

Препоръки на ESC 2017 за поведение при остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

Работна група на ESC по поведението при остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

Автори/членове на работната група: Borja Ibanez* (председател) (Испания), Stefan James* (председател) (Швеция), Stefan Agewall (Норвегия), Manuel J. Antunes (Португалия), Chiara Vucsiarelli-Ducci (Обединено кралство), Héctor Bueno (Испания), Alida L. P. Caforio (Италия), Filippo Crea (Италия), John A. Goudevenos (Гърция), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Gerhard Hindricks (Германия), Adnan Kastrati (Германия), Mattie J. Lenzen (Холандия), Eva Prescott (Дания), Marco Roffi (Швейцария), Marco Valgimigli (Швейцария), Christoph Varenhorst (Швеция), Pascal Vranckx (Белгия), Petr Widimský (Чешка република)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • BAYER • EGIS • NOVARTIS • SERVIER

Рецензенти: Jean-Philippe Collet (CPG, координатор) (Франция), Steen Dalby Kristensen (CPG, координатор) (Дания), Victor Aboyans (Франция), Andreas Vaumbach (Обединено кралство), Raffaele Bugiardini (Италия), Ioan Mircea Coman (Румъния), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Anthony H. Gershlick (Обединено кралство), Stephan Gielen (Германия), Veli-Pekka Harjola (Финландия), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti

(Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Christophe Leclercq (Франция), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Joao Morais (Португалия), Aleksandar N. Neskovic (Сърбия), Franz-Josef Neumann (Германия), Alexander Niessner (Австрия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Dimitrios J. Richter (Франция), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Ph. Gabriel Steg (Франция), Christian Juhl Terkelsen (Дания), Kristian Thygesen (Дания), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания), Uwe Zeumer (Германия).

* Автори за кореспонденция: Двамата председатели имат еднакъв принос за документа: Borja Ibanez, Director Clinical Research, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain; Department of Cardiology, IIS-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, Spain; and CIBERCV, Spain. Tel: +34 91 453.12.00 (ext: 4302), Fax: +34 91 453.12.45, E-mail: bibanez@cnice.es or bibanez@fjd.es. Stefan James, Professor of Cardiology, Department of Medical Sciences, Scientific Director UCR, Uppsala University and Sr. Interventional Cardiologist, Department of Cardiology Uppsala University Hospital UCR Uppsala Clinical Research Center Dag Hammarskjöldsväg 14B SE-752 37 Uppsala, Sweden. Tel: +46 705 944 404, Email: stefan.james@ucr.uu.se

Рецензентите от Комитета по практическите препоръки (Committee for Practice Guidelines – CPG) на ESC и националните кардиологични дружества са посочени в Приложението.

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP).

Работни групи: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Myocardial and Pericardial Diseases, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и инстанцията упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Съгласно етичните и професионалните му задължения, Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае подробно и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, с цел при всеки отделен случай да се подходи според утвърдените научни данни. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2017. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Редактор: доц. д-р Кирил Карамфилов – Член на Дружеството на кардиолозите в България. Член на Европейското кардиологично дружество. Национален координатор на програмата „Стент за живот“. Началник отделение по кардиология за инвазивна диагностика и лечение с направление за електрокардиостимулация (Отделение по инвазивна кардиология) в Александровска болница.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 26 август 2017

Ключови думи Препоръки • Остри коронарни синдроми • Остър миокарден инфаркт • Антитромбозна терапия • Антитромбозни лекарства • Система за спешна помощ • Доказателства • Фибринолитици • Ишемична сърдечна болест • Първична перкутанна коронарна интервенция • Качествени критерии • MINOCA • Реперфузионна терапия • Оценка на риска • Вторична превенция • Елевация на ST-сегмента.

Съдържание

Съкращения и акроними	3
1. Предисловие.....	5
2. Увод.....	6
2.1. Определение за остър миокарден инфаркт.....	7
2.2. Епидемиология на острия миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.....	7
3. Какво ново във версията от 2017 г.?.....	8
4. Спешни мерки.....	8
4.1. Начална диагностика.....	8
4.2. Облекчаване на болката, диспнеята и безпокойството.....	10
4.3. Сърдечен арест.....	11
4.4. Логистика на доболничната помощ.....	11
4.4.1. Закъснения.....	11
4.4.2. Система за спешна медицинска помощ.....	13
4.4.3. Организиране на мрежи за лечение на миокардния инфаркт с елевация на ST-сегмента.....	13
5. Реперфузионна терапия.....	14
5.1. Избор на реперфузионни стратегии.....	14
5.2. Първична перкутанна коронарна интервенция и придружаваща терапия.....	17
5.2.1. Процедурни аспекти на първичната перкутанна коронарна интервенция.....	17
5.2.2. Перипроцедурна фармакотерапия.....	19
5.3. Фибринолиза и фармакоинвазивна стратегия.....	21
5.3.1. Фибринолиза – полза и показания.....	21
5.3.2. Доболнична фибринолиза.....	22
5.3.3. Ангиография и перкутанна коронарна интервенция след фибринолиза (фармакоинвазивна стратегия).....	22
5.3.4. Сравнение между фибринолитичните средства.....	24
5.3.5. Придружаваща антитромбоцитна и антикоагулантна терапия.....	24
5.3.6. Рискове при фибринолиза.....	24
5.3.7. Противопоказания за фибринолитична терапия.....	24
5.4. Коронарна артериална байпас-хирургия.....	25
6. Поведение по време на хоспитализацията и при изписването.....	25
6.1. Звено за коронарни грижи/звено за интензивни кардиологични грижи.....	25
6.2. Мониториране.....	25
6.3. Раздвижване.....	25
6.4. Продължителност на престоя.....	25
6.5. Специални групи пациенти.....	26
6.5.1. Пациенти приемащи перорални антикоагуланти.....	26
6.5.2. Пациенти в напреднала възраст.....	27
6.5.3. Бъбречна дисфункция.....	28
6.5.4. Нереперфузирани пациенти.....	29
6.5.5. Пациенти с диабет.....	29
6.6. Оценка на риска.....	29
6.6.1. Клинична оценка на риска.....	29
6.6.2. Неинвазивна образна диагностика в лечението и рисковата стратификация.....	29
7. Дългосрочна терапия при миокардния инфаркт с елевация на ST-сегмента.....	31
7.1. Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори.....	31
7.1.1. Спиране на тютюнопушенето.....	31
7.1.2. Диета, алкохол и контрол на телесното тегло.....	31
7.1.3. Сърдечна рехабилитация основана на физически упражнения.....	31
7.1.4. Възобновяване на дейността.....	32
7.1.5. Контрол на артериалното налягане.....	32
7.1.6. Придържане към лечението.....	32
7.2. Антитромбозно лечение.....	32
7.2.1. Аспирин.....	32
7.2.2. Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия и комбинираната антитромбозна терапия.....	32
7.3. Бета-блокери.....	34
7.3.1. Ранно венозно приложение на бета-блокери.....	34
7.3.2. Средносрочно и дългосрочно лечение с бета-блокери.....	34
7.4. Липидопонижаваща терапия.....	35

