcool și scăderea ponderală

Ghidurile actuale de prevenție recomandă: (i) dietă pe principiile dietei mediteraneene, cu conținut de maxim 10% grăsimi saturate din totalul de kcalorii; grăsimile saturate ar trebui înlocuite de grăsimile polinesaturate; evitarea acizilor grași trans; (ii) limitarea sării la ≤ 5 g/zi; (iii) 30-45 g fibre /zi; (iv) 200 g de fructe și legume pe zi; (v) pește de 1-2 ore/săptămână (mai ales pește marin); (vi) 30 g de nuci nesărate zilnic; (vii) consum redus de alcool (maxim 2 pahare- 20 g alcool pe zi pentru bărbați și respectiv 1 pahar de alcool pe zi pentru femei); (viii) evitarea băuturilor cu conținut înalt de zahăr⁴. Consumul moderat de alcool nu se recomandă și abstinențelor (de la băutura).

Obezitatea și supraponderalitatea (indicele de masă corporală (IMC) de peste 25 kg/m²), comparativ cu normoponderalitatea, se asociază cu creșterea mortalității de orice cauză. Grăsimea abdominală este dăunătoare în mod particular; scăderea ponderală are efecte benefice pe corecția factorilor de risc cardiovascular. În consecință, se recomandă menținerea unei greutăți adecvate sau scăderea ponderală la toți pacienții³⁰⁸, inclusiv cei cu STEMI. Cu toate acestea, nu s-a dovedit încă că scăderea ponderală per se poate influența mortalitatea.

7.1.3. Reabilitarea cardiacă

Toți pacienții cu infarct miocardic acut ar trebui să fie incluși într-un program de reabilitare cardiacă bazată pe exercițiu fizic³⁰⁹, program care va ține cont de vârstă, nivelul de activitate anterior infarctului, limitarea fizică dată de boli intercurrente.

Programul de reabilitare cardiacă ar trebui să includă antrenament fizic, modificarea factorilor de risc, educație, managementul stresului și psihoterapie³⁰⁹. Reabilitarea cardiacă bazată pe antrenament fizic este asociată cu reducerea mortalității cu 22% într-o me-

Imagistica și testele de stres la pacienții cu STEMI- indicații		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
La prezentare		
Ecocardiografia de urgență este indicată la pacienții cu șoc cardiogen sau instabili hemodinamic sau la care se suspectează complicații mecanice, evitând amânarea xcoronarografiei ²⁹⁵ .	I	C
Acolo unde diagnosticul de STEMI este incert, ecocardiografia poate fi efectuată înaintea coronarografiei ²⁹⁵ .	IIa	C
Nu se recomandă ecocardiografie de rutină, dacă aceasta întârzie coronarografia ²⁹⁵ .	III	C
Angio-CT-ul coronarian nu este recomandat	III	C
În timpul spitalizării (post-PCI primar)		
Se recomandă ecocardiografia de rutină pentru evaluarea funcției VS, VD, depistarea complicațiilor mecanice sau a trombozei intracavitare ^{296,297} .	I	B
Pacienții instabili trebuie evaluați ecocardiografic de urgență ²⁹⁵ .	I	C
Dacă ecocardiografia este suboptimală/ neconcludentă se recomandă o metodă imagistică alternativă (preferabil RMN).	IIa	C
Ecocardiografia de stres, RMN-ul, PET-CT-ul sau SPECT pot fi utilizate în evaluarea ischemie/viabilității miocardice, inclusiv la pacienții cu boală coronariană multivasculară ^{1,298-300} .	IIb	C
La externare		
Reevaluarea ecocardiografică a tuturor pacienților cu FEVS ≤40%, la 4-6 săptămâni de la revascularizare, după tratament medical optimal, pentru a stabili indicația de ICD pentru preveția primară ^{3,296} .	I	C
Dacă ecocardiografia este neconcludentă sau suboptimală, se recomandă RMN-ul pentru aprecierea funcției sistolice VS	IIa	C
<small>RMN = rezonanță magnetică nucleară; CT = computer tomograf; ICD = defibrilator intern; VS = ventricul stâng; VD=ventricul drept; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de ST; PCI= intervenție coronariană percutană; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT= computer tomograf cu emisie de fotoni. ^a clasă de recomandare; ^b nivel de evidență.</small>		

taanaliză care a urmărit pacienți cu boală cardiacă ischemică³⁰⁹.

Beneficiul reabilitării cardiace rezidă din efectele psihologice directe pe care le are antrenamentul fizic, controlul factorilor de risc cardiovasculari, efectul asupra stilului de viață și comportamental³¹⁰. În cazul pacienților cu STEMI care au fost spitalizați pe o perioadă scurtă, un beneficiu adițional îl aduce posibilitatea titrării și monitorizării medicației cu impact pe supraviețuire. În zilele noastre, reabilitarea cardiacă constă într-un program realizat în afara spitalului, pe o perioadă de 8-24 de săptămâni^{311,312}.

7.1.4. Reluarea activității

Reîntoarcerea la locul de muncă constituie unul dintre indicatorii de recuperare post infarct. Paciențele tinere se reîntorc mai rar la locul de muncă, ceea ce indică o recuperare mai proastă post infarct, comparativ cu bărbații de aceeași vârstă³¹³.

Recomandările de reluare a activității ar trebui individualizate, fiind influențate de funcția ventriculară stângă, prezența sau nu a revascularizării complete, controlul ritmului cardiac, tipul de profesie. Nu este benefic concediul prelungit de boală, motiv pentru care este încurajată activitatea fizică ușoară-medie la externare. Activitatea sexuală, ajustată la capacitatea de efort, poate fi reluată devreme.

Sunt date limitate referitoare la consilierea pacienților post IM, incluzând aici și pacienții străini repatriați, care călătoresc cu avionul. Un rol decizional îl

au circumstanțele clinice, durata zborului, nivelul de anxietate, asistența pe perioada zborului. Pacienții cu STEMI necomplicat, revascularizați complet, cu funcție sistolică ventriculară >40%, pot călători în siguranță, începând cu ziua a treia de la infarct. Pacienții cu evoluție complicată, cu insuficiență cardiacă cu FEVS <40%, ischemie reziduală sau aritmii ar trebui să-și amâne zborul până la momentul în care devin stabili³¹⁴.

7.1.5 Controlul valorilor tensionale

Hipertensiunea arterială este frecvent întâlnită la pacienții cu STEMI, ceea ce impune controlul atent al valorilor tensionale la acești pacienți. Pe lângă modificarea stilului de viață care include reducerea aportului de sare, activitate fizică constantă și scădere ponderală, este necesar și tratamentul antihipertensiv, având ca țintă terapeutică valori tensionale sistolice (TA s) <140 mm Hg. Pentru pacienții vârstnici, fragili, țintele terapeutice sunt mai puțin stricte, pe când pacienții cu risc înalt, care tolerează asocierea mai multor clase de antihipertensive, sunt propuși pentru ținte terapeutice <120 mmHg^{4,315,316}. Eficiența tratamentului antihipertensiv este influențată de aderența la tratament și la intervențiile pe stilul de viață.

7.1.6. Aderența la tratament

Non-aderența la tratament compromite atingerea țintelor terapeutice optime și se asociază cu evoluție la distanță mai proastă³¹⁷. Urmărirea precară în perioada imediat următoare externării favorizează non-aderența pe termen scurt și lung³¹⁸.

Într-o metaanaliză pe 376162 pacienți, doar 57% dintre pacienți au fost aderenți la medicația cardiovasculară la 2 ani³¹⁹.

Aderența este influențată de componenta socio-economică, de tipul de tratament, de condiția pacientului, de sistemul de sănătate și de pacient.³²⁰ Una dintre strategiile de îmbunătățire a aderenței este utilizarea de combinații fixe de medicamente, dintre cele cu impact semnificativ pe mortalitate, cu administrare într-o unică priză pe zi.^{321,322} Singurul trial care a studiat acest aspect este stidiul de fază 2 FOCUS, în care 695 pacienți au fost tratați fie cu unică pilulă care a inclus aspirină, inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) și statină vs tratamentul standard cu 3 pilule. După 9 luni de urmărire, pacienții care au primit medicație cu administrare într-o priză unică au fost mai aderenți la medicația de ordin cardiovascular. Sunt necesare studii mai mari pentru a dovedi beneficiul pe prevenția secundară.

Deși aderența la tratament este o problemă răspândită,³²⁴ atât pacienții cât și personalul medical, ar trebui să fie conștienți de aceasta și să încerce să îmbunătățească comunicarea, furnizând informațiile necesare, simplificând schema de tratament, implicând pacientul în procesul decizional, planificând vizitele de monitorizare.

7.2 Medicația antitrombotică

7.2.1 Aspirina

Aspirina este recomandată pe termen lung la toți pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST^{329,330}. Dozele mici de 75-100 mg de aspirină sunt preferate celor mai mari, în tratamentul de prevenție pe termen lung, având același efect antiischemic, însă rată mai mică de efecte adverse, după cum arată studiul CURRENT- OASIS 7³³⁰.

Modificarea stilului de viață după STEMI		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Ar trebui identificați toți fumătorii, care să fie consiliați pentru a se lăsa de fumat, oferindu-le psihoterapie, terapie de substituție cu nicotină, vareniclină, bupopronă singure sau în combinație ^{4,302,303,325-327} .	I	A
Se recomandă participarea la un program de reabilitare cardiacă ^{4,309,328} .	I	A
Toate spitalele care îngrijesc pacienți cu STEMI ar trebui să aibă un protocol care să asiste renunțarea la fumat.	I	C
Pentru a crește aderența la medicație, ar putea fi utilizate comprimate unice cu combinații fixe de tratament ^{4,322,323} .	IIb	B
STEMI = infarct cu supradenivelare de segment ST. ^a Clasă de recomandare; ^b nivel de evidență.		

7.2.2 Durata tratamentului dublu antiagregant plachetar

Tratamentul dublu antiagregant plachetar, care combină aspirina și un inhibitor de P2Y12 (prasugrel, ticagrelor sau clopidogrel), este recomandat tuturor pacienților cu STEMI, tratați cu angioplastie primară pe o perioadă care ajunge până la 12 luni^{186,187}.

Pacienții care au fost tratați cu fibrinoliză, fără PCI de salvare/ facilitat, ar trebui să primească clopidogrel pentru o lună, preferabil pentru 12 luni^{225,226}. La pacienții cu STEMI trombolizat, tratați ulterior cu PCI, tratamentul dublu antiagregant plachetar este recomandat pentru 12 luni. Clopidogrelul este antiagregantul de elecție la pacienții care au primit fibrinoliză. Ceilalți inhibitori de P2Y12 nu au fost testați la pacienții care au primit fibrinoliză, astfel că nu se știe dacă aceștia sunt siguri (ex: nu se cunoaște riscul de sângerare asociat). Cu toate acestea, atât ticagrelorul cât și prasugrelul pot fi administrate după 48 de ore de la fibrinoliză, de vreme ce nu există argumente farmacologice că ar crește riscul de sângerare dincolo de acest interval, păstrând rațiunea superiorității inhibitorilor mai potenți de P2Y12 în fața clopidogrelului, dovedită la pacienții tratați cu PCI primară.

Nu există dovezi clare legate de durata optimă a tratamentului dublu antiagregant plachetar la pacienții cu risc crescut de sângerare. Cu toate acestea, sunt studii care arată că scurtarea duratei de la 12 luni la 6 luni, scade riscul de complicații hemoragice majore, fără a crește riscul de evenimente ischemice^{331,332}.

Două studii mari au reușit să demonstreze beneficiul tratamentului cu DAP dincolo de 12 luni pe reducerea evenimentelor ischemice non-fatale^{333,334}. Doar 10% dintre pacienții înrolați în studiul DAPT aveau STEMI, și nu sunt date legate de beneficiul suplimentar al utilizării prasugrelului sau clopidogrelului în intervalul 12-30 de luni. De aceea, nu se pot face recomandări legate de tratamentul cu clopidogrel sau prasugrel dincolo de 12 luni³³⁴.

Studiul PEGASUS-TIMI 54 a evaluat două doze de ticagrelor (60 mg și respectiv 90 mg) vs placebo la pacienți cu istoric de infarct miocardic în urmă cu 1-3 ani și cu profil de risc crescut; studiul a arătat o reducere a evenimentelor cardiace majore la pacienții tratați cu doze de 90 mg de ticagrelor³³³. Nu s-a înregistrat o reducere a mortalității totale, însă s-a înregistrat o ușoară reducere a mortalității de cauză cardiovasculară. Doza de 60 mg, nu și doza de 90 mg a obținut o scădere a riscului de accident vascular cerebral ischemic, comparativ cu monoterapie cu aspirină. Pacienții care au primit ticagrelor au suferit mai frecvent com-

plicații hemoragice. Mai mult de 50% din populația studiului PEGASUS-TIMI 54 au fost pacienți cu istoric de STEMI, iar analiza de subgrup a arătat rezultate mai consistente la pacienții cu STEMI decât la pacienții cu NSTEMI³³³. Conform datelor actuale, pacienții care au tolerat bine tratamentul DAP și care au cel puțin un factor de risc suplimentar pentru apariția de evenimente ischemice, ar putea fi tratați cu aspirină plus ticagrelor în doze de 60 mg (de două ori pe zi) dincolo de 1 an, până la 3 ani.

Toți pacienții cu istoric de sângerare gastro-intestinală cât și cei cu multipli factori de risc pentru sângerare (printre care: vârsta înaintată, tratamentul concomitent cu ACO, antiinflamatorii non-steroidiene, inclusiv cei la care sunt prescrise doze mari de aspirina, infecția cu *Helicobacter Pylori*) ar trebui să primească protecție gastrică cu inhibitori de pompă de protoni (IPP)³³⁵⁻³³⁷.

În studiul ATLAS ACS 2-TMI 51, adăugarea rivaroxabanului în doze de 2,5 mg×2/zi la aspirină și clopidogrel, a scăzut end-pointul compozit primar de moarte de cauză cardiovasculară, infarct miocardic, dar și mortalitatea de orice cauză, după o perioadă de urmărire de 13 luni³³⁸. Tromboza în stent a fost redusă la o treime. Cu toate acestea, rata de sângerări, nelegate de Bypass-ul Ao-coronarian și de sângerări intracerebrale a crescut de 3 ori³³⁸. Datele furnizate de studiul ATLAS ACS 2-TMI 51 încurajează utilizarea de rivaroxaban în doze de 2,5 mg×2/zi la pacienții cu risc scăzut de sângerare, tratați cu aspirină și clopidogrel post STEMI.

7.3 Beta-blocantele

7.3.1 Administrarea intravenoasă precoce

La pacienții care primesc fibrinoliză, tratamentul precoce cu beta-blocante iv scade incidența aritmiilor ventriculare maligne, deși nu există dovezi ale beneficiului pe termen lung³⁴⁴⁻³⁴⁶.

Studiul METOCARD-CNIC, care a utilizat metoprolol iv la pacienții care au fost supuși angioplastiei primare, a arătat că administrarea precoce de metoprolol iv (15 mg) la pacienții cu STEMI, fără semne de insuficiență cardiacă, cu valori ale TA s >120 mmHg se asociază cu reducerea zonei de infarct, evaluată prin RMN cardiac la 5-7 zile și funcție sistolică VS mai bună comparativ cu pacienții din lotul control^{347,348}. Toți pacienții fără contraindicații la betablocant, au primit metoprolol în primele 24 de ore. Pacienții care au primit metoprolol iv au avut o incidență mai scăzută a evenimentelor majore cardiovasculare (deces, spitalizare datorată reinfarctării, insuficienței cardia-

ce sau aritmiilor ventriculare maligne) la 2 ani. Tratamentul cu metoprolol a fost asociat cu o incidență și un grad mai mic de obstrucție microvasculară³⁴⁹. În studiul EARLY-BAMI, 683 de pacienți cu STEMI în primele 12 ore de la debut au fost randomizați pentru a primi metoprolol 5 mg o dată recrutați și alte 5 mg, înainte de PCI și respectiv placebo³⁵⁰. Toți pacienții fără contraindicații la betablocant au primit metoprolol în primele 12 ore. Administrarea precoce de metoprolol nu a reușit să aducă beneficii pe scăderea end-pointului primar reprezentat de limitarea zonei de infarct, determinată la RMN, sau scăderea biomarkerilor de necroză miocardică. Administrarea precoce de metoprolol a scăzut frecvența apariției aritmiilor maligne ventriculare. Tratamentul cu beta-blocant nu a fost asociat cu creșterea riscului de instabilitate hemodinamică, bloc AV sau evenimente majore cardiace la 30 de zile. Analiza post-hoc a mai multor studii la pacienți cu angioplastie primară, sugerează faptul că tratamentul precoce cu betablocant i.v. ar putea aduce beneficii clinice^{351,352}. Conform datelor actuale, administrarea precoce de betablocant i.v., urmată de administrare orală cronică de betablocant, ar trebui considerată la toți pacienții tratați intervențional, stabili hemodinamic.

7.3.2 Tratamentul beta-blocant pe termen mediu și lung

Tratamentul cu betablocant la pacienții care au suferit un STEMI are dovezi clare de beneficiu, deși majoritatea studiilor sunt din era dinaintea tratamentului de reperfuzie³⁵³. Un registru multicentric recent, care a înrolat 7057 pacienți cu infarct miocardic, a arătat un beneficiu pe reducerea mortalității după 2,1 ani de tratament beta-blocant, cu toate că nu a fost demonstrată o relație între beneficiu și doză³⁵⁴. Impactul noilor beta-blocante pe evenimentele cardiovasculare la 19843 pacienți cu sindroame coronariene acute, care au fost tratați cu angioplastie, a fost studiat prin analiza datelor de registru. Tratamentul cu betablocant s-a asociat cu o scădere considerabilă a mortalității după 3,7 ani de urmărire (IC 0,84-0,96)³⁵⁵. Beneficiul tratamentului a fost mai mare la pacienții care au avut istoric recent de infarct miocardic. Contrar acestor rezultate, un studiu longitudinal observațional, realizat pe o populație de 6758 de pacienți cu infarct miocardic, nu a reușit să dovedească că beta-blocantele scad riscul de evenimente cardiovasculare ori de deces³⁵⁶. Conform datelor actuale, beta-blocantele ar trebui administrate de rutină la pacienții care asociază insuficiență cardiacă cu funcție sistolică VS (FEVS)

Tratamentul antitrombotic post STEMI		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Este indicat tratamentul antiagregant plachetar cu doze mici de aspirină (75-100 mg) ³²⁹ .	I	A
Dubla antiagregare plachetară constând în aspirină și prasugrel sau ticagrelor (sau clopidogrel acolo unde prasugrelul sau ticagrelorul sunt contraindicate sau nu sunt disponibile), este recomandată timp de 12 luni, dacă nu există contraindicații (risc excesiv de sângerare) ^{186,187} .	I	A
Un IPP este recomandat tuturor pacienților cu risc înalt de sângerare, aflați în tratament cu DAP ³³⁵⁻³³⁷ .	I	B
Acolo unde tratamentul anticoagulant este indicat, un anticoagulant oral trebuie asociat tratamentului antiplachetar ⁵ .	I	C
Tratamentul cu inhibitori de P2Y12 poate fi întrerupt după 6 luni la pacienții cu risc crescut de complicații hemoragice majore ^{332,339,340} .	IIa	B
Pacienții cu STEMI la care s-a făcut angioplastie cu implantare de stent, care au indicație de tratament anticoagulant oral, sunt candidați pentru triplă terapie de pe o perioadă de 1-6 luni (funcție de balanța dintre riscul de sângerare vs riscul ischemic) ⁵ .	IIa	C
Tratamentul DAP trebuie prescris pentru 12 luni și la pacienții care nu au fost tratați intervențional, dacă nu există contraindicații (risc excesiv de sângerare).	IIa	C
Pacienții la care se vizualizează tromb intracavitar trebuie tratați cu anticoagulant oral până la 6 luni, durată ce va fi ghidată de imagistica în dinamică ³⁴¹⁻³⁴³ .	IIa	C
Tratamentul dublu antiagregant cu aspirină și ticagrelor în doze de 60 mg × 2/zi dincolo de primele 12 luni, până la 3 ani, poate fi propus pacienților care au tolerat bine DAP și care au risc scăzut de sângerare, dar risc ischemic crescut ³³³ .	IIb	B
Pacienții care primesc clopidogrel și aspirină, care au risc scăzut de sângerare, ar putea fi tratați cu rivaroxaban în doze de 2,5 mg × 2/zi ³³⁸ .	IIb	B
Nu se recomandă utilizarea de ticagrelor sau prasugrel în asocieri cu aspirina și anticoagulant oral, ca și componentă a triplei terapii.	III	C

STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de ST; BCI = boală cardiacă ischemică; DAP = dublu antiagregant plachetar; eGFR = rată de filtrare glomerulară; VS = ventricul stâng; IPP= inhibitor de pompă de protoni; IM = infarct miocardic.