7.5. Нитрати.....	35
7.6. Калциеви антагонисти.....	35
7.7. Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.....	36
7.8. Минералкортикоид/алдостерон рецепторни антагонисти.....	36
8. Усложнения след миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.....	39
8.1. Миокардна дисфункция.....	39
8.1.1. Левокамерна дисфункция.....	39
8.1.2. Деснокамерно участие.....	39
8.2. Сърдечна недостатъчност.....	39
8.2.1. Клинична картина.....	39
8.2.2. Поведение.....	39
8.3. Поведение при аритмии и проводни нарушения в острата фаза.....	41
8.3.1. Надкамерни аритмии.....	42
8.3.2. Камерни аритмии.....	42
8.3.3. Синусова брадикардия и атриовентрикуларен блок.....	43
8.4. Механични усложнения.....	44
8.4.1. Руптура на свободната стена.....	44
8.4.2. Руптура на междукамерната преграда.....	44
8.4.3. Руптура на папиларен мускул.....	44
8.5. Перикардит.....	44
8.5.1. Ранен и късен инфарктен перикардит (синдром на Dressler).....	44
8.5.2. Перикарден излив.....	44
9. Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии.....	44
10. Оценка на качеството на грижите.....	46
11. Празници в доказателствата и области на бъдещи изследвания.....	47
12. Основни изводи.....	48
13. Базиращи се на доказателства изводи „какво да правим и какво да не правим“ от Препоръките.....	49
14. Уеб-приложение.....	51
15. Приложение.....	51
16. Източници.....	52

Съкращения и акроними

ACE	angiotensin-converting enzyme ангиотензин-конвертиращ ензим
ACCA	Acute Cardiovascular Care Association Асоциация по спешна сърдечно-съдова помощ
ACS	acute coronary syndrome остър коронарен синдром
AF	atrial fibrillation предсърдно мъждене
ALBATROSS	Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up
AMI	acute myocardial infarction остър миокарден инфаркт
ARB	angiotensin II receptor blocker ангиотензин II рецепторен блокер
ASSENT 3	ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3

ATLANTIC	Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery
ATLAS ACS 2-TIMI 51	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51
ATOLL	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
AV	atrioventricular атриовентрикуларен/а/о/и
<i>b.i.d.</i>	bis in die два пъти дневно
BMI	body mass index индекс на телесната маса
BMS	bare-metal stent непокрит („гол“) метален стент
BNP	B-type natriuretic peptide B-тип натриуретичен пептид
CABG	coronary artery bypass graft surgery коронарна артериална байпас-хирургия
CAD	coronary artery disease коронарна артериална болест
CAPITAL AMI	Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics ALone in Acute Myocardial Infarction
CCNAP	Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions Съвет по сърдечно съдови и сродни сестрински грижи
CCP	Council for Cardiology Practice Съвет по кардиологична практика
CCU	coronary care unit звено (отделение) за коронарни грижи
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) – VAScular disease, Age 65–74 and Sex category (Female) Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 (по две), Диабет, Инсулт (по две) – Съдова болест, възраст 65–74 и Полова категория (Женски пол)
CI	confidence interval доверителен интервал
CKD	chronic kidney disease хронично бъбречно заболяване
CMR	cardiac magnetic resonance сърдечен (ядрено-)магнитен резонанс
CPG	Committee for Practice Guidelines Комитет по практически препоръки
CRISP AMI	Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI- Acute Myocardial Infarction
CT	computed tomography компютърна томография
COMFORTABLE-AMI	Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction trial
Compare-Acute	Comparison Between FFR Guided Revasculariza- tion Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With Multivessel disease trial
CURRENT-OASIS 7	The Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events-Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes
CvLPRIT	Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial

DANAMI	DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction	HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol холестерол в липопротеините с висока плътност
DANAMI 3 – DEFER	DANAMI 3 – Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST segment elevation myocardial infarction	HFA	Heart Failure Association Асоциация по сърдечна недостатъчност
DANAMI-3 – PRIMULTI	DANAMI 3 – Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease	HR	hazard ratio рисков коефициент
DAPT	dual antiplatelet therapy двойна антитромбоцитна терапия	IABP	intra-aortic balloon pump интра-аортна балонна помпа
DES	drug-eluting stent медикамент-излъчващ стент	ICCU	intensive cardiac care unit звено (отделение) за интензивни сърдечно-съдови грижи
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging Европейска асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика	ICD	implantable cardioverter defibrillator имплантируем кардиовертер-дефибрилатор
EAPC	European Association of Preventive Cardiology Европейска асоциация по превантивна кардиология	IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions Европейска асоциация по перкутанни сърдечно-съдови интервенции	IRA	infarct-related artery инфарктна артерия
EARLY-BAMI	Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention	IU	international units международни единици
ECG	electrocardiogram електрокардиограма, електрокардиографски/а/о/и	i.v.	intravenous венозен/а/о/и
ECLS	extracorporeal life support екстракорпорална жизнена поддръжка	LBBB	left bundle branch block ляв бедрен блок
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation екстракорпорална мембранна оксигенция	LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol холестерол в липопротеините с ниска плътност
eGFR	estimated glomerular filtration rate изчислена гломерулна филтрация	LGE	late gadolinium enhancement късно гадолиниево усилване
EHRA	European Heart Rhythm Association Европейска асоциация по ритмология	LV	left ventricle/ventricular лява камера/левокамерен/а/о/и
EMS	emergency medical system система за спешна помощ	LVAD	left ventricular assist device устройство за левокамерна поддръжка
EPHESUS	Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study	LVEF	left ventricular ejection fraction левокамерна изтласкваща фракция
ESC	European Society of Cardiology Европейско дружество по кардиология	MACE	major adverse cardiac event големи неблагоприятни сърдечни събития
EXAMINATION	Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	MATRIX	Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX
ExTRACT-TIMI 25	Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment–Thrombolysis In Myocardial Infarction	METOCARD-CNIC	Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction
FFR	fractional flow reserve фракционен резерв на кръвотока	MI	myocardial infarction миокарден инфаркт
FMC	first medical contact първи медицински контакт	MINOCA	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии
FOCUS	Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention	MRA	mineralocorticoid receptor antagonist минералкортикоид-рецепторен антагонист
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk trial	MVO	microvascular obstruction микроваскуларна обструкция
GP	glycoprotein гликопротеин	NORSTENT	Norwegian Coronary Stent trial
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events Глобален регистър на острите коронарни събития	NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента
GRACIA	Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda	NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide N-терминален про В-тип натриуретичен пептид
		OASIS-6	Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes Организация за оценка на стратегиите при исхемични синдроми
		<i>o.d.</i>	omni die веднъж дневно
		PAMI-II	Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
		PaO ₂	partial pressure of oxygen парциално налягане на кислорода

PCI	percutaneous coronary intervention перкутанна коронарна интервенция
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9
PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
PET	positron emission tomography позитрон-емисионна томография
PIONEER AF-PCI	Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention
p.o.	per os пер ос
PPI	proton pump inhibitor инхибитор на протонната помпа
PRAMI	Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction
PRODIGY	PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study
RBBB	right bundle branch block десен бедрен блок
REMINDER	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction
RIFLE-STEACS	Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome
RIVAL	Radial Versus Femoral Access for Coronary intervention
RV	right ventricle/ventricular дясна камера/деснокамерен/а/о/и
SaO2	arterial oxygen saturation артериална кислородна сатурация
SBP	systolic blood pressure систолично кръвно налягане
s.c.	subcutaneous подкожен/а/о/и
SGLT2	sodium-glucose co-transporter-2 натрий-глюкоза котранспортьор-2
SPECT	single-photon emission computed tomography единично-фотонна емисионна компютърна томография
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента
STREAM	STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNK-tPA	Tenecteplase tissue plasminogen activator тенектеплаза-тъканен плазминоген активатор
TOTAL	Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI
tPA	tissue plasminogen activator тъканен плазминоген активатор
UFH	unfractionated heparin нефракциониран хепарин
VALIANT	VALsartan In Acute myocardial infarction
VF	ventricular fibrillation камерно мъждене
VT	ventricular tachycardia камерна тахикардия
24/7	24 h a day, seven days a week 24 часа дневно, седем дена седмично

1. Предисловие

Препоръките обобщават и правят оценка на наличните доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти при избора на най-добрите стратегии на поведение към отделния пациент с определено състояние. Препоръките и указанията в тях трябва да улеснят вземането на решение от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателното решение при конкретния пациент обаче трябва да се вземе от отговарящия(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и когато е подходящо с придружаващото лице.