^a Clasă de recomandare;

^b Nivel de evidență;

^c istoric de sângerare, tratament anticoagulant oral concomitent, tratament cronic cu antiinflamatorii non-steroidiene/ corticoterapie, și 2 sau mai multe dintre: vârstă peste 65 ani, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, infecție cu *H. pylori* sau consumul de alcool;

^d anticoagulant oral, aspirină și clopidogrel.

^e definit ca vârstă >50 ani, si cel puțin un alt factor de risc: vârstă peste 65 ani, diabetul zaharat tip II medicat, istoric de IM (altul decât cel actual), boală cardiacă multivasculară, boală renală cronică (e GFR <60 ml/min/1,73 m²).

deprimată ($\leq 40\%$), în absența contraindicațiilor (insuficiență cardiacă acută, instabilitate hemodinamică, bloc AV de grad înalt). Ar trebui administrate doar beta-blocantele cu dovezi în studii, în doze recomandate³⁵⁷⁻³⁶¹. Nu există recomandări privind durata necesară administrării de beta-blocante. Un studiu de registru retrospectiv pe 5259 de pacienți sugerează că administrarea precoce de betablocante (în primele 24 de ore) a adus un beneficiu suplimentar³⁶². Astfel, se recomandă ca la toți pacienții stabili, administrarea de beta-blocante să se facă în primele 24 de ore.

7.4 Medicația hipolipemiantă

Beneficiul administrării statinelor în prevenția secundară este inechivoc³⁶³, existând numeroase studii care au arătat beneficiul administrării precoce, în doză mare al statinelor la pacienții cu sindrome coronariene acute³⁶⁴⁻³⁶⁵. Tratamentul intensiv cu statine mai potente pe scăderea LDL-colesterolului a fost corelat cu scădere mai importantă a riscului de deces de cauză cardiacă, de accident vascular cerebral ischemic, de infarct miocardic non-fatal și de revascularizare coronariană repetată³⁶⁶. Reducerea riscului de deces și evenimente cardiovasculare este direct proporțională cu reducerea valorilor LDL-colesterolului (fiecare

scădere cu câte 1 mmol/l aduce un beneficiu suplimentar). Statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu infarct miocardic, indiferent de nivelul colesterolului la prezentare. Tratamentul ar trebui inițiat pe cât de repede posibil în doze mari, care conferă beneficii clinice susținute, încă din faza inițială; inițierea precoce crește aderența la tratament a pacienților pe termen lung. Doza de statină trebuie crescută la pacienții tratați deja cu doze mici, exceptând acea cu istoric de intoleranță la doze mari sau alte contraindicații care ar putea influența siguranța administrării³⁶⁶⁻³⁶⁸. Ținta terapeutică este un LDL-colesterol <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) sau scăderea cu cel puțin 50%, dacă nivelul inițial al LDL-colesterolului era între 1,8 și 3,5 mmol/l^{4,367,369}. Pacienții la risc crescut de reacții adverse la statină (vârstnici, cu insuficiență hepatică ori renală, antecedente de reacții adverse la tratament hipolipemiant, medicație concomitentă cu potențial de interacțiuni medicamentoase), sunt candidați pentru tratament cu doze mai mici de statină. Profilul lipidic suferă modificări fazice post infarct miocardic acut, cu scăderea ușoară a colesterolului total, al LDL-ului și HDL-ului și creșterea trigliceridelor în primele 24 de ore^{370,371}. Determinarea profilului lipidic trebuie făcută precoce în cursul spitalizării pentru infarct miocar-

dic, ținând cont că colesterolul total și HDL-ul nu au variații diurne, pe când LDL-colesterolul poate avea variații de până la 10%. Reevaluarea profilului lipidic ar trebui făcută la 4-6 săptămâni de la un eveniment coronarian acut, pentru a stabili dacă s-au atins țintele de tratament, dacă sunt probleme de siguranță și în vederea ajustării dozelor. Rezultatele studiilor încurajează utilizarea de simvastatină și atorvastatină în doză mare^{366,373-375}.

Ezetimibe este indicat la pacienții cunoscuți cu intoleranță la orice statină. În studiul IMPROVE-IT, 18144 de pacienți au fost randomizați pentru a primi simvastatină 40 mg sau simvastatină 40 mg+ ezetimibe, cu up-titrarea simvastatinei la 80 mg la LDL-colesterol >79 mg/dl sau 2,04 mmol/l)³⁷⁶. După 7 ani de urmărire, pacienții tratați cu combinația simvastatină + ezetimibe au suferit mai rar infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, internare pentru angină instabilă, revascularizare miocardică repetată, deces de cauză cardiacă (CI 0,89-0,99).

Inhibitorii de proprotein-covertază subtilizin-kexină 9 (PCSK9) reduc LDL colesterolul cu 60% și au efect benefic și pe nivelul trigliceridelor și al HDL-colesterolului, utilizați singuri sau în combinație cu statinele, după cum arată studii recente de fază I-III³⁷⁷⁻³⁸⁰. O metaanaliză a studiilor existente care însumează mai mult de 10000 pacienți, arată beneficii semnificative pe mortalitate, rezultat care se bazează totuși pe relativ puține end-pointuri^{378,381}. Studiul FOURIER, care a inclus 27564 pacienți cu boală cardiacă ischemică, cu factori de risc adiționali și valori ale LDL colesterolului de 70 mg/dl (1,8 mmol/l), care primeau deja tratament cu statină în doză mare sau moderată, a arătat că adăugarea evolocumabului injectabil la tratament a scăzut end-pointul compozit primar reprezentat de deces de cauză cardiacă, spitalizare pentru angină instabilă, revascularizare coronariană repetată, infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (scădere cu 15% a riscului relativ și cu 1,5% a riscului absolut). Nu s-au înregistrat diferențe pe mortalitatea de orice cauză și mortalitatea de cauză cardiovasculară. De asemenea nu s-au constatat diferențe privind reacțiile adverse³⁸². Datorită unui beneficiu moderat dovedit și absenței beneficiului pe scăderea mortalității, utilizarea PCSK9 ar trebui restrânsă la pacienți selectați, cu risc cardiovascular înalt.

Dovezile limitate, fac ca tratamentul cu hipolipemice, altele decât statinele, să fie indicat doar la pacienții cu risc foarte înalt, la care nu se ating țintele terapeutice sub tratament cu statină în doză mare.

7.5 Nitrații

Trialurile controlate randomizate cu nitrați nu au arătat beneficii ale utilizării acestora de rutină la pacienții cu STEMI³⁸³. Administrarea intravenoasă de nitrați ar putea fi totuși utilă la pacienții care asociază hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă, atunci când se exclude disfuncția ventriculară dreaptă, tendința la hipotensiune arterială sau administrarea de inhibitori de fosfodiesterază 5 în ultimele 48 de ore. După faza acută, nitrații rămân o componentă esențială a tratamentului ischemiei/ anginei reziduale.

7.6 Calciu blocantele

O metaanaliză a 17 trialuri, care au utilizat blocanții de calciu în faza acută a STEMI, nu au arătat un beneficiu pe mortalitate sau reinfarctare, ba chiar au demonstrat o tendință de creștere a mortalității la pacienții tratați cu nifedipină. De aceea, calciu-blocantele sunt contraindicate în faza acută a STEMI^{384,385}. Un studiu controlat randomizat, a alocat 1775 de pacienți cu infarct miocardic în fază cronică, care nu erau tratați cu beta-blocant pe tratament cu verapamil versus placebo, arătând o scădere a riscului de deces și de reinfarctare la pacienții tratați cu verapamil³⁸⁶. De aceea, pacienții care nu asociază insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă și care au contraindicații la beta-blocant, în mod particular cei cu boală pulmonară obstructivă, ar putea fi tratați cu calciu-blocante. Cu toate acestea, folosirea de rutină a dihidropiridinelor nu a reușit să dovedească beneficii la pacienții cu STEMI³⁸⁷, utilizarea acestora fiind recomandată doar în cazuri restrânse (ex: pacienți cu hipertensiune arterială, angină reziduală)³⁸⁸.

7.7 Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei și antagoniștii de receptori de angiotensină II

Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei sunt recomandați la pacienții cu FEVS ≤40% sau cu insuficiență cardiacă în faza acută a STEMI^{383,389-392}. Tratamentul cu IECA administrat în faza acută a STEMI este sigur, bine tolerat și se asociază cu o scădere ușoară, dar semnificativă statistic a mortalității la 30 de zile, cu maxim de beneficiu la 1 săptămână, după cum arată o analiză a mai multor trialuri^{383,393}. Inhibitorii de enzimă de conversie sunt recomandați la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, diabet zaharat și ar trebui considerat la toți pacienții cu STEMI^{394,395}. Pacienții care nu tolerează IECA ar trebui să primească în schimb un antagonist de receptor de angiotensină II

(ARB). Valsartanul s-a dovedit a fi non-inferior captoprilului la pacienții cu STEMI, în studiul VALIANT³⁹⁶.

7.8 Antagoniștii de receptor mineralocorticoid/ aldosteron

Antagoniștii de receptor mineralocorticoid sunt recomandați la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă post infarct³⁹⁷⁻⁴⁰⁰. Epleronona, un antagonist selectiv de receptor de aldosteron a redus morbiditatea și mortalitatea la acești pacienți. Studiul EPHEUSUS a randomizat 6642 de pacienți post infarct miocardic, cu FEVS <40% și simptome de insuficiență cardiacă/ diabet zaharat pe tratament cu eplerononă sau placebo³⁹⁷. După o perioadă de 16 luni de urmărire, pacienții tratați cu eplerononă au demonstrat o reducere cu 15% a riscului relativ de deces și o reducere cu 13% a end-pontului compozit de deces și spitalizare pentru evenimente cardiovasculare.

Două studii recente au arătat un beneficiu al administrării de antagoniști de receptor mineralocorticoid în faza precoce a STEMI la pacienții cu infarct, fără insuficiență cardiacă.

Studiul REMINDER a randomizat 1012 pacienți cu STEMI acut și fără semne de insuficiență cardiacă, la care s-a administrat eplerononă versus placebo în primele 24 de ore de la infarct⁴⁰¹. După 10,5 luni de urmărire, endpoint-ul combinat primar (mortalitate cardiovasculară, reinternare sau prelungirea spitalizării inițiale pentru insuficiență cardiacă, aritmie ventriculară malignă, FEVS ≤40% sau creșterea peptidelor natriuretice BNP/ NT-proBNP) a apărut la 29,4% dintre pacienții din grupul activ versus 18,2% dintre pacienții tratați cu placebo ($p < 0,0001$), diferență obținută mai ales pe seama nivelului de BNP⁴⁰¹. Studiul ALBATROSS a randomizat 1603 pacienți cu STEMI acut sau NSTEMI cu risc înalt pe tratament cu bolus iv de canrenoat de potasiu, urmat de administrarea de spironolactonă (doze de 25 mg/zi) versus placebo. Studiul nu a arătat diferențe pe end-pointul compozit primar (deces, stop cardiac resuscitat, indicație de defibrilator intern cardiac, insuficiență cardiacă nou apărută sau agravată) după 6 luni de urmărire. Analiza de subgrup a pacienților cu STEMI a arătat un beneficiu la pacienții din grupul activ (CI 0,06-0,7)⁴⁰².

Studii viitoare vor elucidă rolul antagoniștilor de receptor mineralocorticoid la pacienții cu STEMI în fază acută, fără insuficiență cardiacă.

Antagoniștii de receptor mineralocorticoid ar trebui administrați cu prudență la pacienții cu disfuncție renală (creatinină >221 mmol/l (2,5 mg/dl) la bărbați și >177 mmol/l (2,0 mg/dl) la femei. Se recomandă de

asemenea monitorizarea potasiului seric.

Figurile 5 și 6 descriu strategiile de diagnostic și tratament la pacienții cu STEMI care sunt tratați cu angioplastie primară și respectiv cu reperfuzie farmacologică.

8. COMPLICAȚIILE INFARCTULUI MIOCARDIC CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

8.1 Disfuncția miocardică

8.1.1 Disfuncția ventriculară stângă

Vezi addenda web

8.1.2 Disfuncția ventriculară dreaptă

Vezi addenda web

8.2 Insuficiența cardiacă

8.2.1 Prezentarea clinică

Vezi addenda web

8.2.2 Management

Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă se vor monitoriza permanent frecvența cardiacă, tensiunea arterială și debitul urinar. Mecanismul insuficienței cardice ar trebui evaluat cât mai rapid prin examen clinic, ECG, ecocardiografie, și (când nu este rapid controlată) cu monitorizare hemodinamică invazivă, și corectată cât mai repede posibil.

Pacienții cu congestie pulmonară și $\text{SaO}_2 < 90\%$ sau presiunea parțială a oxigenului (PaO_2) <60 mmHg (8.0 kPa) necesită oxigenoterapie sau monitorizarea SaO_2 pentru a corecta hipoxemia cu o țintă de 95%, și necesită evaluarea periodică a gazelor arteriale. Tratamentul farmacologic inițial include diuretice de ansă i.v. (e.g. furosemid 20-40 mg i.v. cu repetarea dozelor la intervale corelate cu evoluția clinică și diureza) și, dacă tensiunea arterială o permite, nitrați i.v., evitând hipotensiunea și scăderile excesive ale tensiunii arteriale. Administrarea precoce a beta-blocantelor, IECA/blocanți ai receptorilor angiotensinei II, și antagoniști ai receptorilor mineralo-corticoizi, este recomandată în absența hipotensiunii, hipovolemiei sau disfuncției renale. Tratamentul cauzei este esențial. Revascularizarea coronariană ar trebui realizată cât mai precoce când boala arterială coronariană semnificativă este prezentă. Tulburările de ritm, disfuncția valvulară și hipotensiunea ar trebui corectate cât mai repede posibil. Hipertensiunea ar trebui tratată cât mai rapid cu IECA/blocanți ai receptorilor angiotensinei II administrate oral, sau nitrați i.v. În cazurile extrem de severe, nitroprusiatul de sodiu ar putea fi necesar. Ischemia

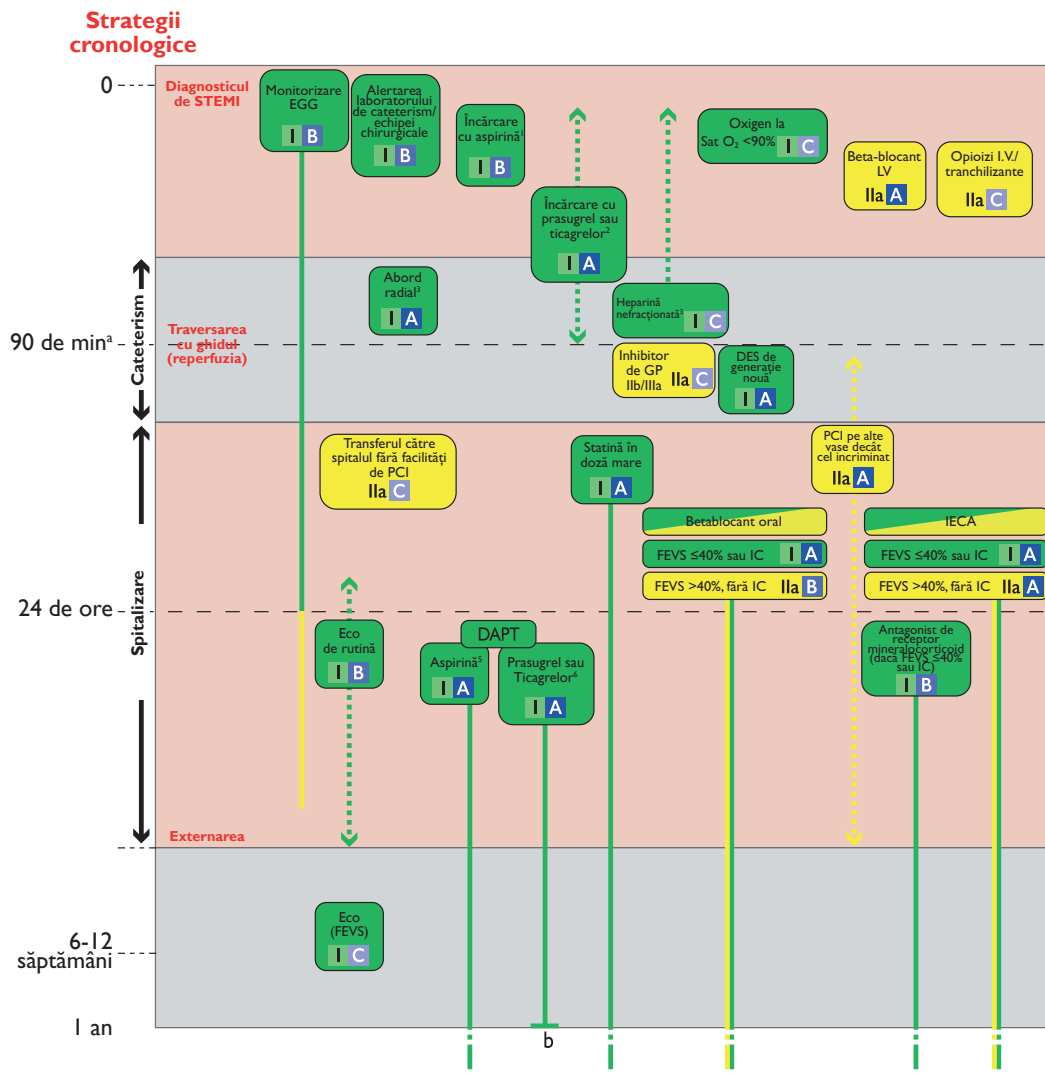
miocardică persistentă ar trebui tratată prin revascularizare coronariană precoce. Disritmiile atriale și ventriculare, și disfuncția valvulară sau complicațiile mecanice, ar trebui tratate în conformitate (vezi secțiunile specifice din acest document). Pacienții sever simptomatici cu congestie pulmonară ar putea necesita morfină i.v. pentru a reduce dispneea și anxietatea, dar utilizarea de rutină nu este recomandată din cauza îngrijorărilor privind siguranța, fiindcă induce greață și hipopnee^{408,409}. Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (presiune pozitivă continuă, sau presiune pozitivă continuă bifazică) sau canulă nazală cu flux crescut este eficientă în tratarea edemului pulmonar acut și ar trebui luate în considerare la pacienții cu degradare respiratorie (frecvența respiratorie >25 resp/min, SaO₂ <90%) și începută cât mai rapid^{410,411}. Intubarea oro-traheală și suportul ventilator ar putea fi necesare pacienților care nu au o oxigenare adecvată, sau celor cu efort respirator în exces sau prezența hipocapniei din cauza epuizării respiratorii. Ultrafiltrarea pentru a reduce încărcarea lichidiană ar putea fi considerată la pacienții care sunt refractari la diuretice, în special cei cu hiponatremie.

La pacienții cu insuficiență cardiacă și tensiune arterială satisfăcătoare (TAS >90 mmHg), dar cu o reducere severă a debitului cardiac ce conduce la hipoperfuzia organelor vitale și nu răspunde la terapia standard, tratamentul cu dobutamină sau levosimendan poate fi luat în considerare. Totuși, datele clinice pentru levosimendan în șocul cardiogen sunt limitate. Mai multe detalii despre managementul insuficienței cardiace acute pot fi găsite în ghidurile Societății Europene de Cardiologie 2016 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute.

8.2.2.1 Tratamentul hipotensiunii

La pacienții cu hipotensiune și perfuzie normală fără dovezi de congestie sau încărcare de volum (adică, vena cavă inferioară colapsabilă), încărcarea ușoară de volum ar trebui încercată după excluderea complicațiilor cum ar fi cele mecanice sau regurgitarea mitrală severă, cu monitorizarea presiunii centrale. Bradicardia sau tahiaritmiile ar trebui corectate sau controlate. La pacienții cu infarct de ventricul drept, supraîncărcarea de volum ar trebui evitată deoarece poate agrava hemodinamica⁴²⁰. Dacă hipotensiunea

Tratamentul la pacienții cu STEMI în faza acută, subacută și pe termen lung: beta-blocante, inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei, blocanți de receptor de angiotensină II, antagoniști de receptor mineralocorticoid, hipolipemiente		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
Beta-blocantele		
Tratamentul oral este recomandat la pacienții cu insuficiență cardiacă și/sau FEVS ≤40%, dacă nu există contraindicații ³⁵⁷⁻³⁶¹ .	I	A
Administrarea de betablocante iv se ia în considerare în faza acută a STEMI, la pacienții propoși pentru angioplastie primară, fără contraindicații, fără semne de insuficiență cardiacă și cu valori TA s >120 mmHg ^{346-348,350,403} .	IIa	A
Tratamentul oral cu beta-blocante ar trebui considerat pe termen lung la toți pacienții cu STEMI care nu prezintă contraindicații ^{344,354-356,404,405} .	IIa	B
Beta-blocantele sunt contraindicate la pacienții hipotensivi, cu insuficiență cardiacă, bloc AV sau bradicardie severă ³⁴⁴ .	III	B
Hipolipemiantele		
Este recomandabilă administrarea în doză mare, încă din faza acută ^c , dacă nu există contraindicații. Ulterior tratamentul este indicat pe termen lung ^{364,366,368} .	I	A
Ținta terapeutică este o valoare a LDL-colesterolului de sub 1,8 mmol/l (70 mg/dl) sau reducerea cu cel puțin 50% a concentrației inițiale pentru LDL -colesterol între 1,8 și 3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) ^{367,369,376,382} .	I	B
Se recomandă determinarea pe cât de repede posibil în cursul spitalizării pentru STEMI a profilului lipidic ^{369,406} .	I	C
La pacienții care nu obțin o valoare a LDL Chol <1,8 mmol/l (70 mg/dl) sub tratament inativ cu statin și care continuă să prezinte risc crescut, ar putea fi tratați și cu alte clase de hipolipemiente ^{376,382} .	IIa	A
Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei/ blocanții de receptor de angiotensină II		
IECA sunt recomandați la toți pacienții cu STEMI care asociază insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, diabet zaharat sau infarct localizat anterior. Inițierea acestora ar trebui să se facă în primele 24 de ore ³⁸³ .	I	A
O alternativă la IECA la pacienții cu STEMI și FEVS scăzută sau insuficiență cardiacă, în special cei intoleranți la IECA, sunt blocanții de receptor de angiotensină II, preferabil valsartanul ^{396,407} .	I	B
IECA ar trebui considerați la toți pacienții cu STEMI, care nu prezintă contraindicații ^{394,395} .	IIa	A
Antagoniștii de receptor mineralocorticoid		
Diureticele economisitoare de potasiu sunt recomandate la pacienții cu FEVS ≤40% și insuficiență cardiacă sau diabet zaharat, care primesc deja IECA și betablocant, cu condiția că nu prezintă disfuncție renală sau hiperkalemie ³⁹⁷ .	I	B
AV = atrioventricular; IECA = inhibitor de enzimă de conversie ai angiotensinei; LDL-Chol = LDL colesterol; FEVS=fracție de ejeecție ventriculară stângă; TAS = tensiune arterailă sistolică; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.		
^a clasă de recomandare;		
^b nivel de evidență;		
^c statină în doză mare, definită ca atorvastatină în doze de 40-80 mg sau rosuvastatină în doze de 20-40 mg.		



©ESC 2017

Figura 5. Strategii de management ale pacienților cu STEMI, tratați intervențional. IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; DAP=dublă antiagregare plachetară; DES = stent acoperit cu substanță activă; ECG = electrocardiogramă; Eco = ecocardiografie; IC = insuficiență cardiacă; i.v = intra-venos; FEVS = funcție sistolică ventriculară stângă; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

¹ doze de încărcare de aspirină: 150-300 mg (masticabilă) sau 75-250 mg i.v. (la pacienți care nu primeau anterior aspirină);

² doze de încărcare de prasugrel: 60 mg. Doze de încărcare de ticagrelor: 180 mg. În cazul în care prasugrelul și ticagrelorul sunt contraindicate sau indisponibile, se va face încărcare cu clopidogrel în doze de 600 mg;

³ abord femural dacă intervenționistul nu are experiență cu abordul radial;

⁴ enoxaparina și bivalirudina – alternative pentru heparina nefracționată (clasă II a A);

⁵ doze de menținere pentru aspirină de 75-100 mg;

⁶ doze de menținere pentru prasugrel de 10 mg o dată pe zi. Doze de menținere pentru ticagrelor de 90 mg de 2x/zi. În cazul în care prasugrelul/ticagrelorul sunt contraindicate, se indică clopidogrel în doze de 75 mg o dată pe zi.

⁷ fereastra optimă de timp până la PCI este de 90 de minute, respectiv 60 de min pentru pacienții care se prezintă direct într-un centru cu facilități de PCI.

⁸ Pacienții care au risc ischemic crescut și care au tolerat bine tratamentul DAP, fără complicații hemoragice, ar putea primi aspirină + ticagrelor în doze de 60 mg de 2X/zi până la 36 de luni.

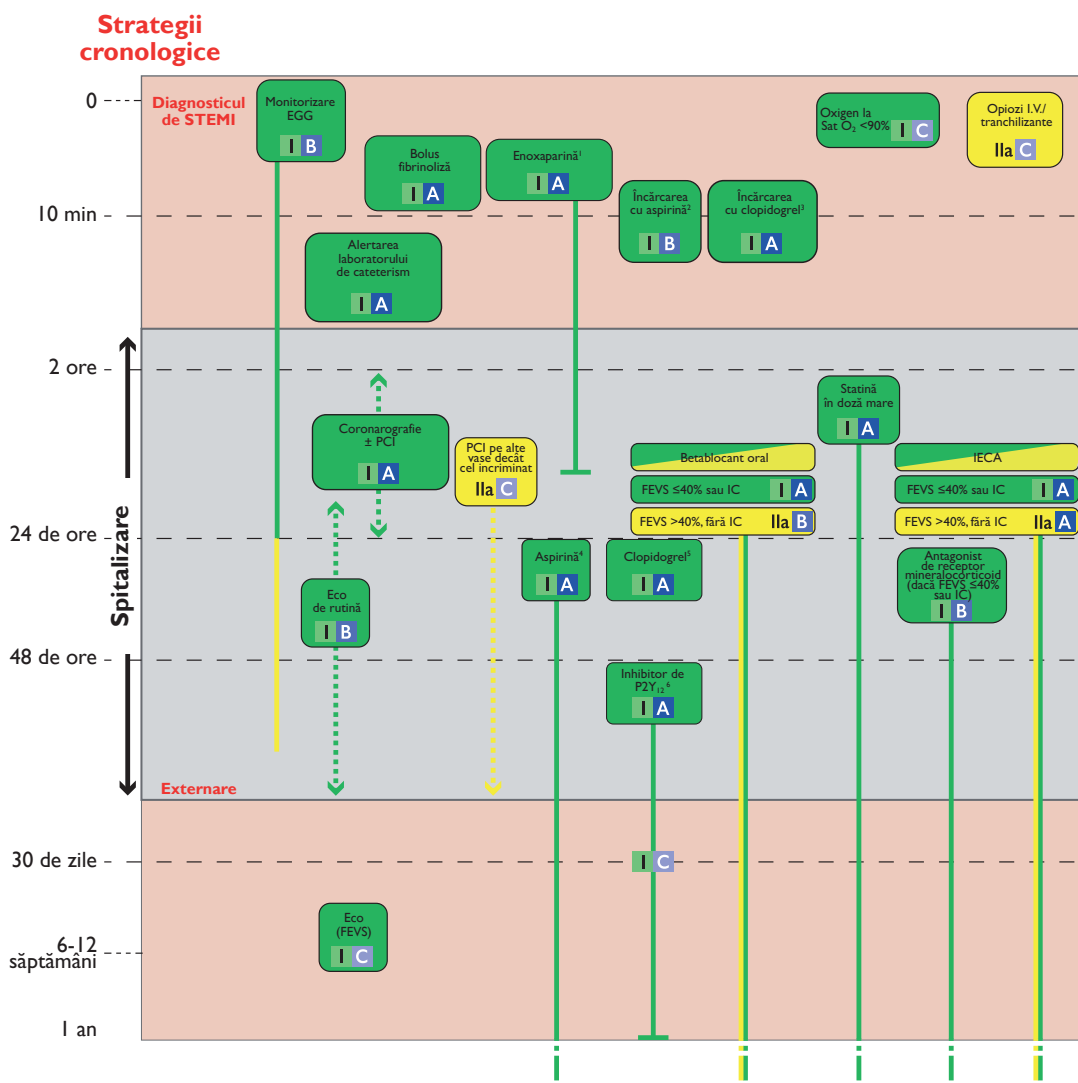


Figura 6. Strategii de management ale pacienților cu STEMI, trombolizați, cu criterii de reperfuzie. IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; DAP = dublă antiagregare plachetară; DES = stent acoperit cu substanță activă; ECG = electrocardiogramă; Eco = ecocardiografie; IC = insuficiență cardiacă; i.v. = intravenos; FEVS = funcție sistolică ventriculară stângă; PCI = intervenție coronariană percutană; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

¹ doze de enoxaparină: bolus de 30 mg i.v. urmat de doze de 1 mg/kg subcutan o dată la 12 ore (doze ajustate la pacienții cu vârstă >75 de ani sau cu disfuncție renală, conform cu Tabelul 9);

² doze de încărcare de aspirină: 150-300 mg (masticabilă) sau 75-250 mg i.v. (la pacienți care nu primeau anterior aspirină);

³ doze de încărcare pentru clopidogrel de 300 mg (75 mg la pacienți mai vârstnici de 75 de ani);

⁴ doze de menținere pentru aspirină de 75-100 mg;

⁵ doze de menținere pentru clopidogrel de 75 mg;

⁶ la pacienții revascularizați intervențional după reperfuzie farmacologică, se poate lua în considerare înlocuirea clopidogrelului cu ticagrelor sau prasugrel, la 48 de ore de la fibrinoliză.

persistă, terapia inotropă, de preferat cu dobutamină, ar putea fi luată în considerare⁴²⁰.

8.2.2.2 Tratamentul șocului cardiogen

Șocul cardiogen este definit ca hipotensiune arterială persistentă (TAS <90 mmHg) în ciuda unei presar-cini normale cu semne de hipoperfuzie. Acesta complică 6-10% din toate cazurile de STEMI și rămâne cauza majoră de deces, cu o mortalitate intraspitalicească ≥50%⁴²¹. Șocul este considerat de asemenea prezent

dacă inotropelile i.v. și/sau suportul mecanic este necesar pentru a menține TAS >90 mmHg. Pentru pacienții cu STEMI care vin în șoc cardiogen și pentru care terapia de reperfuzie prin PCI este disponibilă în >120 min, fibrinoliza imediată și transferul către un centru PCI este recomandată. În aceste cazuri, la sosirea în centrul PCI, angiografia în urgență este recomandată indiferent de ameliorarea supradenivelării segmentului ST și de timpul scurs de la administrarea fibrinoli-

Recomandări pentru managementul disfuncției ventriculare stângi și a insuficienței cardiace acute la pacienții cu STEMI		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Terapia cu IECA (sau dacă nu este tolerat, sartan) este indicată imediat ce pacientul este stabil hemodinamic pentru toți pacienții la care se evidențiază FEVS ≤40% și/sau insuficiență cardiacă pentru a reduce riscul de spitalizare și deces ^{390,396,412,413} .	I	A
Terapia cu beta-blocant este indicată la pacienții cu FEVS ≤40% și/sau insuficiență cardiacă după stabilizare, pentru a reduce riscul de deces, IM recurent și spitalizări pentru insuficiență cardiacă.	I	A
Un antagonist de receptor mineralocorticoid este recomandat la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS ≤40% fără insuficiență renală severă sau hipopotasemie pentru a reduce riscul de spitalizări de cauză cardiacă și deces.	I	B
Diureticele de ansă sunt recomandate pacienților cu insuficiență cardiacă acută și simptome/semne de supraîncărcare lichidiană pentru a îmbunătăți simptomatologia.	I	C
Nitrații sunt recomandați la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și cu TAS >90 mmHg pentru a reduce simptomele și congestia.	I	C
Oxygenoterapia este indicată pacienților cu edem pulmonar și SaO ₂ <90% pentru a menține saturația >95%.	I	C
Intubarea oro-traheală este indicată pacienților cu insuficiență respiratorie sau epuizare, care conduc la hipoxemie, hiper-capnie, sau acidoză, și dacă ventilarea non-invasivă nu este tolerată.	I	C
Ventilația non-invasivă cu presiune pozitivă (presiune pozitivă continuă, presiune pozitivă bifazică) ar trebui considerate la pacienții cu degradare respiratorie (frecvența respiratorie >25 resp/min, SaO ₂ <90%) fără hipotensiune ^{410,411,417-419} .	IIa	B
Nitrați intravenos sau nitroprusiat de sodiu ar putea fi considerate la pacienții cu insuficiență cardiacă și TAS crescută pentru a controla tensiunea arterială și a ameliora simptomele.	IIa	C
Opiaceele ar putea fi luate în considerare pentru a ameliora dispneea și anxietatea la pacienții cu edem pulmonar și dispnee severă. Funcția respiratorie ar trebui monitorizată ^{6,408} .	IIb	B
Agenții inotropi pozitivi ar putea fi luați în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă severă cu hipotensiune refractară la terapia medicală standard.	IIb	C

IECA = inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei II; TAS = tensiunea arterială sistolică; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; SaO₂ = saturația în oxigen a sângelui arterial
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență.

ticului. Este frecvent asociat cu distrucție extinsă la nivelul VS, dar poate să apară și în infarctul de ventricul drept. Caracterizarea și tratamentul șocului cardiogen nu necesită monitorizare invazivă, dar funcția ventriculară și valvulară ar trebui evaluate în urgență prin ecografie cardiacă transtoracică, iar complicațiile mecanice asociate ar trebui excluse^{422,426}.

Primul pas la pacienții cu șoc cardiogen este să identificăm mecanismul și să corectăm orice cauză reversibilă cum ar fi hipovolemia, hipotensiunea indusă medicamentos, sau aritmiile; alternativ, se inițiază tratamentul cauzelor potențial specifice, cum ar fi complicațiile mecanice sau tamponada.

Tratamentul include perfuzie imediată, prin PCI, oricând este posibilă^{248,427} și revascularizare completă dacă boala multivasculară este prezentă. În plus, pacienții la cel mai înalt risc de a dezvolta șoc ar putea beneficia de transferul precoce într-un centru terțiar, înainte de apariția instabilității hemodinamice. Terapia antitrombotică nu diferă de alți pacienți cu STEMI. Recomandările pentru tratamentul șocului cardiogen cu debit scăzut asociat infarctului de VD sunt menționate în addenda web.

Monitorizarea invazivă cu linie arterială este recomandată⁶. Un cateter pulmonar arterial ar putea fi luat în considerare, în sensul de a realiza o ajustare atentă a presiunilor de umplere și de a preciza debitul

cardiac sau în cazurile de șoc de cauză necunoscută. Hipovolemia ar trebui exclusă de la început și corectată cu încărcare lichidiană. Terapia farmacologică are scopul de a îmbunătăți perfuzia de organ prin creșterea debitului cardiac și a tensiunii arteriale. Terapia diuretice este recomandată când perfuzia adecvată este atinsă. Agenții inotropi i.v. sau vasopresori sunt frecvent necesari pentru a menține TAS >90 mmHg, și pentru a crește debitul cardiac și perfuzia de organ. Dobutamina este terapia inițială pentru pacienții la care predomină debitul cardiac scăzut, în timp ce noradrenalina poate fi mai sigură și mai eficientă decât dopamina la pacienții cu șoc cardiogen și hipotensiune severă⁴²⁸. Levosimendanul poate fi considerat ca alternativă, în special la pacienții cu terapie cronică cu beta-blocant, deoarece efectul inotropic este independent de stimularea beta-adrenergică. Inhibitorii de fosfodiesterază III nu sunt recomandați pacienților cu STEMI.

Balonul intraaortic de contrapulsie nu ameliorază evoluția pacienților cu STEMI și șoc cardiogen fără complicații mecanice¹⁷⁷, și nici nu reduce semnificativ dimensiunea infarctului la pacienții cu infarcte anterioare mari¹⁷⁵. Prin urmare, balonul de contrapulsie intraaortic de rutină nu poate fi recomandată, dar ar putea fi luat în considerare ca suport hemodinamic pentru pacienți selectați (regurgitare mitrală severă

sau defect de sept ventricular). Un mic studiu care a evaluat sistemul Impella CP nu a observat niciun beneficiu în comparație cu balonul de contrapulsie intraaortic în infarctele miocardice complicate cu șoc cardiogen⁴²⁹.

Dispozitivele mecanice de asistare ventriculară, incluzând dispozitivele de suport ventricular pe termen scurt (ex. pompele cardiace de flux axiale și membrana arterio-venoasă de oxigenare extracorporeală), au fost folosite la pacienți care nu au răspuns la terapia standard, incluzând inotropi pozitivi, fluide, balon de contrapulsie intraarterial, dar dovezile beneficiului lor este limitat⁴³⁰. Prin urmare, suportul circulator mecanic pe termen scurt ar putea fi considerat ca o terapie de salvare cu scopul de a stabiliza pacientul și a conserva perfuzia de organ ca punte până la recuperarea funcției miocardice, transplantului cardiac, sau chiar terapiei finale cu dispozitiv de asistare ventriculară stânga în cazuri individuale^{431,432}.

8.3 Tratamentul aritmiilor și a tulburărilor de conducere în faza acută

Aritmiile și tulburările de conducere sunt frecvente în primele ore după STEMI și, de asemenea sunt factori de prognostic importanți⁴³⁸. În ciuda conștientizării riscurilor și ameliorării suportului bazal și avansat al vieții, incidența morții cardiace subite, în principal datorată tahicardiilor ventriculare rapide și a tahicardiilor ventriculare în faza pre-spital, rămâne înaltă^{438,439}. Reperfuzia rapidă reduce riscul de tahicardii ventriculare și pe cel de deces cauză cardiacă^{440,441}. Prezența aritmiilor amenințătoare de viață necesită revascularizare rapidă și completă în cazul pacienților cu STEMI^{438,442}. Dovada beneficiului medicamentelor antiaritmice la pacienții cu STEMI este limitată, și mai mult de atât, efectele negative ale antiaritmicelelor pe mortalitatea precoce a fost demonstrată⁴³⁹. Utilizarea cu grijă a antiaritmicelelor este recomandată, dar și alte opțiuni alternative, cum ar fi, conversia electrică, strategia "așteptăm și urmărim" pentru aritmiile cu relevanță hemodinamică moderată, sau în cazuri selectate, stimularea cu frecvență mare sau ablația, ar trebui luate în considerare. Corectarea diselectrolitemiilor, tratamentul precoce cu beta-blocante, IECA/blocanți ai receptorilor pentru angiotensină II și statine este recomandat^{438,443}.

8.3.1 Aritmiile supraventriculare

Cea mai frecventă tahicardie supraventriculară este fibrilația atrială, până la 21% dintre pacienții cu STEMI fiind afectați de aceasta⁴⁴⁴. Fibrilația atrială poate fi preexistentă, primul episod detectat sau debutul

acesteia. Pacienții cu fibrilație atrială au mai multe comorbidități și au risc mai mare de complicații⁴⁴⁵. În multe cazuri fibrilația atrială este bine tolerată și nu necesită tratament specific, în afară de anticoagulare⁵. Tratamentul prompt al acesteia este necesar în cazul instabilității hemodinamice acute. Prin urmare, în această situație sunt puține informații în privința preferințelor pentru cele două strategii, de control a ritmului sau a frecvenței⁴⁴⁶. Deși conversia electrică trebuie luată în considerare, recurența acesteia este frecventă în cazul conversiei cu succes. Controlul acut al ritmului cu antiaritmice este limitat la utilizarea amiodaronei^{5,444}. Controlul adecvat al frecvenței poate fi realizat cu beta-blocante^{438,446}. La pacienții cu distrucție miocardică extensivă sau disfuncție severă de VS controlul frecvenței este mult mai sigur realizat cu digoxin i.v. cu sau fără administrare concomitentă i.v. de amiodaronă. Când se ia în considerare administrarea simultană se digoxin și amiodaronă, monitorizarea atentă a toxicității digoxinului este necesară, deoarece concentrațiile serice ale acestuia pot fi crescute. Câteva studii, dar nu toate, au sugerat că fibrilația atrială nou-debutată poate fi ameliorată cu beta-blocante, IECA/blocanți ai receptorilor angiotensinei II și inițierea terapiei cu statine⁴⁴⁴. Pacienții cu fibrilație atrială și factori de risc pentru tromboembolism ar trebui tratați în mod adecvat cu anticoagulante pe termen lung⁵. Pacienții cu STEMI și fibrilație atrială documentată au prognosticuri mai rele pe termen lung și scurt, când sunt comparați cu pacienți în ritm sinus^{445,447}. Prezența fibrilației atriale este asociată cu o rată de reinfarctizare mai mare, rată de AVC mai crescută, risc mai mare de insuficiență cardiacă, și de asemenea poate să crească riscul de moarte cardiacă subită^{444,445,448}. De notat că, deși tranzitorie, fibrilația atrială autolimitantă simultan cu STEMI, este asociată cu o rată mai mare de AVC pe termen lung^{445,448}.