В последните години ESC и други дружества и организации публикуваха голям брой препоръки. За нуждите на клиничната практика бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки с цел предоставяне на всички възможни решения на потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно.

Членовете на тази Работна група бяха подбрани от ESC, както и от представители на съответните подспециалности към ESC, така че да представляват специалистите ангажирани с медицинските грижи при пациенти със съответната патология. Избрани експерти в областта предприеха изчерпателен преглед на публикуваните данни върху поведението при дадено състояние в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки (CPG) на ESC. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск-полза. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретни варианти на поведение бяха преценени и степенувани съгласно предварително определени скали, които са очертани в Таблицы 1 и 2.

Експертите участващи в работната група и рецензиращата група предоставиха стандартни декларации за конфликт на интереси относно всички взаимоотношения, които биха могли да бъдат сметнати за реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези декларации са събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните данни за конфликт на интереси, които възникнаха по време на съставянето на препоръките бяха съобщени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова издръжка от ESC, без участие на здравната индустрия.

CPG на ESC надзирава и координира изготвянето на нови Препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези документи. Тези препоръки на ESC бяха подложени на задълбочена ревизия от експерти на CPG и външни експерти. След съответна ревизия Препоръките бяха одобрени от всички експерти включени в Работната група. Окончателният документ беше одобрен от CPG за публикуване в European Heart Journal. Тези препоръки са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към съответната дата.

Задачата за разработване на препоръки на ESC включва и създаване на средства за обучение и програма-

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

ми за изпълнение на указанията, включително кондензирани джобни версии на препоръките, обобщаващи диапозитиви, брошури с основни указания, обобщаващи карти за неспециалисти, както и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени и поради това при нужда трябва винаги да се консултираме с пълния текст, който е свободно достъпен чрез уебсайта на ESC и се намира в уебсайта на ЕНЈ. Националните дружества към ESC се насърчават да одобряват, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Програмите за одобряване са нужни, тъй като е доказано, че клиничният изход от заболяването може да бъде повлиян благоприятно чрез цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са проучвания и регистри за потвърждаване, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, като по този начин се затваря кръгът между клиничните изследвания, създаването на препоръки и официални фокусирани акту-

ализации, разпространяването и прилагането им в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при изграждането на клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC не отменят обаче по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения съобразени със здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с пациента и когато е подходящо и/или необходимо с неговия придружител. Здравният специалист отговаря и за проверка на правилата и регламентите приложими за лекарствата и устройствата към момента на предписването им.

2. Увод

Документите имащи за цел актуализация на поведението при пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) трябва да са базирани на солидни доказателства почиващи, когато е възможно, на добре проведени клинични изпитвания или, когато е нужно, на мотивирани експертни мнения. Трябва да се признае, че дори при отлично проведени клинични изпитвания резултатите са обект на тълкуване, а терапевтичните подходи може да се нуждаят от коригиране, така че да бъдат съобразени със съответните клинични условия и ресурси.

Настоящата работна група положи големи усилия да се съобрази колкото е възможно повече с другите ръководства на ESC1–6 и консенсусните документи, включително с едновременно публикуваната актуализация върху двойната анти тромбоцитна терапия (DAPT),⁷ с цел правилно прилагане на стратегията за създаване на препоръки на ESC. Нивото на доказателственост и

силата на препоръките на конкретни терапевтични варианти бяха преценени и степенувани в съответствие с предварително дефинираните скали представени в *Таблицы 1 и 2*. Освен препоръките с ниво на доказателственост базиращо се на експертно мнение, в някои случаи работната група реши да добави препратки, насочващи читателите към данните, които са били взети предвид при тези решения.

2.1. Определение за остър миокарден инфаркт

Терминът остър миокарден инфаркт (AMI) трябва да се използва, когато има данни за миокардно увреждане (дефинирано като повишение на стойностите на сърдечните тропонини при минимум една стойност над 99-ия перцентил на горната референтна граница) с некроза в клинична ситуация, съвместима с миокардна исхемия.⁸ Обичайна практика е при пациенти с персистиращ гръден дискомфорт или други симптоми съответстващи на исхемия и елевация на ST-сегмента в минимум две съседни отвеждания, с цел прилагане на спешни терапевтични стратегии, като например реперфузионна терапия, да се приеме наличие на STEMI. От друга страна, при пациенти без елевация на ST-сегмента към момента на представянето им обикновено се приема, че страдат от миокарден инфаркт (MI) без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и за тях напоследък бяха разработени отделни препоръки.² При някои пациенти с MI се развиват Q-зъбци (MI с Q-зъбец), а при много други – не (MI без Q-зъбец).

В допълнение към тези категории, MI се разделя на различни видове въз основа на патологични, клинични и прогностични разлики, водещи до различни терапевтични стратегии [вижте документа Third Universal Definition of MI (Трета универсална дефиниция на MI),⁸ който ще бъде актуализиран през 2018 г.]. Въпреки факта, че повечето пациентите с STEMI се причисляват към MI тип 1 (с данни за коронарен тромб), някои STEMI попадат в друга категория MI.⁸ MI, дори и да се представя като STEMI, настъпва понякога при липса на обструктивна коронарна артериална болест (CAD) в ангиографията.⁹⁻¹² Този вид инфаркт се нарича миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии (MINOCA) и се обсъжда в Глава 9 на този документ.

2.2. Епидемиология на острия миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

В целия свят исхемичната болест на сърцето е самостоятелна най-честа причина за смърт, а честотата ѝ дори нараства. В Европа обаче през изминалите три десетилетия се наблюдава като цяло тенденция за намаляване на смъртността от исхемична болест на сърцето.¹³ Исхемичната болест на сърцето е отговорна сега за почти 1.8 млн. смъртни случая годишно или 20% от всички случаи на смърт в Европа, макар и при големи вариации в честотата между отделните страни.¹⁴

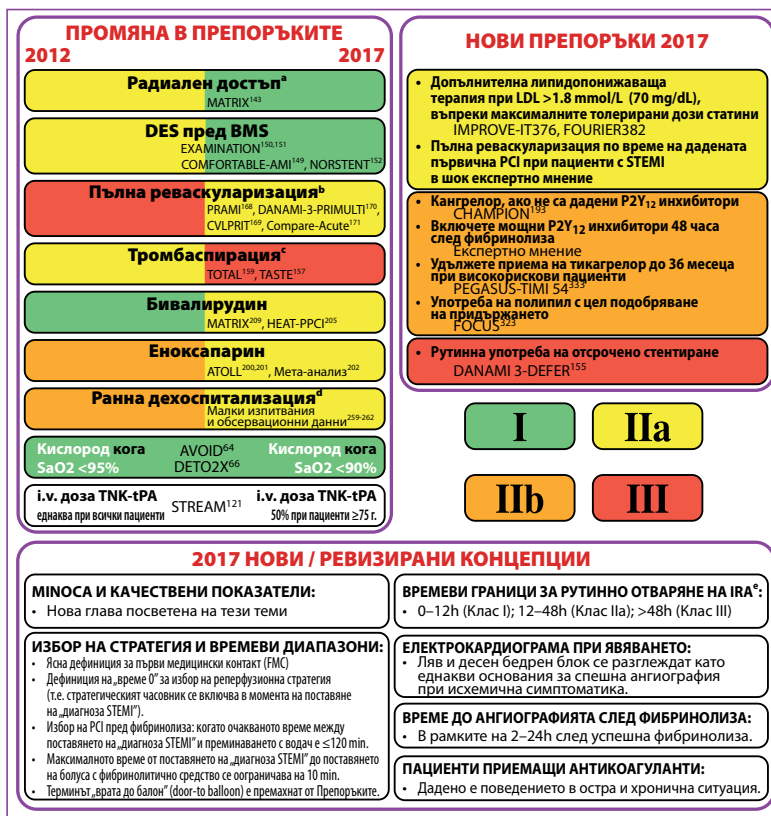
Относителната честота на STEMI намалява, а на NSTEMI се увеличава.^{15,16} Вероятно най-изчерпателният европейски регистър се води в Швеция, където годишната чес-