8.3.2 Aritmii ventriculare

Incidența tahicardiei ventriculare și a fibrilației ventriculare a scăzut în ultimele decade, cel mai probabil datorită avansului strategiilor de reperfuzie și administrarea precoce a beta-blocantelor³. Totuși, 6-8% dintre pacienți tot vor face TV sau FV cu alterare hemodinamică în faza acută⁴³⁹. Aritmia tipică la prezentare este instabilă, frecvent polimorfă și frecvent TV rapid, uneori degenerând în FV. Reperfuzia în urgență este cea mai importantă, deoarece ischemia frecvent declanșează aceste aritmii⁷². Beta-blocantele sunt indicate dacă nu există contraindicații^{346,347,350,454}. Conversia electrică repetată sau defibrilarea ar putea fi

Recomandări pentru managementul șocului cardiogenic în STEMI		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
PCI de urgență este indicată la pacienții cu șoc cardiogen dacă anatomia coronariană este potrivită. Dacă anatomia coronariană nu este potrivită pentru PCI, sau PCI-ul a eșuat, by-pass-ul aorto-coronarian de urgență este indicat ²⁴⁸ .	I	B
Monitorizarea presiunii arteriale invaziv cu o linie arterială este indicată.	I	C
Ecocardiografia Doppler în urgență este indicată pentru a evalua funcțiile sistolică și valvuară, presarcina și a detecta complicațiile mecanice.	I	C
Este indicat ca în cazul complicațiilor mecanice, acestea să fie tratate cât mai rapid posibil, după discuțiile în cadrul Heart Team.	I	C
Oxigenul/suportul respirator mecanic sunt indicate conform gazelor arteriale.	I	C
Fibrinoliza ar trebui luată în considerare la pacienții care se prezintă cu șoc cardiogen dacă revascularizarea percutană nu este disponibilă în cadrul primelor 120 minute de la diagnosticul de STEMI și dacă au fost excluse complicațiile mecanice.	IIa	C
Revascularizarea completă în cadrul procedurii inițiale ar trebui luată în considerare pentru pacienții care se prezintă în șoc cardiogen.	IIa	C
Balonul intraaortic de contrapulsatie ar trebui luat în considerare pentru pacienții instabili hemodinamic sau cu șoc din cauza complicațiilor mecanice.	IIa	C
Evaluarea hemodinamică cu cateter pulmonar arterial ar putea fi luată în considerare pentru confirmarea diagnosticului și ghidarea terapiei ⁴³³ .	IIb	B
Ultrafiltrarea ar putea fi luată în considerare pentru pacienții cu congestie refractară, la care eșuează terapia bazată pe diuretice ⁴³⁴⁻⁴³⁶ .	IIb	B
Agenții inotropi pozitiv ar putea fi luați în considerare pentru stabilizarea hemodinamică.	IIb	C
Suportul mecanic pe termen scurt ar putea fi luat în considerare la pacienții cu șoc refractar.	IIb	C
Balonul de contrapulsie intraaortic de rutină nu este indicat ^{177,437} .	III	B
PCI = <i>percutaneous coronary intervention</i> (revascularizare coronariană percutană); STEMI = <i>ST elevation myocardial infarction</i> (infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST)		
^a Clasă de recomandare;		
^b Nivel de evidență.		

necesare⁴⁵⁵. Dacă controlul acestora este insuficient, administrarea i.v. de amiodaronă ar trebui luată în considerare^{439,456}. În cazul contraindicațiilor la amiodaronă, lidocaina i.v. ar putea fi luată în considerare, deși nu există studii care să compare superioritatea vreunui medicament la pacienții cu STEMI. Rolul prognostic al TV/FV precoce în primele 48 de la debutul STEMI este încă în dezbateri. Datele disponibile sugerează că pacienții cu TV/FV precoce au o mortalitate crescută în primele 30 de zile, dar fără un risc crescut aritmic pe termen lung^{442,457,458}.

TV sau FV pot de asemenea să apară în momentul restabilirii fluxului coronarian (aritmii de reperfuzie). Niciun tratament specific antiaritmice pe termen lung nu este necesar datorită evoluției benigne pe termen lung. Extrasistolele ventriculare sunt foarte frecvente în prima zi ale fazei acute, iar aritmiile complexe (complexele polimorfe, TV nesuținute, sau fenomenul R pe T) sunt des întâlnite. Valoarea lor ca predictor ai FV este discutabilă și nicio terapie specifică nu este necesară. TV și FV susținute dincolo de faza acută (frecvent după 48 h) nedeclanșate de ischemia recurentă au un prognostic prost, și evaluarea pentru implantarea unui defibrilator cardiac cu scopul prevenției morții cardiace subite este recomandat conform ghidurilor actuale³. Prevenția primară a morții cardiace subite cu defibrilator implantabil în primele

40 de zile după infarct miocardic, în absența TV sau FV este în general, neindicată³. Pacienții ar trebui reevaluați pentru implantarea unui defibrilator la 6-12 săptămâni după revascularizare, deși cei cu disfuncție VS preexistentă ar putea fi reevaluați pentru implantarea defibrilatorului, în scopul prevenției primare, chiar în primele zile post-infarct^{3,438}.

Unii pacienți ar putea face furtună electrică și/sau TV neîntreruptă, în ciuda revascularizării complete și a tratamentului cu antiaritmice. Suprastimularea ar putea ajuta în controlul acestor situații; totuși, recurența TV/FV după oprirea stimulării este frecventă și ablația percutană a acestor declanșatori pare să fie singura opțiune terapeutică. Ablația cu radiofrecvență de succes s-a demonstrat că oprește recurența TV/FV⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹.

8.3.3 Bradicardia sinusală și blocul atrioventricular

Bradycardia sinusală este frecventă în primele ore după STEMI, în special în teritoriul inferior. În unele cazuri sunt responsabile opioidelor⁴⁶⁸. Frecvent, nu necesită tratament. Dacă este însoțită de hipotensiune severă, bradicardia sinusală ar trebui tratată cu atropină i.v. Blocul atrioventricular grad 2 de tip I (Mobitz I sau Wenckebach) este frecvent asociat cu infarctul de perete inferior și rareori are efecte hemodinamice negative. În astfel de situații, atropina ar trebui utili-

Recomandări pentru tratamentul fibrilației atriale		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Controlul frecvenței fibrilației atriale în faza acută		
Dacă este necesar, beta-blocantele i.v. sunt indicate pentru controlul frecvenței, dar fără semne clinice de insuficiență cardiacă acută sau hipotensiune ⁴⁴⁹ .	I	C
Amiodarona i.v. este indicată pentru controlul frecvenței în prezența insuficienței cardiace acute coexistente, dar fără hipotensiune ⁴⁵¹ .	I	C
Compușii digitalici i.v. ar trebui luați în considerare pentru controlul frecvenței dacă este necesar, în prezența insuficienței cardiace acute și a hipotensiunii ⁴⁵¹ .	IIa	B
Cardioversia		
Conversia electrică de urgență este indicată când controlul adecvat al frecvenței nu poate fi realizat prompt cu agenți farmacologici la pacienții cu fibrilație atrială și și ischemie în evoluție, compromitere hemodinamică severă sau insuficiență cardiacă.	I	C
Amiodarona i.v. este indicată pentru a facilita conversia electrică și/sau pentru a scădea riscul de recurență precoce al fibrilației atriale după conversia electrică la pacienții instabili cu debut recent al fibrilației atriale.	I	C
La pacienții cu fibrilație atrială documentată de novo în timpul fazei acute din STEMI, anticoagularea orală pe termen lung ar trebui luată în considerare în funcție de scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc, în asociere cu terapia antiagregantă plachetară ^{5,444} .	IIa	C
Digoxinul este ineficient în conversia la ritm sinusal a fibrilației atriale cu debut recent și nu este indicat pentru controlul ritmului ^{452,453} .	III	A
Blocantele canalelor de calciu și beta-blocantele, inclusiv sotalolul sunt ineficiente în conversia la ritm sinusal a fibrilației atriale cu debut recent ⁴⁵³ .	III	B
Tratamentul profilactic cu antiaritmice pentru a preveni fibrilația atrială nu este indicat ^{438,444} .	III	B
STEMI = ST elevation myocardial infarction (infarct miocardic cu supradenivelare de segment STs); CHA ₂ DS ₂ -VASc = cardiac failure, Age≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), VAScular disease, Age 65-74 and Sex category (female).		
^a Clasă de recomandare;		
^b Nivel de evidență.		

zată de primă linie; dacă aceasta eșuează, stimularea cardiacă ar trebui efectuată. Agenții terapeutici care încetinesc conducerea atrioventriculară (cum ar fi beta-blocantele, digitala, verapamilul sau amiodarona) ar trebui utilizați cu atenție. Blocul atrioventricular grad 2 tip II (Mobitz II) și blocul atrioventricular total ar putea avea indicații de stimulare. Stimularea atrioventriculară secvențială ar trebui luată în considerare la pacienții cu bloc atrioventricular complet, infarct de ventricul drept, și compromitere hemodinamică. Revascularizarea ar trebui luată în considerare la pacienții cu bloc atrioventricular total care încă nu au primit terapie de reperfuzie (ex. sosire tardivă).

Blocul atrioventricular asociat cu infarctul miocardic al pertelui inferior este frecvent supra-Hisian și frecvent se remite spontan sau după reperfuzie. Blocul atrioventricular asociat cu infarctul miocardic al peretelui anterior este frecvent infra-Hisian și are o rată mare de mortalitate din cauza necrozei miocardice extensive. Apariția unui bloc nou de ramură sau hemibloc, frecvent indică infarct miocardic anterior extensiv. Un electrod percutan ar trebui implantat în prezența blocului atrioventricular de grad înalt cu ritm de scăpare scăzut, dar și în cazul în care apare blocul bifascicular sau trifascicular. Indicațiile pentru stimulare sunt abordate în detaliu în gidurile ESC pentru stimulare cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă⁴⁶⁹.

8.4 Complicațiile mecanice

Complicațiile mecanice pot apărea în primele zile după STEMI, deși incidența a scăzut semnificativ în era revascularizării percutane primare. Complicațiile mecanice sunt amenințătoare de viață și necesită diagnosticare rapidă și tratament prompt. Hipotensiunea bruscă, reapariția durerii toracice, sufluri cardiace noi sugestive de regurgitare mitrală sau defect de sept ventricular, congestia pulmonară, sau turgescența jugulară ar trebui să ridice suspiciuni. Evaluarea ecografică de urgență este necesară când se suspectează complicații mecanice. O secțiune completă care dezbate complicațiile mecanice poate fi găsită în addenda web.

8.4.1 Ruptura de perete liber

Vezi addenda web

8.4.2 Ruptura de sept interventricular

Vezi addenda web

8.4.3 Ruptura de mușchi papilar

Vezi addenda web

8.5 Pericardita

Trei complicații majore pericardice pot apărea: pericardita precoce asociată infarctului miocardic, pericardita tardivă sau leziunea post-cardiacă (sindromul Dressler), și revărsatul pericardic. Acestea sunt discutate pe larg în addenda web.

8.5.1 Pericardita precoce sau tardivă (sindromul Dressler) asociată infarctului miocardic

Vezi addenda web

8.5.2 Revărsatul pericardic

Vezi addenda web

9. INFARCTUL MIOCARDIC CU ARTERE CORONARE EPICARDICE NON-OBSTRUCTIVE

O proporție importantă din infarctele miocardice, ce variază între 1-14% apare în absența bolii coronariene obstructive (>50% stenoză)^{10,11}. Demonstrarea bolii arteriale coronariene non-obstructive (<50% stenoză) la un pacient care prezintă simptome sugestive de ischemie și supradenivelare de segment ST sau echi-

valent nu exclude etiologia aterotrombotică din moment ce tromboza este un fenomen foarte dinamic iar placa de aterom aterosclerotică poate fi non-obstructivă.

Criteriile de diagnostic pentru infarctul miocardic cu artere coronare epicardice non-obstructive sunt prezentate în Tabelul 10. MINOCA (*myocardial infarction with non-obstructive coronary artery*) este un diagnostic de lucru și ar trebui să conducă medicul curant către investigarea cauzelor subiacente. Eșecul în a găsi cauzele subiacente poate conduce la tratament inadecvat și necorespunzător la acest pacienți.

Descrierea fiziopatologică a diferitelor entități etiologice ce pot conduce la MINOCA este dincolo de scopul acestui document, și a fost descris extensiv și definit în lucrări emise de ESC și în alte lucrări dedicate^{10,11}. Pacienții cu MINOCA pot îndeplini criteriile

Recomandări pentru tratamentul tahicardiilor ventriculare și a tulburărilor de conducere în faza acută		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
Tratamentul cu beta-blocante i.v. este indicat pentru pacienții cu TV polimorf și/sau FV, doar dacă nu este contraindicat ^{462,463} .	I	B
Revascularizarea completă și rapidă este recomandată pentru a trata ischemia miocardică ce poate fi prezentă la pacienții cu TV recurent și/sau FV ^{71,72} .	I	C
Amiodarona i.v. este recomandată pentru tratamentul TV polimorf recurent ³ .	I	C
Corecția dezechilibrelor electrolitice (în special hipopotasemia sau hipomagneziemia) este recomandată la pacienții cu TV și/sau FV ³ .	I	C
În caz de bradicardie sinusală cu intoleranță hemodinamică sau bloc atrio-ventricular de grad înalt fără ritm de scăpare stabil:		
• Tratamentul cronotrop pozitiv (noradrenalină, vasopresină, și/sau atropină) este indicat.	I	C
• Stimularea temporară este indicată în cazul absenței răspunsului la terapiei cronotropice.	I	C
• Angiografia de urgență cu scopul revascularizării este indicată dacă pacientul nu a primit deja, terapie de revascularizare.	I	C
Amiodarona i.v. ar trebui luată în considerare pentru TV recurent cu intoleranță hemodinamică în ciuda cardioversiei electrice repetate ⁴³⁸ .	IIa	C
Oprirea tahicardiei prin stimulare percutană și/sau suprastimularea ar trebui luate în considerare dacă TV nu poate fi controlat prin cardioversie electrică repetată.	IIa	C
Ablajia percutană cu radiofrecvență într-un centru specializat, urmată de implantarea unui defibrilator, ar trebui luată în considerare la pacienții cu TV recurent, FV, sau furtună electrică, în ciuda revascularizării complete și a terapiei optimele.	IIa	C
TV-ul recurent cu degradare hemodinamică, în ciuda cardioversiei electrice repetate ar putea fi tratată cu lidocaină dacă beta-blocantele, amiodarona și suprastimularea nu sunt eficiente/aplicabile ⁴³⁸ .	IIb	C
Tratamentul profilactic cu antiaritmice nu este indicat și poate fi chiar dăunător ^{464,465} .	III	B
Tahicardiile ventriculare asimptomatice sau irelevante hemodinamic nu ar trebui tratate cu medicamente antiaritmice.	III	C

TV = tahicardie ventriculară; FV = fibrilație ventriculară.
^a Clasă de recomandare
^b Nivel de evidență.

Tratamentul pe termen lung al tahicardiilor ventriculare și evaluarea riscului de moarte cardiacă subită		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
Implantarea defibrilatorului este recomandată pentru a reduce riscul de moarte cardiacă subită pacienților cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II-III) și FEVS ≤35% în ciuda terapiei optimele >3 luni și la ≥ de 6 săptămâni după infarctul miocardic, care ne așteptăm să supraviețuiască mai mult de 1 an cu un status funcțional bun ^{3,466,467} .	I	A
Implantarea defibrilatorului sau utilizarea temporară a unui defibrilator extern portabil ar putea fi luate în considerare la <40 de zile după infarctul miocardic pentru pacienții selecționați (revascularizare incompletă, disfuncția preexistentă a FEVS, apariția aritmiilor la >48 h de la debutul STEMI, TV polimorf sau FV).	IIb	B

TV = tahicardie ventriculară; FV = fibrilație ventriculară; NYHA = New York Heart Association; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; STEMI = ST elevation myocardial infarction.
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență.

atât pentru infarctul miocardic de tip I cât și de tip 2, conform definiției universale a infarctului miocardic⁸. Există etiologii separate care pot cauza MINOCA și acestea pot fi grupate în: (1) secundar disfuncțiilor arterelor coronare epicardice (ex. ruptura placilor aterosclerotice, ulcerarea, fisurarea, eroziunea sau disecția coronariană cu boală arterială coronariană prezentă sau nu) (infarctul miocardic de tip 1); (2) dezechilibru între disponibilul și necesarul de oxigen (ex. spasmul arterial coronarian și embolia coronariană) (infarctul miocardic de tip 2); (3) disfuncția endotelială coronariană (ex. spasmul microvascular) (infarct miocardic de tip 2); și (4) secundar disfuncțiilor miocardice fără implicarea arterelor coronare (miocardita⁴⁷⁰ sau sindromul Takotsubo). Ultimele două entități pot mima infarctul miocardic dar sunt mai bine clasificate ca fiind condiții de leziune miocardică. Identificarea cauzelor subiacente de MINOCA ar trebui să conducă la strategii de tratament specifice. Deși evoluția pacienților cu MINOCA depinde în principal de cauza subiacentă, prognosticul global este important, cu o mortalitate la 1 an de 3,5%¹⁰.

Pentru a găsi cauzele de MINOCA, sunt recomandate teste diagnostice suplimentare, în afară de coronarografie. În general, după excluderea CAD (*coronary artery disease*) obstructive, la un pacient care se prezintă cu STEMI, o ventriculografie și o ecocardiografie ar trebui luate în considerare în faza acută pentru a evalua cinetica parietală și revărsatul pericardic. În plus, s-ar putea considera teste diagnostice suplimentare dacă, vreuna dintre etiologiile mai sus descrise sunt prezente.

RMN-ul este o tehnică imagistică utilă datorită caracterizării tisulare unice non-invazive, ce permite identificarea tulburărilor de cinetică parietală, prezența edemului, și a cicatricei/fibrozei sau a unui pattern asemanător. Efectuarea unui RMN în primele două săptămâni după debutul simptomelor ar trebui luată în considerare pentru a crește acuratețea diagnostică a testului în identificarea cauzelor etiologice de MINOCA⁴⁷¹⁻⁴⁷³.

10. APRECIEREA CALITĂȚII VIEȚII

Există o mare diferență între tratamentul optim și cel actual al pacienților cu STEMI din întreaga lume⁴⁷⁵. Pentru a reduce această diferență și pentru a crește calitatea actului medical este indicat ca rețelele de STEMI și componentele individuale să stabilească indicatori măsurabili ai calității, sisteme care măsoare și să compare acești indicatori, să realizeze audituri de rutină, și să implementeze strategii care să confirme

că fiecare pacient cu STEMI primește cel mai bun tratament posibil în concordanță cu standardele acceptate și are cea mai bună evoluție posibilă (vezi addenda web). Indicatorii de calitate intenționează să măsoare și să compare calitatea furnizării serviciilor medicale și să servească în scop de fundație pentru inițiativele de creștere a calității⁴⁷⁶. Indicatorii de calitate propuși pentru a evalua calitatea îngrijirii pacienților sunt prezentați în Tabelul II.

Textul în extenso despre indicatorii de calitate poate fi găsit în addenda web.

II. LIPSA EVIDENȚELOR ȘI NOI ARII DE CERCETARE ÎN VIITOR

În ciuda evoluțiilor foarte mari în tratamentul STEMI din ultimele decade, arii importante de neclarități persistă, iar acestea ar trebui exploatate în viitor. Aici, identificam câteva, dar nu toate.

Conștientizarea publică și sistemele de urgență

Cele mai precoce stadii ale STEMI reprezintă cel mai vulnerabil timp, când cele mai multe morți cardice subite apar. Campanii publice cu scopul de a crește gradul de alertă precoce al pacienților cu simptome ischemice ar trebui să stabilească faptul că cea mai sigură cale este să contacteze sistemul medical de urgență. În timp ce anumite centre selectate și arii geografice au făcut progrese extraordinare în asigurarea unui tratament rapid de înaltă calitate cu prealerta-re de rutină a echipei de intervenționiști. Totuși, mai este loc de diseminare a managementului pre-spital într-un mod omogen la nivel mondial, inclusiv în zonele rurale. Programele educaționale și schimbul de experiență între state ar trebui să fie util în acest caz.

Selecția a 120 minute de la diagnosticul de STEMI până la reperfuzia prin PCI, ca și prag pentru a alege PCI sau fibrinoliza este bazată pe registre mai vechi și studii clinice cu strategii diferite de tratament față de cele prezentate în aceste document. Identificarea celui mai bun prag de timp pentru a alege o anumită strategie este de importanță capitală.