тота на STEMI е била 58 на 100 000 през 2015 г.¹⁷ В други европейски страни годишната честота варира между 43 и 144 на 100 000.¹⁸ Подобно на тези данни, публикуваната коригирана честота в САЩ е намаляла от 133 на 100 000 през 1999 г. до 50 на 100 000 през 2008 г., докато честотата на NSTEMI остава една и съща или леко нараства.¹⁹ Постоянна характеристика на STEMI е да бъде относително по-чест при по-млади, отколкото при по-възрастни хора и по-чест при мъже, отколкото при жени.^{17,20}

Смъртността при пациенти с STEMI се влияе от много фактори, сред които напреднала възраст, Killip клас, закъснение до прилагането на лечение, наличие на мрежа за спешна медицинска помощ (EMS), съобразена с изискванията при STEMI, избрана стратегия за лечение, анамнеза за преживян MI, захарен диабет, бъбречна недостатъчност, брой на болните коронарни артерии и левокамерна фракция на изтласкване (LVEF). Няколко нови проучвания установяват спад на ранната и дългосрочната смъртност след STEMI, успоредно с по-честото използване на реперфузионна терапия, първична перкутанна коронарна интервенция (PCI), модерна антитромбозна терапия и вторична профилактика.^{14,21,22} Независимо от това, смъртността остава значителна, вътреболничната смъртност при неподбрани пациенти с STEMI в националните регистри на страните от ESC варира между 4 и 12%,²³ а отчетената 1-годишна смъртност сред пациенти с STEMI в ангиографски регистри е около 10%.^{24,25}

Въпреки че исхемичната болест на сърцето се развива средно 7–10 години по-късно при жените, отколкото при мъжете, MI остава водеща причина за смърт при жените. Остър коронарен синдром (ACS) се среща четири пъти по-често при мъже, отколкото при жени на възраст под 60 години, но след 75-годишна възраст жените преобладават сред пациентите.²⁶ При жените има тенденция към по-висока честота на нетипични симптоми, в някои регистри до 30%,²⁷ и тенденция към по-късно представяне от мъжете.^{28,29} По тази причина е важно да се поддържа висока степен на бдителност за MI при жени с потенциални симптоми на исхемия. При жените се наблюдава и по-висок хеморагичен риск при PCI. Продължава и спорът дали клиничният изход е по-лош при жени, като няколко проучвания посочват, че по-неблагоприятният изход е свързан с по-късна възраст и повече коморбидности сред жените страдащи от MI.^{26,30,31} Някои проучвания показаха, че при жените има тенденция към по-рядко извършване на интервенции, отколкото при мъжете и по-рядко прилагане на реперфузионна терапия.^{26,32,33} Тези препоръки имат за цел да подчертаят, че жените и мъжете имат еднаква полза от реперфузионни стратегии и специфична терапия за STEMI и че двата пола трябва да бъдат лекувани по еднакъв начин.

3. Какво ново във версията от 2017 г.?



Фигура 1: Какво е новото в Препоръките от 2017 при STEMI.

^a Отнася се само за опитни радиалисти.

^b Преди дехоспитализацията (незабавно или поетапно).

^c Рутинна тромбаспирация (в някои случаи може да се има предвид като спасителна процедура).

^d През 2012 г. за ранна дехоспитализация се считаше тази след 72 ч., през 2017 ранна дехоспитализация е тази след 48–72 ч.

^e При наличие на симптоматика или хемодинамична нестабилност IRA трябва да бъде отворена, независимо от времето изминало от началото на симптоматиката.

BMS = непокрит метален стент; DES = медикамент-излъчващ стент; IRA = инфарктна артерия; i.v. = венозна; LDL = липопротеин с ниска плътност; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SaO₂ = артериална кислородна сатурация; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; TNK-tPA = тенекеплаза–тъканен плазминоген активатор. За обяснение на заглавията на изпитванията, моля вижте съответния списък.

В средата на левите карета, под всяка препоръка, са посочени най-представителните проучвания (акроним и източник), на които се основава показанието.

4. Спешни мерки

4.1. Начална диагностика

Мерките, включващи диагностика и лечение при STEMI започват от момента на първия медицински контакт (FMC, дефиниран в Таблица 4). Препоръчва се създаване на регионална реперфузионна стратегия с цел максимална ефективност.

Първа стъпка е поставянето на работна диагноза STEMI (наричана в този документ „диагноза STEMI“). Тя обикновено се базира на симптоми (т.е. персистираща гръдна болка) и признаци [т.е. в 12-каналната електрокардиограма (ECG)] на миокардна исхемия. Важни особености са анамнезата за CAD и излъчването на болката към шия-

та, долната челюст или лявата ръка. Някои пациенти имат по-нетипични симптоми, като недостиг на въздух, гадене/повръщане, отпадналост, палпитации или синкоп.³⁴ Намаляването на гръдната болка след приложение на нитроглицерин (глицерил тринитрат) може да бъде подвеждащо и не се препоръчва като диагностичен прием.³⁵ В случаите на облекчаване на симптоматиката след приложение на нитроглицерин трябва да се направи нова 12-канална ECG. Пълната нормализация на ST-елевацията след приложение на нитроглицерин, заедно с пълното облекчаване на симптоматиката показва коронарен спазъм с или без придружаващ MI. В тези случаи се препоръчва ранна коронарна ангиография (в рамките на 24 часа). В случаите с рецидивиращи епизоди на елевация на ST-сегмента или гръдна болка е необходима незабавна ангиография.

При всички пациенти с подозиран STEMI се препоръчва колкото е възможно по-скоро да започне ECG-мониторинг на с цел откриване на животозастрашаващи аритмии, а при показания незабавно се прилага дефибрилация. При съмнение за STEMI при FMC възможно най-бързо трябва да се направи 12-канална ECG, която да бъде разчетена с цел ранна диагноза STEMI и триаж на пациентите.³⁶⁻⁴⁰

При пациенти с клинична суспекция за миокардна исхемия и елевация на ST-сегмента трябва възможно най-бързо да бъде приложена реперфузионна терапия.⁴¹ Ако ECG е несигурна или не показва данни, подкрепящи клиничната суспекция за MI, трябва да бъдат направени повторни ECG, които по възможност за бъдат сравнени с предишни записи. Ако не е възможно разчитане на доболичната ECG на място, препоръката е да се направи телеметрия на ECG.⁴²

ECG-критериите се основават на промени на електрическите токове на сърцето (измерени в миливолти). Стандартното калибриране на ECG е 10 mm/mV. Следователно, 0.1 mV е равен на 1 mm отклонение на вертикалната ос. За улеснение, в този документ ECG-отклоненията са дадени в mm в съответствие със стандартното калибриране.

В съответен клиничен контекст, елевацията на ST-сегмента (измерена в точка J) се приема за отговаряща на персистираща остра оклузия на коронарна артерия в следните случаи: най-малко две съседни отвеждания с елевация на ST-сегмента ≥ 2.5 mm при мъже < 40 години, ≥ 2 mm при мъже ≥ 40 години, или ≥ 1.5 mm при жени в отвеждания V2-V3 и/или ≥ 1 mm в другите отвеждания [в отсъствие на левокамер-

на (LV) хипертрофия или ляв бедрен блок (LBBB)].⁸ При пациенти с долен MI се препоръчва регистрация на десни прекардиални отвеждания (V3R и V4R) за търсене на елевация на ST-сегмента с цел идентификация на деснокамерен (RV) инфаркт.^{8,43} Депресия на ST-сегмента в отвеждания V1-V3 показва също миокардна исхемия, особено при положително крайно отклонение на T-вълната (еквивалент на елевацията на ST-сегмента), а при едновременна елевация на ST-сегмента ≥ 0.5 mm регистрирана в отвеждания V7-V9 трябва да се разглежда като средство за идентификация на заден MI.⁸ Наличието на Q-зъбец в ECG не трябва непременно да променя решението за реперфузионна стратегия.

В някои случаи ECG-диагнозата може да бъде по-трудна, но въпреки това изисква бързи мерки и сортировка. Към тези случаи спадат:

Бедрен блок. При наличие на LBBB ECG-диагнозата AMI е трудна, но често възможна ако има подчертани промени в ST-сегмента. Предложени са доста сложни алгоритми в помощ на диагнозата,^{50,51} но те не осигуряват диагностична сигурност.⁵² Наличието на конкордантна елевация на ST-сегмента (т.е. в отвеждания с положително отклонение на QRS) е вероятно един от най-добрите признаци на еволюиращ MI с оклудирана инфарктна артерия.⁵³ Поведението при пациенти с клинична суспекция за развиваща се миокардна исхемия и LBBB трябва да бъде както при пациенти с STEMI, независимо от това дали LBBB е бил предварително известен. Важно е да се отбележи, че наличието на (предполагаемо) нов LBBB само по себе си не предсказва MI.⁵⁴

Пациенти с MI и десен бедрен блок (RBBB) имат лоша прогноза.⁵⁵ При пациенти с гръдна болка и RBBB откриването на трансмурална исхемия може да се окаже трудно.⁵⁵ По тази причина, когато има персистираща исхемична симптоматика при наличие на RBBB, трябва да се обмисли първична PCI-стратегия (спешна коронарна ангиография и при показания PCI).

Камерно пейсиране. Ритъмът от пейсмейкър може също да попречи на интерпретацията на промените в ST-сегмента и може да наложи спешна ангиография с цел потвърждаване на диагнозата и започване на терапия. При пациенти, които не са зависими от камерното пейсиране, може да се има предвид препрограмиране на пейсмейкър, позволяващо преценка на ECG-промените по време на собствения сърдечен ритъм, без да се забавя инвазивното изследване.^{56,57}

Недиагностична ECG. При някои пациенти с остра коронарна оклузия в началната ECG може да няма елевация на ST-сегмента, защото понякога те са прегледани твърде рано след началото на симптоматиката (в този случай трябва да се търсят свръхостри T-вълни, които могат да предшестват елевацията на ST-сегмента). Важно е да се направи повторна ECG или да се проследят динамичните промени в ST-сегмента. В допълнение, съществуват опасения, че някои пациенти с остра оклузия на коронарна артерия и развиващ се MI, като тези с оклузия на циркумфлексната коронарна артерия,^{58,59} остра оклузия на венозен графт или стволова болест, могат да се представят без елевация на ST-сегмента и да не получат реперфузионна терапия, което води до по-обширен инфаркт и по-неблагоприятен клиничен изход. При някои от тези пациенти разширяването на стандартната 12-канална ECG с отвеждания V7-V9 може да доведе до правилна диагноза. Във всеки случай, суспекцията за продължаваща исхемия е показание за първична PCI-стратегия, дори и при пациенти без диагностична елевация на ST-сегмента.^{8,38,46-49}

Препоръки за начална диагностика

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ECG-мониторинг		
12-канален ECG запис и интерпретация са показани възможно най-бързо на мястото на FMC с максимално закъснение до 10 минути. ^{36,38}	I	B
ECG-мониторинг с възможности за дефибрилация е показано възможно най-скоро при всички пациенти с подозиран STEMI. ^{44,45}	I	B
Трябва да се има предвид регистриране на допълнителни гръдни отвеждания от задната стена (V7-V9) при пациенти с подозиран заден MI (оклузия на циркумфлексната артерия). ^{8,46-49}	IIa	B
Трябва да се има предвид регистриране на допълнителни прекардиални отвеждания (V3R и V4R) при пациенти с долен MI с цел идентификация на съпътстващ RV инфаркт. ^{8,43}	IIa	B
Кръвни проби		
Показано е рутинно вземане на кръвни проби за серумни маркери възможно най-скоро в острата фаза, но то не трябва да забавя реперфузионното лечение. ⁸	I	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ECG = електрокардиограма; FMC = първи медицински контакт; MI = миокарден инфаркт; RV = деснокамерен; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

Таблица 3: ECG промени налагащи избор на стратегия за първична перкутанна коронарна интервенция при пациенти с продължаваща симптоматика съответстваща на миокардна исхемия

<p>Бедрен блок Критерии, които могат да се използват за подобряване на точността на диагнозата STEMI при LBBB50.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Конкордантна елевация на ST-сегмента ≥ 1 mm в отвеждания с позитивен QRS комплекс • Конкордантна депресия на ST-сегмента ≥ 1 mm във V_1-V_3 • Дискордантна елевация на ST-сегмента ≥ 5 mm в отвеждания с негативен QRS комплекс • Наличието на RBBB може да затрудни диагнозата STEMI
<p>Пейсиран камерен ритъм По време на RV пейсиране ECG също показва LBBB, като горните критерии са приложими и за диагностициране на миокарден инфаркт по време на пейсиране; в тези случаи те са все пак с по-ниска специфичност</p>
<p>Изолиран заден миокарден инфаркт Изолирана ST-депресия ≥ 0.5 mm в отвеждания V_1-V_3 и елевация на ST-сегмента (≥ 0.5 mm) в задни гръдни отвеждания V_7-V_9</p>
<p>Исхемия дължаща се на оклузия на ствола на лявата коронарна артерия или многоклонова болест ST-депресия ≥ 1 mm в осем или повече периферни отвеждания съчетана с елевация на ST-сегмента в aVR и/или V_1 подсказва обструкция или еквивалент на обструкция на ствола на лявата коронарна артерия, или тежка триклонова исхемия</p>

ECG = електрокардиограма/фски; LBBB = ляв бедрен блок; RBBB = десен бедрен блок; RV = деснокамерно; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

В Таблица 3 е даден списък на нетипичните ECG-варианти, които трябва да задействат първична PCI-стратегия при пациенти с настояща симптоматика съответстваща на миокардна исхемия.

Изолиран заден MI. При AMI на долната и базална част на сърцето, отговаряща често на територията на лявата циркумфлексна артерия, доминиращата находка е изолирана депресия на ST-сегмента ≥ 0.5 mm в отвеждания $V1-V3$. В този случай подходът трябва да бъде както при STEMI. С цел откриване на елевация на ST-сегмента, съответстваща на долен и базален MI, се препоръчва използване на допълнителни отвеждания от задната част на гръдната стена [елевация във $V7-V9 \geq 0.5$ mm (≥ 1 mm при 40-годишни мъже)].