Reducerea ischemiei/sau a leziunii de reperfuzie

Dimensiunea finală a infarctului este unul dintre cei mai importanți predictorii ai evenimentelor pe termen lung la pacienții ce supraviețuiesc după STEMI. Introducerea unei terapii specifice de limitare a infarctului în practica clinică ar putea avea un impact masiv clinic și socio-economic. Câteva strategii, ce includ terapiile

Tabelul 10. Criteriile de diagnostic pentru infarctul miocardic cu artere coronare non-obstructive (adaptat după Agewall și colab.^{1,2})

Diagnosticul de MINOCA este făcut imediat după coronarografie la pacienți care prezintă manifestări compatibile cu IMA, cum este detaliat de următoarele criterii:

(1) Criteriile universale de IMA

(2) Artere coronare non-obstructive la coronarografie, definite ca nicio stenoză $\geq 50\%$ în orice arteră asociată infarctului

(3) Nicio cauză specifică clară pentru prezentare în urgență

MINOCA = myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; IMA = infarct miocardic acut.

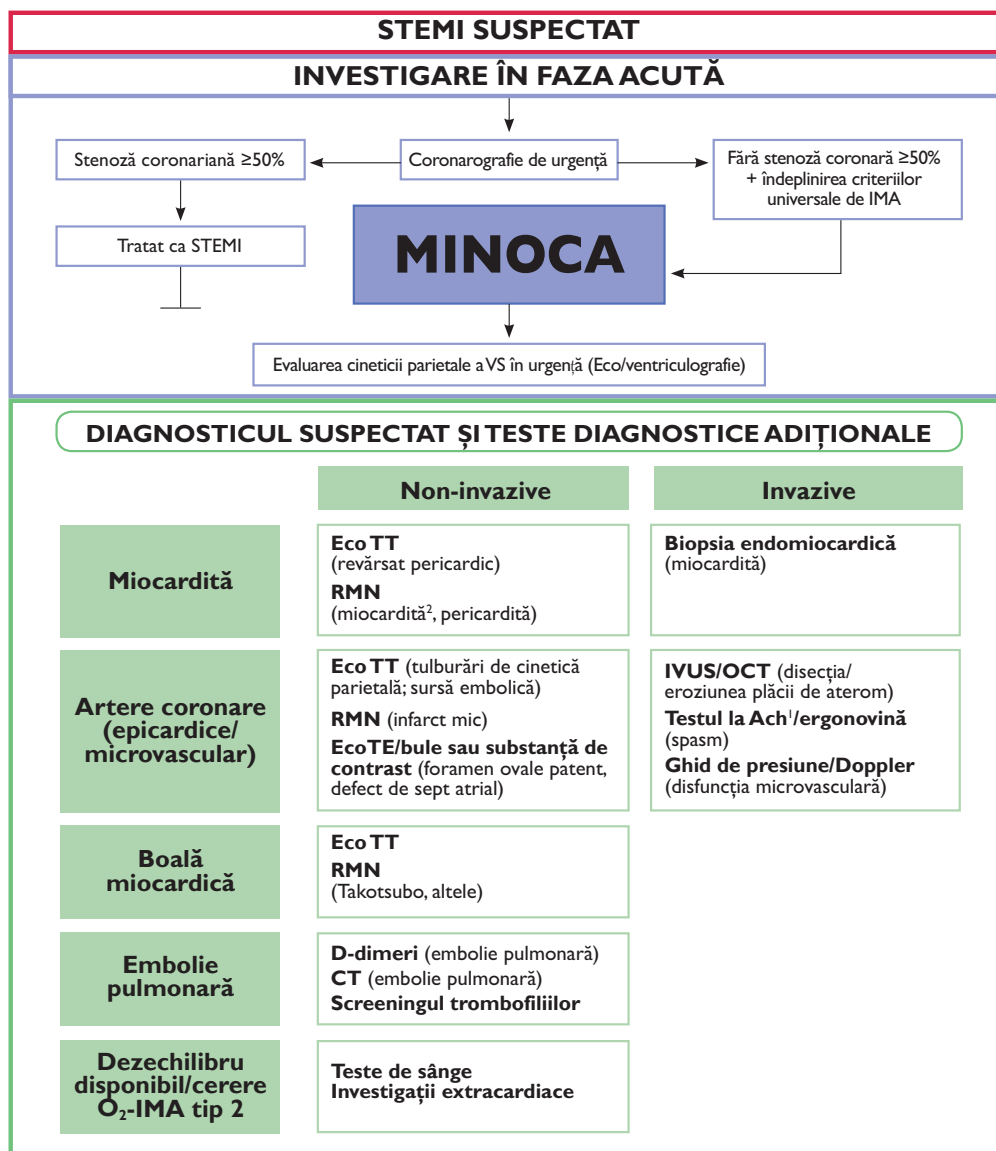


Figura 7. Diagrama cu testele diagnostice în MINOCA. RMN = rezonanță magnetică nucleară; IVUS = intravascular ultrasound (ecografie intravasculară); VS = ventriculul stâng; MINOCA = myocardial infarction with non-obstructed coronary artery; OCT = optical coherence tomography (tomografie de coerență optică); STEMI = ST elevation myocardial infarction; Eco TE = ecografie trans-esofagiană; Eco TT = ecografie trans-toracică; Sindromul Takotsubo nu poate fi diagnosticat cu certitudine în faza acută deoarece definiția necesită evaluare imagistică periodică pentru a documenta recuperarea funcției ventriculului stâng. IVUS și OCT, în mod frecvent arată mai multe plăci de aterom decât cele apreciate prin angiografie. Acestea cresc sensibilitatea pentru disecții. Dacă imagistica coronariană trebuie realizată, este bine ca aceasta să se realizeze la momentul cateterismului cardiac, după coronarografie. Pacienții ar trebui înștiințați despre informațiile adiționale pe care aceste teste le pot furniza și creșterea mică a riscului asociat cu imagistica intracoronariană.

1 • Testele provocatoare pentru spasmul coronarian ar trebui luate în considerare la pacienți selecționați, cu infarct miocardic recent și cu suspiciune de angină vasospastică. Manevrelor provocatorii trebuie efectuate de specialiști cu experiență și nu chiar, în faza acută a STEMI.

2 • Miocardita suspectată clinic pe baza criteriilor a Grupului de Lucru ESC = fără stenoză $\geq 50\%$ și pattern non-ischemic la RMN. Diagnosticul clar de miocardită conform aceluiași Grup de Lucru = fără stenoză $\geq 50\%$ plus conformarea prin biopsie endomiocardică (histologie, imunohistologie, tehnici de polimerizare în lanț pentru a detecta genomul agentului infecțios, în principal virus).

Indicatori de calitate	
Tipul indicatorului și procesul	Indicator de calitate
Măsurile structurale (organizația)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Centrul ar trebui să fie parte a unei rețele special dezvoltate pentru tratamentul rapid și eficient al pacienților suferinzi de STEMI și să aibă protocoale care să acopere următoarele puncte: <ul style="list-style-type: none"> • Un telefon unic de urgență pentru contactul cu sistemul medical de urgență • Interpretarea pre-spital a ECG-ului pentru diagnostic și decizie în vederea transferului imediat către centru PCI • Activarea pre-spital a laboratorului de cateterism • Transport (ambulanță/elicopter) echipat cu defibrilatoare 2) Timpii cheie până la reperfuție sunt înregistrați în mod sistematic și periodic revăzuți pentru evaluarea performanțelor centrului și a rețelelor de pacienți
Performanța măsurilor pentru terapia de reperfuție	<ol style="list-style-type: none"> 1) Proporția pacienților cu STEMI sosiți în primele 12 ore care primesc terapie de reperfuție 2) Proporția pacienților cu terapie de reperfuție în timpul recomandat, definită ca: <ul style="list-style-type: none"> • Pentru pacienții evaluați pre-spital: <ul style="list-style-type: none"> ◆ <90 minute de la diagnosticul de STEMI până la traversarea ghidului în artera incriminată, pentru reperfuția prin PCI ◆ <10 minute de la diagnosticul de STEMI la bolusul de trombolitic pentru reperfuția prin fibrinoliză • Pentru pacienții internați în centrele PCI: <ul style="list-style-type: none"> ◆ <60 minute de la diagnosticul de STEMI până la trecerea ghidului în artera incriminată pentru reperfuția prin PCI • Pentru pacienții transferați: <ul style="list-style-type: none"> ◆ <120 minute de la diagnosticul de STEMI până la trecerea ghidului în artera incriminată pentru reperfuția prin PCI ◆ <30 minute de la intrare/ieșire pe ușă pentru pacienții care se prezintă într-un centru non-PCI (în trecere către un centru PCI)
Performanța măsurilor pentru evaluarea riscului în spital	<ol style="list-style-type: none"> 1) Proporția de pacienți care au FEVS evaluată înainte de externare
Performanța mijloacelor de terapie antitrombotică în spital	<ol style="list-style-type: none"> 1) Proporția de pacienți fără o contraindicație clară și documentată pentru aspirină și/sau un inhibitor de P2Y12, externați cu DAPT
Performanța mijloacelor de tratament la externare și consiliere	<ol style="list-style-type: none"> 1) Proporția de pacienți fără o contraindicație, cu statină prescrisă la externare 2) Proporția de pacienți cu FEVS ≤40% sau date clinice de insuficiență cardiacă și fără contraindicații cu un beta-blocant prescris la externare 3) Proporția de pacienți cu FEVS ≤40% sau date clinice de insuficiență cardiacă și fără contraindicații cu un IECA (sau blocant al receptorilor de angiotensină II, dacă nu este tolerat) prescris la externare 4) Proporția de pacienți care au renunțat la fumat prin consiliere/sau au fost sfătuiți, la externare 5) Proporția de pacienți fără contraindicații incluși în programe de prevenție secundară /reabilitare cardiacă la externare
Evoluția raportată de pacient	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitatea programului de a obține feedback în privința experienței pacientului și în privința calității informațiilor pe care le-a primit, incluzând următoarele puncte: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Controlul anginei ◆ Explicațiile date de medici și asistente (despre boală, riscul/beneficiul tratamentului la externare, urmărirea pe termen lung) ◆ Informațiile la externare privind în cazul în care durerea reapare și recomandarea de urma programe de reabilitare (inclusiv renunțatul la fumat și consiliere a regimului alimentar)
Măsurile de urmărire a evoluției	<ol style="list-style-type: none"> 1) Mortalitatea ajustată la 30 de zile (ex. scorul de risc GRACE ajustat) 2) Rata de reinternare ajustată la 30 de zile
Indicatori compoziți ai calității bazați pe oportunitatea terapiei	<ul style="list-style-type: none"> • Proporția de pacienți cu FEVS >40% fără dovezi de insuficiență cardiacă care primesc la externare doze mici de aspirină, inhibitori de P2Y12 și statină în doză mare • Proporția de pacienți cu FEVS ≤40% și/sau insuficiență cardiacă ce primesc la externare doză mică de aspirină, inhibitor de P2Y12, statină în doză mare, IECA (sau blocant de receptor ai angiotensinei II) și un beta-blocant

IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei II; DAPT = dual antiplatelet therapy (terapie antiplachetară duală); ECG = electrocardiogramă; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST elevation myocardial infarction.

mecanice și farmacologice au demonstrat o reducere a infarctului prin reducerea ischemiei și a leziunii de reperfuție în cadrul unor studii clinice experimentale și de scară mică, dar până acum niciun studiu la scară mare nu a demonstrat un beneficiu clinic. Un posibil motiv pentru această slabă translație este dificultatea de asigurarea fondurilor pentru a desfășura un studiu clinic solid în acest context.

Perfecționarea regimurilor de tratament antitrombotic (pe termen lung/scurt)

Terapia antitrombotică este centrul abordării terapeutice în STEMI. În ciuda evoluțiilor importante, întrebări importante rămân fără răspuns. Care este cel mai bun regim antitrombotic în acut sau de menținere la pacienții care au indicație de anticoagulant oral? Care este cel mai bun interval pentru doza de

încărcare orală cu inhibitor de P2Y₁₂ și care sunt cele mai bune strategii pentru terapiile antitrombotice i.v.? Care este rolul unui inhibitor de P2Y₁₂ potent în cazul pacienților care vor face tromboliză? Care este rolul real al aspirinei în era noilor agenți antiagreganți potenți și a dozelor mici de anticoagulant? Care este cea mai bună durată de tratament cu inhibitor de P2Y₁₂ ca regim antitrombotic unic sau în combinație cu alte medicamente?

Beta-blocantele și IECA

Deși cercetarea în ceea ce privește aceste clase de medicamente a fost intensă în ultimele decade, mai recent, a fost totuși o lipsă de studii clinice solide. Cel mai bun interval (și ruta de administrare) pentru introducerea beta-blocanților nu este încă stabilit. Rolul terapiei de menținere cu beta-blocant este bine stabilită pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și/sau FEVS scăzută, dar valoarea clinică acestora pentru restul pacienților cu STEMI nu a fost prospectiv testată în studii clinice dedicate pacienților reperfuzați. Aceleași limitări sunt rezervate și IECA în tratamentul de menținere.

Stratificarea riscului post-STEMI

Strategia de terapie optimă pentru a minimaliza riscul de moarte cardiacă subită la pacienții care dezvoltă TV sau FV în fazele precoce post-STEMI nu este încă definită clar. În ciuda beneficiului clinic al defibrilatoare implantabile pentru pacienții cu FEVS scăzută și status funcțional scăzut la săptămâni după ce infarctul a fost stabilit, există totuși nevoia pentru stabilirea unor algoritmi mai clari de stratificare a riscului de moarte subită.

Cel mai bun management al leziunilor non-incriminate ar trebui studiat. Leziunile nerezolvate sunt cele mai bune criterii pentru a ghida PCI (angiografie, FFR, sau aprecierea vulnerabilității plăcii de aterom) și pentru a stabili cel mai bun interval pentru revascularizare completă dacă aceasta este indicată (în timpul PCI primar sau temporizat, incluzând temporizarea în timpul spitalizării sau după).

Șocul și dispozitivele de asistare ventriculară stângă

Insuficiența cardiacă severă și șocul sunt cei mai importanți predictorii de prognostic negativ la pacienții cu STEMI. În plus față de revascularizarea de urgență a vasului incriminat și terapia medicală standard pentru reducerea pre- și postsarcinii, există dovezi puține

ne pentru utilizarea sistematică a agenților inotropi și vaso-presori, precum și a suportului mecanic. În mod similar, beneficiul revascularizării complete de rutină în timpul procedurii de revascularizare index nu a fost demonstrat în mod formal. Utilizarea balonului de contrapulsie intraaortică nu a întrunit așteptările privind ben eficiența, în timp ce dispozitivele de asistare ventriculară stângă și membrana de oxigenare extracorporeală sunt din ce în ce mai populare, dar nu au fost evaluate în studii clinice. Este necesară cât mai repede evaluarea sistematică a strategiilor farmacologice și intervenționale precum și dispozitivele de asistare ventriculară stângă la pacienții cu șoc.

Repararea/salvarea miocardică

Eficiența și siguranța noilor terapii capabile să înlocuiască miocardul neviabil sau să prevină remodelarea negativă (ex. terapie celulară sau terapie genică) este o promisiune neonorată. Există o nevoie acută de studii de cercetare fundamentală pentru o înțelegere mai bună a proceselor biologice implicate în creșterea miocardului și repararea acestuia, în sensul că există motive puternice de a transla studiile către modele animale relevante și în final pe oameni.

Nevoia de date observaționale și datele din lumea reală

Cu scopul de a înțelege neajunsurile și provocările practicii clinice, pentru aprecierea calității și pentru analiza comparativă, registrele validate și neselectionate precum și baze de date clinice sunt necesare. În acest document, noi am specificat indicatorii ai calității ce intenționează să măsoare și să compare calitatea furnizării de servicii medicale și să fie folosiți ca fundație pentru inițiativele de ameliorare a calității. Efectele lor pe rezultatele clinice și procedurale trebuie evaluate.

Nevoia de studii clinice pragmatice din viața reală

Una din limitările studiilor clinice înalt selectiv controlate este aplicabilitatea lor în lumea reală. Criteriile de includere stricte, managementul prestabilit, și rezultatele urmăririi după o durată scurtă conduc la alterarea implementării globale a rezultatelor. O oportunitate este să implementăm cercetării clinice studii clinice randomizate bazate pe registre⁴⁷⁷. Aceste studii sunt mai puțin selective și sunt alterative mai ieftine la cele clasice, în special pentru terapii utilizate în practică clinică.

12. MESAJE CHEIE

1. **Epidemiologia STEMI-ului:** deși rata mortalității asociate cu boala cardiacă ischemică s-a redus în Europa în ultimele decade; aceasta este încă, totuși, cea mai frecventă cauză de deces la nivel mondial. Incidențele relative ale STEMI și NSTEMI scad și respectiv, cresc. În ciuda scăderii ratei decesului în acut și pe termen lung, asociate STEMI, în paralel cu răspândirea utilizării reperfuzie, mortalitatea rămâne substanțial crescută. Rata decesului intraspitalicesc pe pacienți neselecționați cu STEMI din registrele naționale europene variază între 4 și 12%.
2. **Aspectele legate de gen:** Femeile tind să beneficieze de terapia de reperfuzie și de alte terapii dovedite prin studii, mai puțin decât bărbații/mai întârziat decât bărbații. Este important de remarcat că femeile și bărbații beneficiază în mod egal după reperfuzie și de alte terapii asociate STEMI, așa că ambele genuri necesită management egal.
3. **ECG-ul și diagnosticul de STEMI:** În unele cazuri, pacienții pot avea ocluzia totală a arterei/ischemie globală în absența supradenivelării caracteristice pe ECG (ex. bloc de ramură, stimulare ventriculară, unde T hiperacute, supradenivelare izolată de segment ST în derivațiile anterioare, și/sau subdenivelare globală de segment ST asociată cu supradenivelare de segment ST în aVR). La pacienții cu modificările enumerate și prezentare clinică sugestivă de ischemie în evoluție, strategia de reperfuzie prin PCI per primam (ex. coronarografie de urgență și PCI, dacă este indicată) trebuie urmată.
4. **Alegerea strategiei de reperfuzie:** Diagnosticul de STEMI (definit ca timpul de la care ECG-ul pacientului cu ischemie este interpretat ca având supradenivelare de segment ST sau echivalent) este punctul zero de la care pornește ceasul strategiei de reperfuzie. Pacienții cu STEMI ar trebui să beneficieze de reperfuzia percutană primară numai dacă timpul de la diagnostic până la reperfuzie nu depășește 120 minute, în care situație tromboliza ar trebui inițiată imediat (ex. mai puțin de 10 min de la diagnostic)
5. **Rețelele de management în STEMI:** Coordonaarea dintre sistemul medical de urgență și spitale cu protocoale scrise de comun acord este piesa centrală în managementul STEMI. Sitele medicale de urgență trebuie să transfere pacienți 24/7 către centrele PCI cu volume mari de pacienți indiferent dacă strategia primară de tratament este PCI sau fibrinoliza pre-spital. Sistemul medical de urgență trebuie să anunțe imediat spitalul PCI după alegerea strategiei de reperfuzie. Transferul pacientului către centru PCI trebuie să șunteze departamentul de urgență.
6. **Stopul cardiac și strategia de reperfuzie:** Pacienții cu supradenivelare de segment ST pe ECG-ul post-resuscitare ar trebui să urmeze strategia de revascularizare prin PCI per primam. În cazurile fără supradenivelare de segment ST pe ECG-ul postresuscitare, dar cu suspiciune înaltă de ischemie în evoluție, coronarografia de urgență trebuie făcută în primele 2 ore după o scurtă evaluare pentru a exclude cauzele non-coronariene. În toate cazurile, decizia pentru coronarografie trebuie corelată statusul neurologic al pacientului.
7. **Aspect tehnice în timpul PCI-ului per primam:** Accesul radial de rutină și implantarea de stenturi active sunt standardul de tratament în STEMI. Trombospirația de rutină și temporizarea stentării sunt contraindicate.
8. **Managementul leziunilor non-incriminate:** Tratamentul stenozelor severe (evaluate fie prin angiografie, fie prin FFR) ar trebui considerat premergător externării (fie imediat în timpul procedurii index, fie în zilele următoare). În șocul cardiogen, PCI-ul pe leziunile non-incriminate ar trebui efectuat în timpul procedurii index.
9. **Terapia antitrombotică:** Anticoagulantele și dubla antiagregare plachetară sunt centrul abordării farmacologice în faza acută din STEMI. PCI per primam: heparina nefracționată (enoxaparina și bivalirudina pot fi alternative), și doze de încărcare de aspirină și prasugrel/ticagrelor. Fibrinoliză: enoxaparina (heparina nefracționată ar putea fi o alternativă), și doze de încărcare de aspirină și clopidogrel. Terapia de menținere este cu doze mici de aspirină și prasugrel/ticagrelor.
10. **Tratamentul în faza acută:** După reperfuzie pacienții trebuie monitorizați pentru cel puțin 24 de ore. Tratamentul în ambulator și externarea rapidă este cea mai bună opțiune pentru pacienții fără complicații. Pe de altă parte, implementarea prevenției secundare este limitată subliniind importanța colaborării între părțile implicate.