Обструкция на ствола на лявата коронарна артерия. Наличието на ST-депресия ≥ 1 mm в шест или повече повърхностни отвеждания (долно-латерална ST-депресия) в съчетания с елевация на ST-сегмента в aVR и/или $V1$ показва многоклонова исхемия или обструкция на ствола на лявата коронарна артерия, особено ако пациентът се представя с нарушена хемодинамика.⁶⁰

В острата фаза рутинно се взема кръв за изследване на серумни маркери. За това има показания, но не трябва да се забавя реперфузионната стратегия/лечение.

Ако има подозрение за вероятен остър еволюиращ MI, спешната образна диагностика помага за осигуряването на своевременно реперфузионна терапия при тези пациенти. Препоръките за приложение на ехокардиография с цел начална диагностика са описани в раздел 6.6.2. Ако няма възможност за ехокардиография или при персистирание на съмненията след извършването ѝ, има показания за първична

PCI-стратегия (включително незабавен трансфер в PCI-център, ако пациентът е приет в не-PCI-център).

В спешна ситуация на STEMI няма рутинно място за компютърна томография (СТ). Използването на СТ трябва да се сведе до ограничен брой случаи със съмнение за аортна дисекция или белодробен емболизъм, но при вероятна диагноза STEMI не се препоръчва СТ.

Някои състояния без AMI могат да се представят със симптоматика и ECG находка подобни на тези при STEMI. По тази причина, в подобни случаи е показана спешна коронарна ангиография (В глава 9 са дадени повече подробности на тази тема).

4.2. Облекчаване на болката, диспнеята и безпокойството

Облекчаването на болката има първостепенно значение, не са заради спокойствието, но и защото болката е свързана със симпатикова активация, която води до вазоконстрикция и повишава натоварването на сърцето. В тези условия най-често се използват титрирани венозни (i.v.) опиати (напр. морфин). Употребата на морфин обаче е свързана с по-бавно усвояване, забавено начало на действие и намалени ефекти на пероралните антитромбоцитни средства (в т.ч. клопидогрел, тикагрелор и прасугрел), което може да доведе до ранен неуспех на лечението при податливите лица.⁶¹⁻⁶³

При хипоксични пациенти с артериална кислородна сатурация (SaO_2) $< 90\%$ е показано приложение на кислород. Има някои данни, че хипероксията може да бъде вредна при пациенти с неусложнен MI, вероятно поради увеличаване на миокардното увреждане.⁶⁴⁻⁶⁷ И така, когато SaO_2 е $\geq 90\%$ не се препоръчва рутинно приложение на кислород.

Безпокойството е естествен отговор на болката и обстоятелствата около MI. Важно значение има успокояването на пациента и придружаващите го близки лица. При неспокойни пациенти трябва да се има предвид лек транквилант (обичайно бензодиазепин).

Препоръки за начална диагностика

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Хипоксия		
При пациенти с хипоксемия ($\text{SaO}_2 < 90\%$ или $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) е показано приложение на кислород.	I	C
При пациенти с $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ не е показано рутинно приложение на кислород. ⁶⁴⁻⁶⁶	III	B
Симптоми		
Трябва да се има предвид титрирано i.v. приложение на опиати с цел облекчаване на болката.	IIa	C
При много неспокойни пациенти трябва да се има предвид лек транквилизатор (обичайно бензодиазепин).	IIa	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

i.v. = венозно; PaO_2 = парциално кислородно налягане; SaO_2 = артериална кислородна сатурация.

4.3. Сърдечен арест

Значима част от смъртните случаи настъпват много рано след началото на STEMI поради камерно мъждене (VF).⁶⁸ Тъй като тази аритмия настъпва често в ранната фаза, смъртните случаи обикновено настъпват извън болница. Задължително е всички членове на медицинския и парамедицинския персонал, полагащи грижи за пациенти със suspekten MI, да имат достъп до оборудване за дефибрилация и да са обучени да провеждат сърдечна реанимация, а на мястото на FMC при всички пациенти със suspekten MI трябва да се осигури незабавно мониториране на ECG.

С помощта на програми за обществена осведоменост пациентите получаващи гръдна болка, насочваща към MI, трябва да бъдат ориентирани, че най-добрият вариант е да се свържат с EMS и да чакат да бъдат транспортирани до болницата от EMS.

Първичната PCI е стратегия на избор при пациенти преживели сърдечен арест и с елевация на ST-сегмента в ECG.⁶⁹⁻⁷⁴

Предвид високата честота на коронарните оклузии и потенциалните трудности в интерпретацията на ECG след сърдечен арест, при пациентите преживели сърдечен арест, включително и неконтактните, с високо ниво на suspekция за развиващ се инфаркт (наличие на гръдна болка преди ареста, анамнеза за доказана CAD и патологични или несигурни ECG данни) трябва да се има предвид спешна ангиография (в рамките на 2 часа).^{73,74} Все пак, при пациенти без елевация на ST-сегмента е разумно да се направи бърза преценка в спешно отделение или звено за интензивни сърдечни грижи (ICCU) с цел изключване на некоронарни причини (мозъчно-съдов инцидент, дихателна недостатъчност, некардиогенен шок, белодробен емболизъм и интоксикация) и да се осъществи спешна ехокардиография. В решението за извършване на спешна коронарна ангиография и при показания PCI, трябва да бъдат отчетени и фактори свързани с неблагоприятен неврологичен изход. Категорично като аргументи срещу инвазивна коронарна стратегия трябва да се вземат предвид неблагоприятни предболнични обстоятелства [т.е. липса на свидетели на сърдечния арест, късно пристигане на доболничния екип без да е проведена реанимация от немедицинско лице (>10 min), наличие на начален ритъм неподлежащ на шок или над 20-минутна правилно приложена сърдечна реанимация без възстановяване на спонтанна циркулация],⁷⁵ показващи че има слаба вероятност за неврологично възстановяване.⁷³

Пациенти в безсъзнание, приети в звена за интензивни грижи след извънболничен сърдечен арест, са с висок риск от смърт, а сред преживелите често се среща неврологичен дефицит.⁷⁶ Насочени температурни мерки (наричани също терапевтична хипотермия), целящи поддържане на постоянна температура между 32°C и 36°C най-малко 24 часа са показани при пациенти, които остават в безсъзнание след ресусцитация от сърдечен арест (с предполагаема сърдечна причина).^{73,77-82} Хипотермията е свързана обаче със забавено усвояване, забавено начало на действие и намаляване на ефектите на пероралните антитромбоцитни средства (т.е. клопидогрел, тикагрелор и прасугрел). Нещо повече, метаболитната конверсия на клопидогрел в черния дроб може да бъде намалена при хипотермични състояния.⁸³ Изстудяването не трябва да забавя първичната PCI, която може да бъде започната паралелно в катетеризационната лаборатория. При пациенти достигащи ниски температури е необходим строг контрол на антикоагулацията.⁸⁴

Сърдечен арест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с ресусцитиран сърдечен арест и ECG съвместима с STEMI се препоръчва първична PCI-стратегия. ^{69-71,85}	I	B
Насочено температурна интервенция ^c е показана веднага след ресусцитация на пациенти със сърдечен арест, които остават без реакции. ^{77,78,80-82}	I	B
Институциите по здравеопазване са длъжни да прилагат стратегии за улесняване на прекия трансфер посредством единна специализирана EMS на всички пациенти със suspekция за MI в болница предлагаща 24/7 възможности за реперфузионна терапия чрез PCI.	I	C
Задължително е целият медицински и парамедицински персонал, обслужващ пациентите със suspekten MI да има достъпна апаратура за дефибрилация и да е обучен да поддържа основните жизнени функции.	I	C
При пациенти с ресусцитиран сърдечен арест без диагностична елевация на ST-сегмента, но с висока степен на съмнения за развиваща се миокардна исхемия, трябва да се има предвид спешна ангиография (и при показания – PCI). ^{69-71,73}	IIa	C
Предболнично охлаждане с помощта на бърза инфузия на голям обем студена i.v. течност веднага след възстановяване на спонтанната циркулация не се препоръчва. ⁸⁶	III	B

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

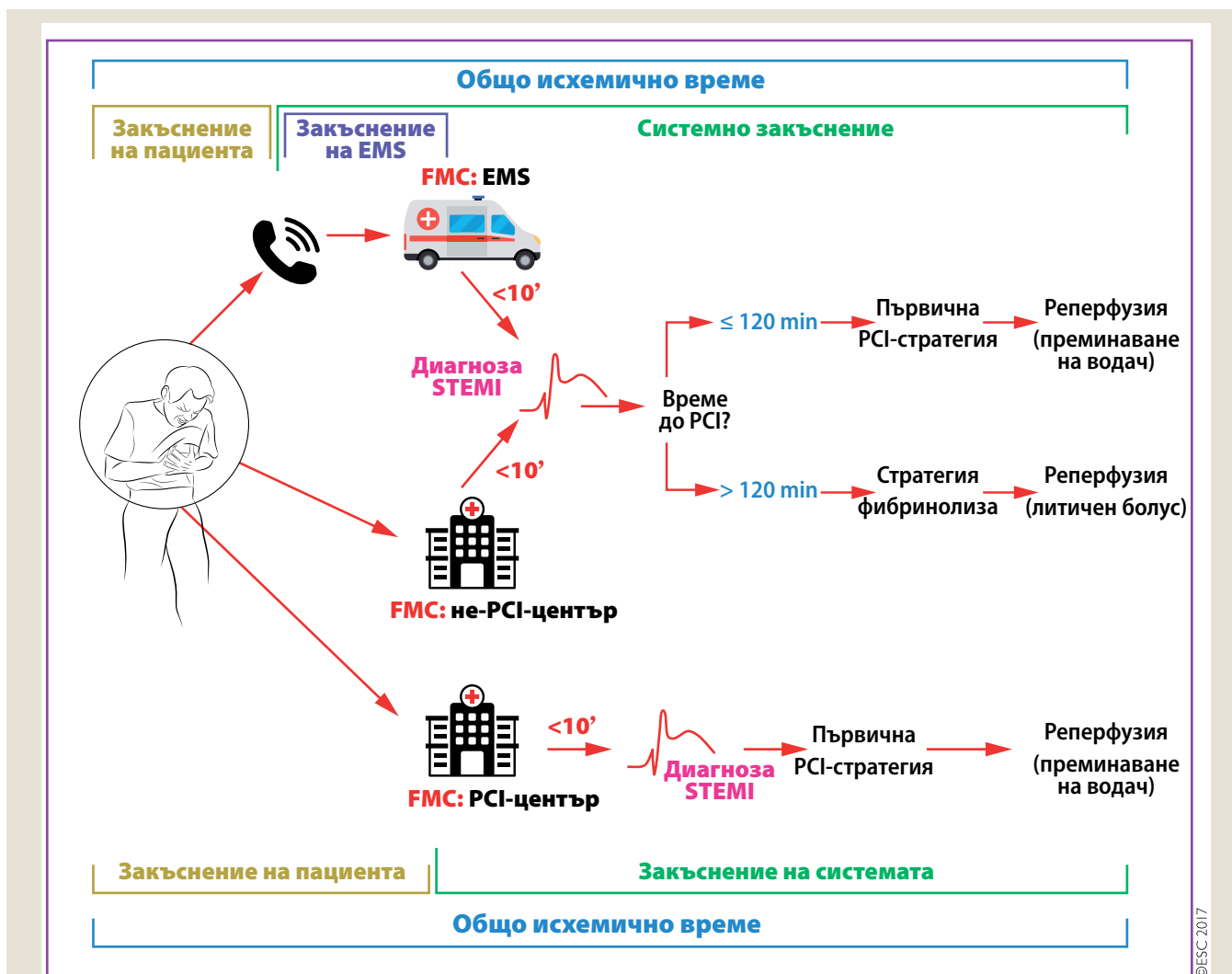
^c Насочено температурна интервенция означава активни методи (т.е. охлаждащи катетри, охлаждащи завивки и приложение на лед около тялото) с цел постигане и поддържане на постоянна специфична телесна температура между 32 и 36°C при дадено лице за определен период от време (най-често с продължителност ≥ 24 часа). 24/7 = 24 часа дневно, 7 дни в седмицата; ECG = електрокардиограма; EMS = система за спешна помощ; i.v. = венозна; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

Превенцията и подобреното лечение при извънболничен сърдечен арест има решаващо значение за понижаване на смъртността свързана с CAD. За по-подробно обсъждане на тези въпроси се обърнете към скорошните препоръки за ресусцитация на европейския съвет по ресусцитация.⁷⁴

4.4. Логистика на доболничната помощ

4.4.1. Закъснения

Закъсненията на лечението са най-лесните за проверка показатели за качество на обслужването при STEMI; те трябва да бъдат записвани при всяка система за осигуряване на медицинска помощ при пациенти с STEMI и да се проверяват редовно с цел осигуряване и поддръжка на простите показатели за качество на медицинските грижи във времето (вижте глава 10). При недостигане на прицелните времена е необходимо прилагане на мерки за подобряване на работата на системата. Компонентите на исхемичното време,



©ESC 2017

Фигура 2: Модели на представяне на пациента, компоненти на исхемичното време и диаграма за избор на реперфузионна стратегия.

EMS = система за спешна помощ ; FMC = първи медицински контакт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

Препоръчаният модел на представяне на пациента е чрез сигнализиране на EMS (набиране на националния спешен номер: 112 или подобен номер в зависимост от региона). Когато диагнозата STEMI е поставена в извънболнични условия (през EMS) или в не-PCI център, решението за избор на реперфузионна стратегия се базира на изчисленото време от поставянето на диагноза STEMI до реперфузията чрез PCI (преминаване на водача). Системното закъснение при пациенти сигнализиращи EMS започва от времето на телефонното обаждане, въпреки че FMC се осъществява когато EMS пристигне на място (вижте Таблица 4). ^a означава минути.

^a Пациенти с приложена фибринолиза трябва да бъдат прехвърлени в PCI-център веднага след прилагане на литичния болус.

закъсненията в началното поведение и изборът на реперфузионна стратегия са показани във Фигура 2.

С цел свеждане до минимум на закъсненията от страна на пациента се препоръчва да се увеличи осведомеността на обществото как да бъдат разпознавани общите симптоми на AMI и да бъде викана спешна помощ. Всички компоненти на системно закъснение съответстват на качеството на системите за спешна помощ и се препоръчва те да бъдат възприемани като показатели за качество (вижте глава 10).

Целта на болниците и EMS участващи в обслужването на пациенти с STEMI е да бъде намалено закъснението между FMC и поставянето на диагноза STEMI до ≤ 10 минути. Диагнозата STEMI обозначава момента, когато ECG се интерпретира

като елевация на ST-сегмента или еквивалент и този момент е време 0 за провеждане на подходяща терапия.