11. **Categoria de pacienți speciali:** Pacienții care primesc anticoagulante orale cu insuficiență renală și/sau vârstnici reprezintă o provocare în termeni de tratament antitrombotic optim. O atenție deosebită trebuie arătată reducerii dozelor în anumite strategii de tratament, pentru acești pacienți. Pacienții cu diabet zaharat și cei care nu fac terapie de reperfuție reprezintă un alt subset de pacienți ce necesită atenție sporită.
12. **Imagistica în STEMI:** Imagistica non-invazivă este foarte utilă în managementul pacienților cu STEMI pe termen lung și scurt.
13. **MINOCA:** O importantă proporție de pacienți cu STEMI nu au o stenoză coronariană semnificativă la coronarografia în urgență. Este important să facem teste suplimentare pentru a identifica etiologie și pentru a customiza terapia, care uneori poate fi diferită de cea din STEMI.

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Recomandări pentru diagnosticul inițial		
Înregistrarea și interpretarea unui ECG cu 12 derivații este indicată cât mai repede posibil la momentul primului contact medical, cu o durată maximă de 10 min.	I	B
Monitorizarea ECG cu posibilități de defibrilare este indicată cât mai rapid pentru toți pacienții cu suspiciune de STEMI.	I	B
Recomandări pentru ameliorarea hipoxemiei și a simptomelor		
Administrarea de oxigen de rutină nu este recomandată pacienților cu SaO ₂ ≥90%.	III	B
Recomandări pentru stopul cardiac		
PCI-ul per primam este recomandat pacienților cu stop cardiac resuscitat și cu ECG compatibil cu diagnosticul de STEMI.	I	B
Un management al temperaturii țintă este indicat imediat după resuscitare la pacienții cu stop cardiac ce sunt neresponsivi în continuare.	I	B
Răcirea pre-spital prin infuzie de doze mari de volume reci i.v. imediat după revenirea circulației spontane nu este recomandată.	III	B
Recomandări logistice pentru tratamentul prespital		
Este recomandat ca managementul prespital al pacienților cu STEMI să fie bazat pe rețele regionale desemnate pentru a face terapie de reperfuție rapid și eficient, cu eforturi de a face posibilă PCI-ul per primam pentru cât mai mulți pacienți.	I	B
Este recomandat ca centrele PCI să efectueze revascularizări 24/7 fără întârziere.	I	B
Este recomandat ca pacienții transferați pentru PCI per primam să șunteze departamentele de urgență și terapia de monitorizare coronariană și să fie transferați direct în sala de cateterism.	I	B
Recomandări pentru terapia de reperfuție		
Terapia de reperfuție este indicată pentru toți pacienții cu simptome de ischemie ≤12 ore și cu supradenivelare de segment ST.	I	A
Dacă PCI-ul nu poate fi realizat în timpul recomandat după diagnosticul de STEMI, terapia fibrinolică este recomandată în primele 12 ore de la debutul simptomelor la pacienții fără contraindicații.	I	A
La pacienții asimptomatici, PCI-ul de rutină pe o arteră coronară incriminată >48 ore după debutul STEMI nu este indicată.	III	A
Recomandări pentru aspectele procedurale ale PCI per primam		
PCI per primam pe artera incriminată este indicată.	I	A
Stentarea este recomandată (față de angioplastia cu balon) pentru PCI per primam.	I	A
Stentarea cu stenturi active de nouă generație spre deosebire de stenturile simple este recomandată în PCI per primam.	I	A
Abordul radial este recomandat în fața celui femural dacă este efectuat de un operator de a. radială experimentat.	I	A
Folosirea de rutină a trombaspirației nu este recomandată.	III	A
Temporizarea stentării de rutină nu este recomandată.	III	A
Recomandări de terapie antitrombotică peri- și postprocedural la pacienții cu PCI per primam		
Un inhibitor de P2Y ₁₂ (prasugrel sau ticagrelor), sau clopidogrel dacă acestea nu sunt disponibile sau contraindicate este recomandat înaintea PCI (sau cel puțin la momentul PCI) și menținut până la 12 luni dacă nu există contraindicații cum ar fi un risc crescut de sângerare masivă.	I	A
Aspirină oral sau i.v. (incapabil să înghită) este recomandată cât mai repede posibil la toți pacienții fără contraindicații.	I	B
Fondaparina nu este indicată pentru PCI per primam.	III	B
Recomandări pentru terapia fibrinolică		
Când fibrinoliza este aleasă ca terapie de reperfuție, este recomandat să se inițieze tratamentul cât mai repede după diagnosticul de STEMI, de preferat pre-spital.	I	A
Un agent specific fibrinei (ex. tenecteplase, alteplase, reteplase) este recomandat.	I	B
Aspirină orală sau i.v. este indicată.	I	B
Clopidogrelul este recomandat în asociere cu aspirina.	I	A
Anticoagularea este recomandată la pacienții trombolizați până la realizarea revascularizării (dacă este realizată) sau pentru durata internării de până la 8 zile. Anticoagulantul poate fi:		
• Enoxaparină i.v. urmată de administrare s.c. (de preferat față de HNF)	I	A
• HNF dată în bolus ajustată la greutate, urmată de infuzie continuă.	I	B

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Transferul catre un centru cu posibilități PCI este indicat pentru toți pacienții imediat după tromboliză.	I	A
Coronarografia de urgență și PCI dacă este indicată sunt recomandate pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă/șoc.	I	A
PCI de salvare este indicată imediat după ce fibrinoliza a eșuat (<50% din diminuarea supradenivelării la 60-90 minute) sau în momentul prezenței instabilității hemodinamice sau electrice, sau agravarea ischemiei.	I	A
Coronarografia și PCI pe artera incriminată, dacă este indicată, este recomandată între 2-24 ore după fibrinoliză eficientă.	I	A
Coronarografia de urgență și PCI dacă este nevoie sunt indicate în cazul ischemiei recurente sau dovezilor de reocluzie după fibrinoliză inițială eficientă.	I	B
Recomandările pentru evaluare imagistică și testare de stres la pacienții cu STEMI		
Ecocardiografia de rutină pe parcursul spitalizării pentru a evalua funcția VS și VD de repaus, pentru a detecta complicațiile mecanice precoce post-infarct și pentru a exclude trombii din VS, este indicată la toți pacienții.	I	B
Recomandări pentru aspectele comportamentelor ocupaționale după STEMI		
Este recomandat să se identifice fumatorii și să fie permanent sfătuiți să renunțe la fumat, să se ofere ajutor și suport pe viitor, terapii de substituție a nicotinei, vareniclină, și bupropion singure sau în combinație.	I	A
Participarea la programe de reabilitare cardiacă este recomandată.	I	A
Recomandări pentru menținerea terapiei antitrombotice după STEMI		
Terapia antiagregantă cu aspirină în doze mici (75-100 mg) este indicată.	I	A
Dubla antiagregare plachetară formată din aspirină și plasugrel/ticagrelor (sau clopidogrel dacă ticagrelorul și prasugrelul nu sunt disponibile sau contraindicate) este recomandată pentru 12 luni după PCI, numai dacă nu există contraindicații cum ar fi un risc crescut de sângerare.	I	A
Un IPP în asociere cu dubla antiagregare este recomandat pentru pacienții cu risc crescut de hemoragie gastro-intestinală.	I	B
Recomandări pentru terapiile de rutină în fazele acută, subacută și pe termen lung		
Tratamentul oral cu beta-blocante este indicat la pacienții cu insuficiență cardiacă și/sau FEVS ≤40%, doar dacă nu este contraindicat.	I	A
Beta-blocantele i.v. trebuie evitate la pacienții cu hipotensiune, insuficiență cardiacă acută, bloc atrio-ventricular sau bradicardie severă.	III	B
Este recomandat să se înceapă tratament cu doze mari de statină cât mai repede posibil, doar dacă nu este contraindicat și să se mențină pe termen lung.	I	A
Se recomandă o țintă pentru LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) sau o reducere cu cel puțin 50% a LDL-C dacă valoarea de plecare este 1,8-3,5 mmol/L.	I	B
Un IECA este recomandat, începând cu primele 24 ore după STEMI la pacienții cu dovezi de insuficiență cardiacă, disfuncție sistolică de VS, diabet zaharat sau infarct miocardic în antecedente.	I	A
Un blocant al receptorilor pentru angiotensina II, de preferat valsartan, este o alternativă la IECA pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și/sau disfuncție sistolică de VS, în mod particular pentru cei intoleranți la IECA.	I	B
Antagoniști ai receptorilor mineralo-corticoizi sunt recomandați la pacienții cu FEVS ≤40% și insuficiență cardiacă sau diabet zaharat, care deja primesc IECA, beta-blocant, dat fiind că nu avem insuficiență renală sau hiperpotasemie.	I	B
Recomandări pentru tratamentul disfuncției de VS și pentru insuficiența cardiacă acută în STEMI		
Un IECA (sau dacă nu este tolerat, un blocant al receptorilor de angiotensină II) este indicat cât mai repede posibil pentru toți pacienții stabili hemodinamici care fac dovada unei FEVS ≤40% și/sau insuficiență cardiacă pentru a reduce riscul de deces sau reinternare.	I	A
Terapia cu beta-blocante este recomandată pentru pacienții cu FEVS ≤40% și/sau insuficiență cardiacă după stabilizare pentru a reduce riscul de deces, IM recurent și reinternare pentru insuficiență cardiacă.	I	A
Un antagonist de receptori mineralo-corticoizi este recomandat la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS ≤40%, fără insuficiență renală severă sau hiperpotasemie pentru a reduce internările de cauză cardiacă și decesul.	I	B
Recomandări pentru tratamentul șocului cardiogenic în STEMI		
PCI de urgență este indicat pentru pacienții cu șoc cardiogen dacă anatomia coronariană o permite. Dacă anatomia coronariană nu este pretabilă pentru PCI, sau PCI a eșuat, bypass-ul aorto-coronarian de urgență este indicat.	I	B
Balonul intraaortic de contrapulsie de rutină nu este indicat.	III	B
Recomandări pentru tratamentul fibrilației atriale în STEMI		
Digoxinul este ineficient în conversia la ritm sinusal a fibrilației atriale nou-apărute și nu este indicat pentru controlul ritmului.	III	A
Blocantele de canal de calciu și beta-blocantele, inclusiv sotalolul sunt ineficiente în conversia la ritm sinusal a fibrilației atriale nou-apărute.	III	B
Tratamentul profilactic cu antiaritmice pentru a preveni fibrilația atrială nu este indicat.	III	B
Recomandări pentru tratamentul aritmiilor ventriculare și a tulburărilor de conducere în faza acută		
Tratamentul cu beta-blocante intravenos este indicat pentru pacienții cu TV polimorf și/sau FV fără contraindicații.	I	B
Tratamentul profilactic cu antiaritmice nu este indicat și poate fi chiar dăunător.	III	B
Recomandări pentru tratamentul pe termen lung al aritmiilor ventriculare și evaluarea riscului de moarte cardiacă subită		
Terapia cu defibrilator implantabil este recomandată pentru a reduce riscul de moarte cardiacă subită la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică (NYHA II-III) și FEVS ≤35%, în ciuda terapiei medicale optime >3 luni și la cel puțin 6 săptămâni post-infarct și care ne așteptăm să trăiască cu un status funcțional bun cel puțin un an.	I	A

Recomandări cu clasă I sau II și un nivel de evidență A sau B. vedeți lista de abrevieri și acronime pentru explicația prescurtărilor.

^a Clasă de recomandare;

^b Nivel de evidență.

14. **Indicatori ai calității:** În unele cazuri există un gol între tratamentul optim bazat pe ghiduri și tratamentul primit de pacienții cu STEMI. Cu scopul de a reduce această diferență este important să avem stabiliți indicatori de calitate, să facem audit, și să ameliorăm rezultatele în viața reală. Este recomandată utilizarea unor indicatori ai calității clar definiți și validați pentru a evalua managementul pacienților cu STEMI.

13. MESAJE DE "A FACE/A NU FACE" BAZATE PE DOVEZI PREZENTE ÎN GHIDURI

14. ADDENDA WEB

Toate figurile și tabelele sunt disponibile pe addenda web la: *European Heart Journal* online sau pe site-ul ESC.

Bibliografie

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541–2619.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 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* 2016;37(3):267–315.
3. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–2867.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315–2381.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deferereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–2962.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200.
7. Valgimigli M, OTHER AUTHORS TO BE INSERTED HERE. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the Management of Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Niemenen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasileva EJ, Mendis S, ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551–2567.
9. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Newby LK, Peterson ED, Hochman JS. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J* 2009;158(4):688–694.
10. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic

- review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131(10):861–870.
11. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015;36(8):475–481.
 12. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P, on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38(3):143–153.
 13. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation* 2016;133(20):1916–1926.
 14. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232–3245.
 15. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. *J Am Heart Assoc* 2015;4(3):e001445.
 16. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40–47.
 17. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.
 18. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943–957.
 19. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29–322.
 20. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, Ahn C, Timmermans RJ, Cooper HA, Fonarow GC, Frishman WH, Panza JA, Bhatt DL. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of st-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(18):1961–1972.
 21. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattani S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;308(10):998–1006.
 22. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, Gray HH, Deanfield J, Fox KA, Feltbower R. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003–2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart* 2014;100(7):582–589.
 23. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniadis L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noc M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabate M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35(29):1957–1970.
 24. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrom T, Grande P, Saunamaki K, Jorgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2101–2108.
 25. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, Jensen J, Nilsson T, de Smet BJ, Sjogren I, Thorvinger B, Lagerqvist B. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1222–1230.
 26. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdts E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016;37(1):24–34.
 27. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126(2):461–469.
 28. Kaul P, Armstrong PW, Sookram S, Leung BK, Brass N, Welsh RC. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;161(1):91–97.
 29. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160(1):80–87.e3.
 30. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, Cho MC, Kim YJ, Chae SC, Yoon JH, Gwon HC, Han KR, Kim JH, Ahn YK, Jeong MH, Kim HS, Choi DJ, KAMIR/KorMI Registry. Sex differences in management and mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *Am J Cardiol* 2012;109(6):787–793.
 31. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol* 2015;115(3):303–306.
 32. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Højbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 2010;31(6):684–690.
 33. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, Luepker RV. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155(5):862–868.
 34. de Torbal B, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DA, Stricker BH, Hofman A, Witteman JC. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*

- 2006;27(6):729–736.
35. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T, Bushnell AC, Chandra-Strobos N. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139(12):979–986.
 36. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr, Kirk JD, Smith SC, Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97(4):437–442.
 37. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, Jansky P, Norekval TM, Swahn E, Thygesen K, Vrints C, Zahger D, Arntz HR, Bellou A, De La Coussaye JE, De Luca L, Huber K, Lambert Y, Lettino M, Lindahl B, McLean S, Nibbe L, Peacock WF, Price S, Quinn T, Spaulding C, Tatu-Chitoiu G, Van De Werf F. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care* 2011;13(2):56–67.
 38. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, Jewell J, Mahmud E, Dunford JV, Hokanson J, Smith SW, Baran KW, Swor R, Berman A, Wilson BH, Aluko AO, Gross BW, Rostkyus PS, Salvucci A, Dev V, McNally B, Manoukian SV, King SB, 3rd. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(4):339–346.
 39. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, Snooks H, McLean S, Woollard M, Weston C. 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(12):944–950.
 40. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, Trautner S, Hansen TM, Botker HE, Lassen JF, Andersen HR. 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(4):430–436.
 41. Chan AW, Kornder J, Elliott H, Brown RI, Dorval JF, Charania J, Zhang R, Ding L, Lalani A, Kuritzky RA, Simkus GJ. Improved survival associated with prehospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(12):1239–46.
 42. Dhruva VN, Abdelhadi SI, Anis A, Gluckman W, Hom D, Dougan W, Kaluski E, Haider B, Klapholz M. ST-Segment Analysis Using Wireless Technology in Acute Myocardial Infarction (STAT-MI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(6):509–513.
 43. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(6):1273–1279.
 44. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983;286(6375):1405–1408.
 45. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, Armstrong PW, Granger CB. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009;301(17):1779–1789.
 46. Rokos IC, Farkouh ME, Reiffel J, Dressler O, Mehran R, Stone GW. Correlation between index electrocardiographic patterns and pre-intervention angiographic findings: insights from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79(7):1092–1098.
 47. Stribling WK, Kontos MC, Abbate A, Cooke R, Vetrovec GW, Dai D, Honeycutt E, Wang TY, Lotun K. Left circumflex occlusion in acute myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2011;108(7):959–963.
 48. Dixon WC, 4th, Wang TY, Dai D, Shunk KA, Peterson ED, Roe MT. Anatomic distribution of the culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(16):1347–1348.
 49. Wang TY, Zhang M, Fu Y, Armstrong PW, Newby LK, Gibson CM, Moliterno DJ, Van de Werf F, White HD, Harrington RA, Roe MT. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *Am Heart J* 2009;157(4):716–723.
 50. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996;334(8):481–487.
 51. Wong CK, French JK, Aylward PE, Stewart RA, Gao W, Armstrong PW, Van De Werf FJ, Simes RJ, Raffel OC, Granger CB, Califf RM, White HD. Patients with prolonged ischemic chest pain and presumed-new left bundle branch block have heterogeneous outcomes depending on the presence of ST-segment changes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):29–38.
 52. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundlebranch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999;281(8):714–719.
 53. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, Armstrong PW, Granger CB. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011;108(6):782–788.
 54. Chang AM, Shofer FS, Tabas JA, Magid DJ, McCusker CM, Hollander JE. Lack of association between left bundle-branch block and acute myocardial infarction in symptomatic ED patients. *Am J Emerg Med* 2009;27(8):916–921.
 55. Widimsky P, Rohac F, Stasek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlavek J, Kral A, Mrazek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bilkova D, Fischerova M, Vondrak K, Maly M, Lorencova A. 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.
 56. Madias JE. The nonspecificity of ST-segment elevation > or = 5.0mm in VI-V3 in the diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. *J Electrocardiol* 2004;37(2):135–139.
 57. Sgarbossa EB, Pinski SL, Gates KB, Wagner GS. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. GUSTO-I Investigators. *Am J Cardiol* 1996;77(5):423–424.
 58. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Menon V. Magnitude and consequences of missing the acute infarct-related circumflex artery. *Am Heart J* 2009;158(5):706–712.
 59. From AM, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2010;106(8):1081–1085.
 60. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA, Jr, Budaj A, Lopez-Sendon J, Brieger D, Allegro J, Steg G, Goodman SG. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154(1):71–78.
 61. Hohl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):630–635.
 62. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno

- D, Valenti R, Stavrou K, Migliorini A, Antonucci D, Tamburino C, Alexopoulos D. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(1):e001593.
63. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszall MP, Rosc D, Kozinski M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSIO trial. *Eur Heart J* 2016;37(3):245–252.
64. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131(24):2143–2150.
65. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007160.
66. Hofmann R, James SK, Svensson L, Witt N, Frick M, Lindahl B, Ostlund O, Ekelund U, Erlinge D, Herlitz J, Jernberg T. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am Heart J* 2014;167(3):322–328.
67. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ* 1976;1(6018):1121–1123.
68. 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(12):1427–1433.
69. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pouges C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115(11):1354–1362.
70. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75(4):616–624.
71. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336(23):1629–1633.
72. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. 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(3):200–207.
73. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Stent for Life Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10(1):31–37.
74. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1–80.
75. Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC, Callaway CW. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies? *Circulation* 2013;128(23):2488–2494.
76. Moulart VR, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009;80(3):297–305.
77. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549–556.
78. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Guttridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346(8):557–563.
79. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F, Bossaert L, Ghaemmaghami C, Nonogi H, O'Connor RE, Pichel DR, Scott T, Walters DL, Woolfrey KG. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e121–e146.
80. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, Aegerter P, Dubourg O, Jardin F, Vieillard-Baron A. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007;75(2):252–259.
81. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Aneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Kober L, Langone J, Lilja G, Moller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H, TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369(23):2197–2206.
82. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen KM, Kurolo J, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Lund V, Reinikainen M, Kiviniemi O, Silvast T, Kuisma M, Varpula T, Pettila V. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 2013;39(5):826–837.
83. Penela D, Magaldi M, Fontanals J, Martin V, Regueiro A, Ortiz JT, Bosch X, Sabate M, Heras M. Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2013;61(6):686–687.
84. Shah N, Chaudhary R, Mehta K, Agarwal V, Garg J, Freudenberger R, Jacobs L, Cox D, Kern KB, Patel N. Therapeutic hypothermia and stent thrombosis: a nationwide analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(17):1801–1811.
85. Garcia-Tejada J, Jurado-Roman A, Rodriguez J, Velazquez M, Hernandez F, Albarran A, Martin-Asenjo R, Granda-Nistal C, Coma R, Tascon J. Post-resuscitation electrocardiograms, acute coronary findings and in-hospital prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85(9):1245–1250.
86. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, Copass MK, Carlsson D, Deem S, Longstreth WT, Jr, Olsufka M, Cobb LA. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(1):45–52.
87. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304(7):763–771.
88. Fordyce CB, Al-Khalidi HR, Jollis JG, Roettig ML, Gu J, Bagai A, Berger PB, Corbett CC, Dauerman HL, Fox K, Garvey JL, Henry TD, Rokos IC, Sherwood MW, Wilson BH, Granger CB, STEMI Systems Accelerator Project. Association of rapid care process implementation on reperfusion times across multiple ST-segment-elevation myocardial infarction networks. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10(1):e004061.
89. Stowens JC, Sonnad SS, Rosenbaum RA. Using EMS dispatch to trigger STEMI alerts decreases door-to-balloon times. *West J Emerg Med* 2015;16(3):472–480.
90. 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):1–8.
91. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Jr, Messenger JC, Bradley EH, Rumsfeld JS, Krumholz HM. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet* 2015;385(9973):1114–1122.
92. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng SA, Rokos IC, Bates ER,

- French WJ, Granger CB, Roe MT. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation* 2013;128(4):352–359.
93. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, Jacobs AK, Holmes DR, Peterson ED, Ting HH. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305(24):2540–2547.
 94. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FW, Montalescot G, Maestri LB, Van de Werf F. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26(19):2063–2074.
 95. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, Adgey J, Granger CB, Verheugt FW, Wallentin L, Van de Werf F, Armstrong PV. Time to treatment and the impact of a physician on prehospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart* 2005;91(11):1400–1406.
 96. Björklund E, Steneström U, Lindback J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(10):1146–1152.
 97. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofolini P, Leizorovicz A, Touboul P, CAPTIM Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108(23):2851–2856.
 98. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorovicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30(13):1598–1606.
 99. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H, Gueret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou JP, Simon T, FAST-MI Investigators. 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(3):268–276.
 100. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggnier AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. 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(20):2398–2405.
 101. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Meissen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulouse AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116(7):721–728.
 102. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, Davies RF, Sherrard HL, Maloney J, Marquis JF, O'Brien ER, Trickett J, Poirier P, Ryan SC, Ha A, Joseph PG, Labinaz M. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(3):231–240.
 103. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Steneström U, Kristensen SD, Van THA, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009;5(3):299,301–309.
 104. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007;116(2):e68–e72.
 105. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, Krumholz HM, National Cardiovascular Data Registry. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ* 2009;338:b1807.
 106. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Kruse LR, Thaysen P, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen AB, Andersen HR, Maeng M. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial). *Am J Cardiol* 2011;108(6):776–781.
 107. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114(19):2019–2025.
 108. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 Life" targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention* 2009;4(5):555,557.
 109. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanania G, Vaur L, Danchin N, USIC Investigators. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart* 2006;92(10):1378–1383.
 110. Baran KW, Kamrowski KA, Westwater JJ, Tschida VH, Alexander CF, Beahrs MM, Biggs TA, Koller PT, Mahoney BD, Murray ST, Raya TE, Rusterholz PK, Valeti US, Wiberg TA. Very rapid treatment of ST-segment-elevation myocardial infarction: utilizing prehospital electrocardiograms to bypass the emergency department. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(4):431–437.
 111. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999;340(21):1640–1648.
 112. West RM, Cattle BA, Bouyssié M, Squire I, de Belder M, Fox KA, Boyle R, McLenachan JM, Batin PD, Greenwood DC, Gale CP. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur Heart J* 2011;32(6):706–711.
 113. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341(19):1413–1419.
 114. 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(9351):13–20.
 115. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P, 'PRAGUE' Study Group Investigators. 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(1):94–104.
 116. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thaysen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Kruse LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS, DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(8):733–742.
 117. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92(7):824–826.
 118. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95(1):100–101.
 119. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and

- in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779–788.
120. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM, National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124(23):2512–2521.
121. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F, STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368(15):1379–1387.
122. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569–2619.
123. Morrison LJ, Verbeck PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283(20):2686–2692.
124. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R, REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353(26):2758–2768.
125. Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, Tan M, Westerhout CM, Cantor WJ, Le May MR, Borgia F, Piscione F, Scheller B, Armstrong PW, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Graham JJ, Yan AT, Goodman SG. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt B):166–174.
126. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG, TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360(26):2705–2718.
127. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M, CARESS AMI Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue 3 angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371(9612):559–568.
128. 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 NORDIS-TEMI (NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(2):102–110.
129. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31(17):2156–2169.
130. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32(8):972–982.
131. Neeland JJ, Kontos MC, de Lemos JA. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(2):96–105.
132. Liakopoulos V, Kellerth T, Christensen K. Left bundle branch block and suspected myocardial infarction: does chronicity of the branch block matter? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(2):182–189.
133. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A, Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(23):2865–2872.
134. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301(5):487–488.
135. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Khatteerud GL, Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(23):2395–2407.
136. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Loboz-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009;30(2):183–191.
137. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154(6):1065–1071.
138. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771–775.
139. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001560.
140. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a metaanalysis. *Circulation* 2003;108(15):1809–1814.
141. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107(4):501–508.
142. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bottcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Kruse LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J* 2009;30(11):1322–1330.
143. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P, MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*

- 2015;385(9986):2465–2476.
144. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR, RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377(9775):1409–1420.
145. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summaria F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Liroy E, Sheiban I, Sangiorgi G. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):2481–2489.
146. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(4):253–262.
147. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ, Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346(13):957–966.
148. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarmann GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierała I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Svanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(22):2706–2713.
149. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S, COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308(8):777–787.
150. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9852):1482–1490.
151. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, van Es GA, Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016;387(10016):357–366.
152. Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, Nilsen DW, Klow NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjornerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie O, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen O, Njolstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE, NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375(13):1242–1252.
153. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Owens C, Watkins S, Layland J, Lindsay M, Peat E, Rae A, Behan M, Sood A, Hillis WS, Mordi I, Mahrous A, Ahmed N, Wilson R, Lasalle L, Genereux P, Ford I, Berry C. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(20):2088–2098.
154. Belle L, Motreff P, Mangin L, Range G, Marcaggi X, Marie A, Ferrer N, Dubreuil O, Zemor G, Souteyrand G, Caussin C, Amabile N, Isaaz K, Dauphin R, Koning R, Robin C, Faurie B, Bonello L, Champin S, Delhaye C, Cuilleret F, Mewton N, Genty C, Viallon M, Bosson JL, Croisille P, MIMI Investigators. Comparison of immediate with delayed stenting using the minimalist immediate mechanical intervention approach in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: the MIMI Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9(3):e003388.
155. Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L, Helqvist S, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, De Backer O, Bang LE, Kofoed KF, Lonborg J, Ahtarovski K, Vejlsstrup N, Botker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raugaard B, Jensen LO, Clemmensen P, Grande P, Madsen JK, Torp-Pedersen C, Engstrom T. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10034):2199–2206.
156. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antoniucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30(18):2193–2203.
157. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeras O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Karegren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjogren I, Ostlund O, Harnek J, James SK, TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(17):1587–1597.
158. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O, Gotberg M, Hardhammar P, Ioanes D, Kallryd A, Linder R, Lundin A, Odenstedt J, Omerovic E, Puskar V, Todt T, Zellerroth E, Ostlund O, James SK. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371(12):1111–1120.
159. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemela K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shesh-takovska O, Gao P, Widimsky P, Dzavik V, TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372(15):1389–1398.
160. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Rokoss MJ, Gao P, Meeks B, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemela K, Bernat I, Cantor WJ, Cheema AN, Steg PG, Welsh RC, Sheth T, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Natarajan MK, Horak D, Leung RC, Kassam S, Rao SV, El-Omar M, Mehta SR, Velianou JL, Pancholy S, Dzavik V, TOTAL Investigators. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet* 2016;387(10014):127–135.
161. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Gao P, Hart RG, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Horak D, Kassam S, Rokoss MJ, Leung RC, El-Omar M, Romppanen HO, Alazzoni A, Alak A, Fung A, Alexopoulos D, Schwalm JD, Valettas N, Dzavik V, TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2015;36(35):2364–2372.
162. Jolly SS, James S, Dzavik V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, Yusuf S, Olivecrona GK, Renlund H, Gao P, Lagerqvist B, Alazzoni A, Kedev S, Stankovic G, Meeks B, Frobert O. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017;135(2):143–152.
163. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL,

- Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(14):1709–1716.
164. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol* 2010;106(3):342–347.
165. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104(4):507–513.
166. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR, Jr, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB, 3rd. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(1):22–31.
167. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010;96(9):662–667.
168. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG, PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(12):1115–1123.
169. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikanan T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10):963–972.
170. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raugaard B, Kober L, DANAMI-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9994):665–671.
171. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E, Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376(13):1234–1244.
172. Moreno R, Mehta SR. Nonculprit vessel intervention: let's COMPLETE the evidence. *Rev Esp Cardiol (English Ed)* 2017;70:418–420.
173. Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(4):e002142.
174. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10(4):315–324.
175. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, Chew D, Cohen M, French J, Perera D, Ohman EM. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306(12):1329–1337.
176. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Jr, Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and metaanalysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30(4):459–468.
177. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABPSHOCK II Trial Investigators. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367(14):1287–1296.
178. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, Juni P, Schomig A, Windecker S, Kastrati A. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33(10):1214–1222.
179. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Valgimigli M, Frati G, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Genereux P, Galati S, Kirtane AJ, Stone GW. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(6):496–504.
180. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, Horwitz PA. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in STsegment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(8):814–823.
181. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, Erbel R, Munzel T, Zahn R, Roitenberg A, Breitenstein S, Pap AF, Trenk D. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost* 2017;117(3):625–635.
182. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Quequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammatt CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW, ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371(11):1016–1027.
183. Koul S, Smith JG, Scherstein F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32(23):2989–2997.
184. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F, Austrian Acute PCI Investigators. Clopidogrel pretreatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32(23):2954–1961.
185. Zeymer U, Arntz HR, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Scholler R, Zahn R, Diller F, Darius H, Dill T, Huber K. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101(4):305–312.
186. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–2015.
187. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–1057.
188. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D,

- Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367(14):1297–1309.
189. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32(23):2945–2953.
190. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S, CURRENT-OASIS Trial Investigators. 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.
191. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV, Jr, Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA, CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361(24):2330–2341.
192. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV, Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361(24):2318–2329.
193. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368(14):1303–1313.
194. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA, CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382(9909):1981–1992.
195. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ, FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2205–2217.
196. ten Berg JM, van 't Hof AV, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boversma E, Hamm C. 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(22):2446–2455.
197. Stone GW, Witzensichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R, HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218–2230.
198. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108(9):1244–1251.
199. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA, OASIS-6 Trial Group. 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.
200. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C, Jr, Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouhied T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E, ATOLL Investigators. 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.
201. Collet JP, Huber K, Cohen M, Zeymer U, Goldstein P, Pollack C, Jr, Silvain J, Henry P, Varenne O, Carrie D, Coste P, Angioi M, Le Breton H, Cayla G, Elhadad S, Teiger E, Filippi E, Aout M, Vicaut E, Montalescot G, ATOLL Investigators. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial). *Am J Cardiol* 2013;112(9):1367–1372.
202. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
203. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, Ten Berg J, Van Grunsven P, Eggink GJ, Nibbe L, Zeymer U, Campo dell'Orto M, Nef H, Steinmetz J, Soulat L, Huber K, Deliangryis EN, Bernstein D, Schuette D, Prats J, Clayton T, Pocock S, Hamon M, Goldstein P, EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369(23):2207–2217.
204. Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, Morath T, Neudecker J, Hoppmann P, Mehran R, Gershlick AH, Tolg R, Anette Fiedler K, Abdel-Wahab M, Kufner S, Schneider S, Schunkert H, Ibrahim T, Mehilli J, Kastrati A, Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation Investigators. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35(34):2285–2294.
205. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, Andron M, Appleby C, Fisher M, Khand A, Kunadian B, Mills JD, Morris JL, Morrison WL, Munir S, Palmer ND, Perry RA, Ramsdale DR, Velavan P, Stables RH, HEATPPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384(9957):1849–1858.
206. Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, Chen S, Jiang T, Yang P, Chen J, Jiang D, Jing Q, Liang Z, Liu H, Zhao X, Li J, Li Y, Xu B, Stone GW, BRIGHT Investigators. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(13):1336–1346.
207. Zeymer U, van 't Hof A, Adgey J, Nibbe L, Clemmensen P, Cavallini C, ten Berg J, Coste P, Huber K, Deliangryis EN, Day J, Bernstein D, Goldstein P, Hamm C, Steg PG. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *Eur Heart J* 2014;35(36):2460–2467.
208. Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*

- 2016;5(3):253–262.
209. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P, MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373(11):997–1009.
210. Leonardi S, Frigoli E, Rothenbuhler M, Navarese E, Calabro P, Bellotti P, Briguori C, Ferlini M, Cortese B, Lupi A, Ierna S, Zavalonito-Parenti D, Esposito G, Tresoldi S, Zingarelli A, Rigattieri S, Palmieri C, Liso A, Abate F, Zimarino M, Comeglio M, Gabrielli G, Chieffo A, Brugaletta S, Mauro C, Van Mieghem NM, Heg D, Juni P, Windecker S, Valgimigli M, Investigators M. Bivalirudin or unfractionated heparin in patients with acute coronary syndromes managed invasively with and without ST elevation (MATRIX): randomised controlled trial. *BMJ* 2016;354:i4935.
211. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A, ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359(7):688–696.
212. Ndrepepa G, Schulz S, Keta D, Mehilli J, Birkmeier A, Massberg S, Laugwitz KL, Neumann FJ, Seyfarth M, Berger PB, Schomig A, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am J Cardiol* 2010;105(2):163–167.
213. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2(8607):349–360.
214. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32(23):2922–2932.
215. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2014;384(9943):599–606.
216. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, Nichols M, Ben-Yehuda O. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI: patient-level analysis from 10 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(14):1674–1683.
217. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(14):1454–1471.
218. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;37(13):1024–1033.
219. Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibanez B, Kloner RA, Ovize M, Yellon DM, Garcia-Dorado D. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J* 2017;38(13):935–941.
220. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343(8893):311–322.
221. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356(9247):2028–2030.
222. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360(9336):825–829.
223. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkila J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354(9180):716–722.
224. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673–682.
225. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS, COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607–1621.
226. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179–1189.
227. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358(9282):605–613.
228. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AAJ, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van de Werf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting - the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(2):135–142.
229. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, Parkhomenko A, Molhoek P, Mohanavelu S, Morrow DA, Antman EM. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28(13):1566–1573.
230. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28(9):1066–1071.
231. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and aspirin reperfusion therapy (HART II). *Circulation* 2001;104(6):648–652.
232. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JCL, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidbuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 23 trial. *Circulation* 2002;105(14):1642–1649.
233. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S, OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic

- therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29(3):324–331.
234. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B, GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9439):1045–1053.
235. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, Lejemtel TH, SHOCK Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285(2):190–192.
236. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C, Topol EJ, RESCUE Investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90(5):2280–2284.
237. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367(9510):569–578.
238. Sinnaeve PR, Armstrong PV, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, Danays T, Soulat L, Halvorsen S, Ortiz FR, Vandenberghe K, Regelin A, Bluhmki E, Bogaerts K, Van de Werf F, STREAM Investigators. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation* 2014;130(14):1139–1145.
239. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Bohm M, SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):634–641.
240. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, McKibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Williams WL, Higinson LA. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):417–424.
241. Abdel-Qadir H, Yan AT, Tan M, Borgia F, Piscione F, Di Mario C, Halvorsen S, Cantor WJ, Westerhout CM, Scheller B, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Lee DS, Goodman SG. Consistency of benefit from an early invasive strategy after fibrinolysis: a patient-level meta-analysis. *Heart* 2015;101(19):1554–1561.
242. Sanchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, Santos I, Sanchis J, Bethencourt A, Lopez-Mesa J, de Prado AP, Alonso JJ, San Roman JA, Fernandez-Aviles F. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(4):297–307.
243. White HD, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358(9296):1855–1863.
244. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Moreu J, Hernandez RA, Castro-Beiras A, Gabriel R, Gibson CM, Sanchez PL, GRACIA-2 (Grupo de Analisis de Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Primary angioplasty vs. early routine postfibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28(8):949–960.
245. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Beroli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL, ASSENT-2 Investigators. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic. 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(24):2253–2261.
246. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337(16):1118–1123.
247. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V, TROICA Trial Investigators, European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;359(25):2651–2662.
248. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341(9):625–634.
249. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):503–511.
250. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jepsjö A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37(2):189–197.
251. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W, Stacel T, Mazur W, Wojakowski W, Gocol R, Gaszewska-Zurek E, Zurek P, Pytel A, Wos S. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(1):204–209.
252. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003;327(7427):1309.
253. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991;83(5):1526–1533.
254. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26(16):1676–1682.
255. Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. *Arch Intern Med* 2004;164(7):733–740.
256. Berger AK, Duval S, Jacobs DR, Jr, Barber C, Vazquez G, Lee S, Luepker RV. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. *Am J Cardiol* 2008;101(4):428–434.
257. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, Balestrini C, Stone G, Wharton T, Esente P, Spain M, Moses J, Nobuyoshi M, Ayres M, Jones D, Mason D, Sachs D, Grines LL, O'Neill W. Safety and costeffectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(5):967–972.
258. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, Ottervanger JP, Zijlstra F. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge.

- Circulation 2004;109(22):2737–2743.
259. Azzalini L, Sole E, Sans J, Vila M, Duran A, Gil-Alonso D, Santalo M, Garcia-Moll X, Sionis A. Feasibility and safety of an early discharge strategy after low-risk acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: the EDAMI pilot trial. *Cardiology* 2015;130(2):120–129.
260. Melberg T, Jorgensen M, Orn S, Solli T, Edland U, Dickstein K. Safety and health status following early discharge in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(11):1427–1434.
261. Noman A, Zaman AG, Schechter C, Balasubramaniam K, Das R. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(3):262–269.
262. Jones DA, Rathod KS, Howard JP, Gallagher S, Antoniou S, De Palma R, Guttmann O, Cliffe S, Colley J, Butler J, Ferguson E, Mohiddin S, Kapur A, Knight CJ, Jain AK, Rothman MT, Mathur A, Timmis AD, Smith EJ, Wragg A. Safety and feasibility of hospital discharge 2 days following primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2012;98(23):1722–1727.
263. Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Vazquez JM, Barge-Caballero E, Salgado-Fernandez J, Pineiro M, Freire-Tellado M, Varela-Portas J, Martinez L, Gomez S, Rodriguez JA, Vazquez N, Castro-Beiras A. Safety and feasibility of returning patients early to their originating centers after transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(12):1356–1364.
264. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102(17):2031–2037.
265. Newby LK, Hasselblad V, Armstrong PW, Van de Werf F, Mark DB, White HD, Topol EJ, Califf RM. Time-based risk assessment after myocardial infarction. Implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J* 2003;24(2):182–189.
266. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127(5):634–640.
267. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1967–1974.
268. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170(16):1433–1441.
269. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L, Investigators R-D. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32(22):2781–2789.
270. Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, Besley D, Krol GD, Froehlich JB, Kaatz S. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI(2) experience. *Thromb Res* 2014;134(2):294–299.
271. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2199–2204.
272. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423–2434.
273. Toleva O, Ibrahim Q, Brass N, Sookram S, Welsh R. Treatment choices in elderly patients with ST: elevation myocardial infarction—insights from the Vital Heart Response registry. *Open Heart* 2015;2(1):e000235.
274. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open* 2012;2(1):e000540.
275. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and anti-thrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294(24):3108–3116.
276. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, Garcia EJ, Lopez-Sendon JL, Macaya C, Hernandez-Antolin R, TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32(1):51–60.
277. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Steenstrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDHEART register. *J Intern Med* 2010;268(1): 40–49.
278. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F, Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 Trialists Collaborators Group. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1353–1359.
279. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadium M, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):766–774.
280. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31(24):3006–3016.
281. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283–1297.
282. Senthinathan A, Kelly V, Dzingina M, Jones D, Baker M, Longson D, Guideline Development Group. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;343:d6646.
283. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333(7578):1091.
284. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for ma-

- agement according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4(2):e004425.
285. van Loon RB, Veen G, Baur LH, Kamp O, Bronzwaer JG, Twisk JW, Verheugt FW, van Rossum AC. Improved clinical outcome after invasive management of patients with recent myocardial infarction and proven myocardial viability: primary results of a randomized controlled trial (VIAMI-trial). *Trials* 2012;13:1.
286. van Loon RB, Veen G, Baur LH, Twisk JW, van Rossum AC. Long-term followup of the viability guided angioplasty after acute myocardial infarction (VIAMI) trial. *Int J Cardiol* 2015;186:111–116.
287. Neskovic AN, Bojic M, Popovic AD. Detection of significant residual stenosis of the infarct-related artery after thrombolysis by high-dose dipyridamole echocardiography test: is it detected often enough? *Clin Cardiol* 1997;20(6):569–572.
288. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343(20): 1445–1453.
289. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, Milan E, Ceconi C, Gargano M, Lo Russo R, Ferrari R. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;21(16):1358–1367.
290. Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Philips T, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(9):825–835.
291. Shah DJ, Kim HW, James O, Parker M, Wu E, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease. *JAMA* 2013;309(9):909–918.
292. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Bernard F, Lamy A, Iwanochko RM, PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50(20):2002–2012.
293. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1151–1158.
294. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(12):1217–1226.
295. Neskovic AN, Hagendorff A, Lancellotti P, Guarracino F, Varga A, Cosyns B, Flachskampf FA, Popescu BA, Gargani L, Zamorano JL, Badano LP, European Association of Cardiovascular Imaging. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(1):1–11.
296. Soholm H, Lonborg J, Andersen MJ, Vejstrup N, Engstrom T, Moller JE, Hassager C. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention – is it necessary? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4(6):528–536.
297. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moya LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S, Menapace FJ, Jr, Parker JO, Lewis S, Sestier F, Gordon DF, McEwan P, Bernstein V, Braunwald E, SAVE Investigators. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89(1):68–75.
298. Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1997;95(6):1402–1410.
299. Brown KA, Heller GV, Landin RS, Shaw LJ, Beller GA, Pasquale MJ, Haber SB. Early dipyridamole (99m)Tc-sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging. *Circulation* 1999;100(20):2060–2066.
300. Bulluck H, White SK, Frohlich GM, Casson SG, O'Meara C, Newton A, Nicholas J, Weale P, Wan SM, Sirker A, Moon JC, Yellon DM, Groves A, Menezes L, Hausenloy DJ. Quantifying the area at risk in reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction patients using hybrid cardiac positron emission tomography-magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(3):e003900.
301. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121(6):750–758.
302. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45(6):459–479.
303. Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD001837.
304. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290(1):86–97.
305. Rallidis LS, Pavlakis G. The fundamental importance of smoking cessation in those with premature ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2016;31(5):531–536.
306. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008286.
307. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216.
308. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willett P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388(10046):776–786.
309. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(1):1–12.
310. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682–692.
311. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5631.
312. European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Committee for Science Guidelines, EACPR, Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Document R, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position

- paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010;31(16):1967–1974.
313. Dreyer RP, Xu X, Zhang W, Du X, Strait KM, Bierlein M, Bucholz EM, Geda M, Fox J, D'Onofrio G, Lichtman JH, Bueno H, Spertus JA, Krumholz HM. Return to work after acute myocardial infarction: comparison between young women and men. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(2 Suppl 1):S45–S52.
314. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, Gibbs S, Boon N, Hackett D, Aps C, Anderson M, Cleland J. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;96(Suppl 2):ii1–ii16.
315. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103–2116.
316. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2009–2020.
317. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15.
318. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of first postdischarge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1(2):147–155.
319. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125(9):882–887 e1.
320. Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA* 2013;309(20):2105–2106.
321. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(6):613–621.
322. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A, UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(9):918–929.
323. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, Guzman L, Linares JC, Garcia F, D'Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martinez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sanchez-Gomez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC, Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2071–2082.
324. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
325. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
326. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
327. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006103.
328. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD011273.
329. Antithrombotic Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–1860.
330. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363(10):930–942.
331. Valgimigli M, Ariotti S, Costa F. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus? *Eur Heart J* 2015;36(20):1219–1222.
332. Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, Giatti S, Moscarella E, Guastaroba P, De Palma R, Ando G, Oretto G, Zijlstra F, Valgimigli M. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy. *J Am Heart Assoc* 2015;4(12):e002524.
333. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinler J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791–1800.
334. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371(23):2155–2166.
335. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF, ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34(23):1708–1713, 1713a–1713b.
336. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP, COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909–1917.
337. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S, Campo G, Esposito G, Leonardi S, Vranckx P, Windecker S, Valgimigli M. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J* 2016;174:95–102.
338. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(1):9–19.
339. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Mariani A, Della Riva D, Genereux P, Leon MB, Bhatt DL, Bendetto U, Rapezzi C, Stone GW. Short-versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(11):1092–1102.

340. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, Pufulete M, White J, Bhatt DL, Stone GW. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;38(14):1034–1043.
341. Reeder GS, Lengyel M, Tajik AJ, Seward JB, Smith HC, Danielson GK. Mural thrombus in left ventricular aneurysm: incidence, role of angiography, and relation between anticoagulation and embolization. *Mayo Clin Proc* 1981;56(2):77–81.
342. Keeley EC, Hillis LD. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 1996;19(2):83–86.
343. Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, Cairns JA, Skingley L, Hirsh J, Gent M. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;320(6):352–357.
344. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS, COMMIT Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622–1632.
345. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, van de Werf F, Stebbins AL, Lee KL, Topol EJ, Armstrong PW. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):634–640.
346. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;168(2):915–921.
347. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Iniguez A, Jimenez-Borreguero J, Lopez-Romero P, Fernandez-Jimenez R, Goicolea J, Ruiz-Mateos B, Bastante T, Arias M, Iglesias-Vazquez JA, Rodriguez MD, Escalera N, Acebal C, Cabrera JA, Valenciano J, Perez de Prado A, Fernandez-Campos MJ, Casado I, Garcia-Rubira JC, Garcia-Prieto J, Sanz-Rosa D, Cuellas C, Hernandez-Antolin R, Albarran A, Fernandez-Vazquez F, de la Torre-Hernandez JM, Pocock S, Sanz G, Fuster V. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013;128(14):1495–1503.
348. Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V, Fernandez-Jimenez R, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Mateos A, Barreiro MV, Escalera N, Rodriguez MD, de Miguel A, Garcia-Lunar I, Parra-Fuertes JJ, Sanchez-Gonzalez J, Pardillos L, Nieto B, Jimenez A, Abejon R, Bastante T, Martinez de Vega V, Cabrera JA, Lopez-Melgar B, Guzman G, Garcia-Prieto J, Mirelis JG, Zamorano JL, Albarran A, Goicolea J, Escaned J, Pocock S, Iniguez A, Fernandez-Ortiz A, Sanchez-Brunete V, Macaya C, Ibanez B. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2356–2362.
349. Garcia-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gomez M, Bernardo E, Pungarcia A, Garcia-Lunar I, Crainiciuc G, Fernandez-Jimenez R, Sreeramkumar V, Bourio-Martinez R, Garcia-Ruiz JM, Del Valle AS, Sanz-Rosa D, Pizarro G, Fernandez-Ortiz A, Hidalgo A, Fuster V, Ibanez B. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun* 2017;8:14780.
350. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, Dambrink JH, Escalera N, Lipsic E, Albarran A, Fernandez-Ortiz A, Fernandez-Aviles F, Goicolea J, Botas J, Remkes W, Hernandez-Jaras V, Kedhi E, Zamorano JL, Navarro F, Alfonso F, Garcia-Lledo A, Alonso J, van Leeuwen M, Nijveldt R, Postma S, Kolkman E, Gosselink M, de Smet B, Rasoul S, Piek JJ, Fuster V, van 't Hof AW, EARLY-BAMI Investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(23):2705–2715.
351. Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Brodie B, Turco M, Rutherford BD, Aymong E, Lansky AJ, Stone GW. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1780–1787.
352. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Grines L, Garcia E, Brodie B, Cox D, O'Neill WW, Grines C. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91(6):655–660.
353. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730–1737.
354. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, Smith SC, Jr, Subacius H, OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(13):1431–1441.
355. Andersson S, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):247–252.
356. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308(13):1340–1349.
357. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385–1390.
358. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9–13.
359. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651–1658.
360. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001–2007.
361. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215–225.
362. Bugiardini R, Cenko E, Ricci B, Vasiljevic Z, Dorobantu M, Kedev S, Vavlukis M, Kalpak O, Puddu PE, Gustiene O, Trninc D, Knezevic B, Milicic D, Gale CP, Manfrini O, Koller A, Badimon L. Comparison of early versus delayed oral beta blockers in acute coronary syndromes and effect on outcomes. *Am J Cardiol* 2016;117(5):760–767.
363. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267–1278.
364. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeiffer MA, Skene AM, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in

- Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495–1504.
365. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711–1718.
366. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670–1681.
367. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(5):485–494.
368. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425–1435.
369. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385(9976):1397–1405.
370. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction. *EXCLI J* 2015;14:517–526.
371. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1440–1445.
372. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2012;172(22):1707–1710.
373. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm_256581.htm, accessed July 26, 2017.
374. Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Lindahl C, Szarek M. Comparison of atorvastatin 80 mg/ day versus simvastatin 20 to 40 mg/ day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trial). *Am J Cardiol* 2010;106(3):354–359.
375. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R, Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR, IDEAL Investigators. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2353–2357.
376. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387–2397.
377. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, Luo H, Cai Y, Zeng C. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e001937.
378. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.
379. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA, Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500–1509.
380. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489–1499.
381. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB, Sr., Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(1):40–51.
382. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713–1722.
383. 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(8951):669–685.
384. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67(15):1295–1297.
385. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989;299(6709):1187–1192.
386. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66(10):779–785.
387. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92(5):1326–1331.
388. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9437):849–857.
389. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, Menapace FJ, Jr, Rapaport E, Ridker PM, Rouleau JL, Solomon SD, Hennekens CH. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997;95(12):2643–2651.
390. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333(25):1670–1676.
391. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and

- myocardial infarction—the AIRE Study in practice. Acute Infarction Ramipril Efficacy Study. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl B):20–5; discussion 26–30.
392. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM, SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669–677.
393. 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(22):2202–2212.
394. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782–788.
395. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145–153.
396. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893–1906.
397. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309–1321.
398. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709–717.
399. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11–21.
400. Girerd N, Collier T, Pocock S, Krum H, McMurray JJ, Swedberg K, Van Veldhuisen DJ, Vincent J, Pitt B, Zannad F. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J* 2015;36(34):2310–2317.
401. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35(34):2295–2302.
402. Beygui F, Cayla G, Roule V, Roubille F, Delarche N, Silvain J, Van Belle E, Belle L, Galinier M, Motreff P, Cornillet L, Collet JP, Furer A, Goldstein P, Ecollan P, Legallois D, Lebon A, Rousseau H, Machecourt J, Zannad F, Vicaut E, Montalescot G, ALBATROSS Investigators. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: the ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(16):1917–1927.
403. Garcia-Ruiz JM, Fernandez-Jimenez R, Garcia-Alvarez A, Pizarro G, Galan-Arriola C, Fernandez-Friera L, Mateos A, Nuno-Ayala M, Agüero J, Sanchez-Gonzalez J, Garcia-Prieto J, Lopez-Melgar B, Martinez-Tenorio P, Lopez-Martin GJ, Macias A, Perez-Asenjo B, Cabrera JA, Fernandez-Ortiz A, Fuster V, Ibanez B. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(18):2093–2104.
404. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127(10):939–53.
405. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ, Gui YY, Xia TL, Xin ZM, Liu W, Zhang C, Chen SJ, Pu XB, Chen M, Huang DJ. Meta-analysis of relation between oral beta-blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115(11):1529–1538.
406. Authors/Task Force Members, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281–344.
407. Dickstein K, Kjekshus J, Optimaal Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360(9335):752–760.
408. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, Gottlieb S, Mager A, Battler A, Hasdai D, Heart Failure Survey in Israel Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011;13(2):76–80.
409. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25(4):205–209.
410. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Metaanalysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152(9):590–600.
411. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD005351.
412. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):810–819.
413. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342(8875):821–828.
414. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgerirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283(10):1295–1302.
415. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349–1355.
416. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL,

- Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106(17):2194–2199.
417. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, Crane S, Elliott M, Nicholl J, 3CPO Study Investigators. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. *Health Technol Assess* 2009;13(33):1–106.
418. Park M, Sangean MC, Volpe Mde S, Feltrim MI, Nozawa E, Leite PF, Passos Amato MB, Lorenzi-Filho G. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004;32(12):2407–2415.
419. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359(2):142–51.
420. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parisis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18(3):226–241.
421. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009;119(9):1211–1219.
422. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, Steingart R, Gin K, White HD, Hochman JS, SHOCK Trial. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation* 2003;107(2):279–284.
423. Engstrom AE, Vis MM, Bouma BJ, van den Brink RBA, Baan J, Claessen B, Kikkert WJ, Sjaauw KD, Meuwissen M, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JGP, Piek JJ, Henriques JPS. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):276–282.
424. Jeger RV, Lowe AM, Buller CE, Pfisterer ME, Dzavik V, Webb JG, Hochman JS, Jorde UP, SHOCK Investigators. Hemodynamic parameters are prognostically important in cardiogenic shock but similar following early revascularization or initial medical stabilization: a report from the SHOCK trial. *Chest* 2007;132(6):1794–1803.
425. Hochman JS, Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, de Werf FV, TRIUMPH Investigators. Effect of tirlarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(15):1657–1666.
426. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4(1):3–5.
427. Hussain F, Philipp RK, Ducas RA, Elliott J, Dzavik V, Jassal DS, Tam JW, Roberts D, Garber PJ, Ducas J. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78(4):540–548.
428. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362(9):779–789.
429. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(3):278–287.
430. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(17):2102–2108.
431. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Cotts WG, DeNofrio D, Duc TP, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-US Food and Drug Administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation. A prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):1890–1898.
432. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ, Yip HK. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2010;38(9):1810–1817.
433. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294(13):1664–1670.
434. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367(24):2296–2304.
435. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA, UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):675–683.
436. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA, Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure (UNLOAD) Investigators. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16(4):277–284.
437. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, Dietz S, Buerke U, Ebel H, Bushnaq H, Silber RE, Werdan K. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock—review of the current evidence. *Artif Organs* 2012;36(6):505–511.
438. Gorenek B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck KH, Kudaiberdieva G, Lin T, Raviele A, Santini M, Tils RR, Valgimigli M, Vos MA, Vrints C, Zeymer U, Lip GY, Potpara T, Fauchier L, Sticherling C, Roffi M, Widimsky P, Mehilli J, Lettino M, Schiele F, Sinnaeve P, Boriani G, Lane D, Savelieva I, European Heart Rhythm Association, Acute Cardiovascular Care Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace* 2014;16(11):1655–1673.
439. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Ale-

- xander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;39(1):78–83.
440. Piers SR, Wijnmaalen AP, Borleffs CJ, van Huls van Taxis CF, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, Bax JJ, Schaliij MJ, Zeppenfeld K. Early reperfusion therapy affects inducibility, cycle length, and occurrence of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(2):195–201.
441. Nalliah CJ, Zaman S, Narayan A, Sullivan J, Kovoov P. Coronary artery reperfusion for ST elevation myocardial infarction is associated with shorter cycle length ventricular tachycardia and fewer spontaneous arrhythmias. *Europace* 2014;16(7):1053–1060.
442. Liang JJ, Fender EA, Cha YM, Lennon RJ, Prasad A, Barsness GW. Long-term outcomes in survivors of early ventricular arrhythmias after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2016;117(5):709–713.
443. Danchin N, Fauchier L, Marijon E, Barnay C, Furber A, Mabo P, Bernard P, Blanc JJ, Jouven X, Le Heuzey JY, Charbonnier B, Ferreres J, Simon T, French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register. *Heart* 2010;96(22):1809–1814.
444. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30(9):1038–1045.
445. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart* 2016;102(12):926–933.
446. Nilsson KR, Jr, Al-Khatib SM, Zhou Y, Pieper K, White HD, Maggioni AP, Kober L, Granger CB, Lewis EF, McMurray JJ, Califf RM, Velazquez EJ. Atrial fibrillation management strategies and early mortality after myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Heart* 2010;96(11):838–842.
447. Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielinski SJ, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation* 2011;123(19):2094–100.
448. Siu CW, Jim MH, Ho HH, Miu R, Lee SW, Lau CP, Tse HF. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest* 2007;132(1):44–49.
449. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49(1):47–59.
450. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16(4):521–528.
451. Metawee M, Charnigo R, Morales G, Darrat Y, Sorrell V, Di Biase L, Natale A, Delisle B, Elayi CS; MAGIC Investigators. Digoxin and short term mortality after acute STEMI: results from the MAGIC trial. *Int J Cardiol* 2016;218:176–180.
452. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, Tavernier R, Derycke E, Vertongen P, Bergez B, Vandekerckhove Y. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18(4):643–648.
453. Thomas SP, Guy D, Wallace E, Crampton R, Kijvanit P, Eipper V, Ross DL, Cooper MJ. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. *Am Heart J* 2004;147(1):E3.
454. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, Van de Werf F, Solomon SD, Califf RM, Velazquez EJ. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALSartan In Acute myocardial infarction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008;102(11):1427–1432.
455. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, Wilson P, Taylor RA, Reddy K, Backscheider AG, Dudley SC, Jr. A program encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):846–852.
456. Wolfe CL, Nibley C, Bhandari A, Chatterjee K, Scheinman M. Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;84(4):1543–1551.
457. Mehta RH, Yu J, Piccini JP, Tcheng JE, Farkouh ME, Reiffel J, Fahy M, Mehran R, Stone GW. Prognostic significance of postprocedural sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol* 2012;109(6):805–812.
458. Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Kitamura T, Minamiguchi H, Okuyama Y, Uematsu M, Yamada T, Iwakura K, Hamasaki T, Sakata Y, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I, Sakata Y, OACIS investigators. Clinical impact of ventricular tachycardia and/or fibrillation during the acute phase of acute myocardial infarction on in-hospital and 5-year mortality rates in the percutaneous coronary intervention era. *Circ J* 2016;80(7):1539–1547.
459. Haissaguerre M, Vigmond E, Stuyvers B, Hocini M, Bernus O. Ventricular arrhythmias and the His-Purkinje system. *Nat Rev Cardiol* 2016;13(3):155–166.
460. Enjoi Y, Mizobuchi M, Muranishi H, Miyamoto C, Utsunomiya M, Funatsu A, Kobayashi T, Nakamura S. Catheter ablation of fatal ventricular tachyarrhythmias storm in acute coronary syndrome—role of Purkinje fiber network. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26(3):207–215.
461. Peichl P, Cihak R, Kozeluhova M, Wichterle D, Vancura V, Kautzner J. Catheter ablation of arrhythmic storm triggered by monomorphic ectopic beats in patients with coronary artery disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27(1):51–59.
462. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 2000;102(7):742–747.
463. Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, Ishiguro H, Tsukada T, Abe A, Yusu S, Yoshino H. Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs. *Circ J* 2010;74(5):856–863.
464. 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(12):2694–2698.
465. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345(20):1473–1482.
466. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877–883.
467. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225–237.
468. Chen A, Ashburn MA. Cardiac effects of opioid therapy. *Pain Med* 2015;16(Suppl 1):S27–31.
469. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European

- Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34(29):2281–2329.
470. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34(33):2636–48, 2648a–2648d.
471. Emrich T, Emrich K, Abegunewardene N, Oberholzer K, Dueber C, Muenzel T, Kreitner KF. Cardiac MR enables diagnosis in 90% of patients with acute chest pain, elevated biomarkers and unobstructed coronary arteries. *Br J Radiol* 2015;88(1049):20150025.
472. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, Grover S, Smith E, Mazhar J, Bridgman C, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(10):1146–1152.
473. Dastidar AG, Rodrigues JC, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, Scatteia A, Strange J, Nightingale AK, Angelini GD, Baumbach A, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial Infarction with nonobstructed coronary arteries: impact of CMR early after presentation. *JACC Cardiovasc Imaging*;doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.010. Published online ahead of print 18 January 2017.
474. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23(15):1177–1189.
475. Lenfant C. Shattuck lecture - clinical research to clinical practice - lost in translation? *N Engl J Med* 2003;349(9):868–874.
476. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, Fox KA, Huber K, Iakobishvili Z, Lettino M, Quinn T, Rubini Gimenez M, Botker HE, Swahn E, Timmis A, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zeymer U, Bueno H. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6(1):34–59.
477. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med* 2016;375(5):454–463.