Системните закъснения са по-лесно податливи на промяна чрез организационни мерки, отколкото закъсненията от страна на пациента и са предиктор на клиничния изход.⁸⁷

Когато диагнозата STEMI се постави в предболнични условия (EMS), незабавното активиране на катетеризационната лаборатория не само намалява закъсненията в лечението, но понижава и смъртността.^{88–91}

Когато диагнозата STEMI е поставена от EMS в предболнични условия и пациентът се насочва за първична PCI-стратегия, има показания пациентът да прескочи спешното отделение и да бъде вкаран направо в катетеризационната

лаборатория. Прескачането на спешното отделение е свързано със средно съкращение от 20 минути на времето от FMC до въвеждане на коронарен водач в инфарктната артерия.⁹² При пациенти представящи се в не-PCI център, времето от влизане през вратата до излизане през вратата (door-in to door-out time), дефинирано като време между пристигането на пациента в болницата и качването му в линейката, предназначена да го транспортира до PCI-център, е нов клиничен показател за качество, който трябва да бъде ≤ 30 min, за да се ускори реперфузионното лечение.⁹³

4.4.2. Система за спешна медицинска помощ

EMS с лесно набиращ се и публично известен уникален медицински диспечерски номер (112 за повечето системи за спешна помощ в Европа) играе важна роля за скъсяване на времето за активиране. Трябва да се избягват паралелни вериги за насочване и транспорт на пациенти с STEMI, които заобикалят EMS. Системата с линейки има решаваща роля за ранното обслужване на пациенти с STEMI и е не само начин на транспортиране, а и система за подобряване на ранната начална диагностика, триажа и лечението.^{87,94}

Задължително е всички линейки на EMS да са снабдени с ECG записващи устройства, дефибрилатори и да имат поне едно лице обучено да прави реанимация. Качеството на приложените мерки зависи от подготовката на участващия персонал. Задължително е персоналът на всички линейки да бъде обучен да разпознава симптомите на AMI, да прилага, когато е необходимо, кислород, да облекчава болката и да осъществяват реанимация.⁹⁵ Персоналът на линейката трябва да може да направи ECG запис с диагностична цел и да го интерпретира или да го препрати, за да може той да бъде прегледан от опитен служител в звено за коронарни грижи (CCU)/ICCU или на друго подобно място, който да потвърди диагнозата STEMI. Безопасно и ефективно е прилагането на фибринолитични от парамедици обучени за тази цел.⁹⁶ Тъй като рано представящи се пациенти, при които очакваното време от поставяне на диагнозата STEMI до постигане на реперфузия с PCI е >120 min,⁹⁷⁻⁹⁹ са показани за доболична фибринолиза, препоръчва се да има парамедици, които да преминават през постоянно обучение с цел поемане на тези функции, дори и при съществуващата вече система за първична PCI.

4.4.3. Организиране на мрежи за лечение на миокардния инфаркт с елевация на ST-сегмента

Оптималното лечение при STEMI трябва да се основава на създаване на комуникационни мрежи между болниците на различни технически нива, служещи като гореща линия ('hub' and 'spoke') свързана и с линейки за приоритетно и ефикасно обслужване. Целта на тези мрежи е да се осигури оптимално обслужване при минимални закъснения за по-добри клинични резултати. Кардиолозите трябва да колаборират активно с всички участващи лица, по-специално спешните лекари, за поддържане на тези мрежи. Основни особености на една такава мрежа са:

- Ясно определяне на географските области на отговорност.
- Споделени писмени протоколи базиращи се на рисковата стратификация и транспортиране с обучен лекар, сестра или парамедицински персонал в достатъчно добре оборудвани линейки или хеликоптери.
- Доболично насочване на пациентите с STEMI към подходяща институция, пропускане на болниците без PCI

или болниците без програма за първична PCI функционираща 24 часа дневно, 7 дни в седмицата (24/7).

- След пристигане в подходяща болница пациентът трябва да бъде взет незабавно в катетеризационната лаборатория, прескачайки спешното отделение.
- Пациенти, диагностицирани в болница без PCI и чакащи транспортиране за първична или спасителна PCI, трябва да бъдат обслужени в достатъчно добре наблюдавана зона с осигурен персонал.
- Ако персоналът на линейката не е поставил диагноза STEMI и линейката пристигне в болница без възможности за PCI, линейката трябва да изчака до поставяне на диагнозата, а ако тя е STEMI, трябва да транспортира пациента до болница с възможности за PCI.

С цел натрупване на максимален опит, в центрове с първична PCI, процедурата трябва да се извършва системно на принципа 24/7 при всички пациенти с STEMI. Други модели, макар и не идеални, могат да включват седмична или дневна ротация на центровете, извършващи първична PCI или различни центрове за първична PCI в един и същ регион. Болници, които не могат да предложат обслужване за първична PCI от типа 24/7, трябва да имат разрешение за извършване на първична PCI при пациенти, които са били вече приети по други причини, но получават STEM по време на болничния си престой. Тези болници не трябва обаче да бъдат поощрявани да извършват първична PCI единствено в редовната смяна или в определени часови интервали, тъй като това може да породи объркване сред операторите на EMS и да удължи времето от диагнозата STEMI до реперфузията, както и качеството на работата на организирани на принципа 24/7 действителни центрове за първична PCI. Задължително правило, следователно е, EMS да транспортира пациентите с STEMI до болници с утвърдена програма по интервенционална кардиология на принципа 24/7, (ако очакваното трансферно време е в рамките на препоръчаното време за първична PCI; вижте Фигура 3), дори и да се наложи да прескочи болница без възможности за PCI.

Географски райони, в които очакваното трансферно време до центъра за първична PCI прави невъзможно да бъде спазено максималното допустимото закъснение, определено в препоръките (Фигура 2), трябва да разработят система за бърза фибринолиза на мястото на поставяне на диагноза STEMI с последващ незабавен трансфер до центрове за първична PCI. Подобни мрежи повишават броя на пациентите, които получават реперфузия при възможно най-малко закъснение на това лечение.¹⁰⁰⁻¹⁰² Качеството на обслужването, времената и клиничният изход трябва да бъдат измервани и сравнявани редовно с крайна цел подобряване на обслужването.

4.4.3.1. Общопрактикуващи лекари

В някои страни общопрактикуващите лекари имат роля в ранното обслужване на пациенти с AMI и често са първите, с които пациентите се свързват.

При условие че общопрактикуващите лекари се отзовават бързо, те могат да бъдат много ефективни, тъй като обикновено познават пациента и могат да направят ECG и да я интерпретират. Тяхната първа задача, след поставяне на диагноза STEMI, трябва да бъде да алармират EMS. Освен това, те могат да приложат опиати и антитромбозни лекарства (включително фибринолитични, ако е показана тази стратегия на поведение), а могат да направят при нужда и дефибрилация. В повечето случаи обаче консултирането с общопрактикуващ лекар – вместо директно обаждане на EMS – увеличава предболничното закъснение. По тази при-

Логистика на доболничната помощ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се доболничната помощ при пациенти с STEMI да се основава на регионални мрежи, предназначени да осигуряват експедитивна и ефективна реперфузионна терапия, полагащи усилия първичната PCI да стане достъпна за възможно най-голям брой пациенти. ¹⁰⁰	I	B
Препоръчва се центровете с възможности за първична PCI да осигуряват обслужване 24/7 и да са в състояние да извършват първична PCI без закъснение. ^{18,103,104}	I	B
Препоръчва се пациентите, преведени в PCI-център с цел извършване на първична PCI да прескачат спешното звено и CCU/ICCU и да постъпват направо в катеризационната лаборатория. ^{92,107-110}	I	B
Препоръчва се персоналот на линейките да бъде обучен и оборудван за идентификация на STEMI (ако е необходимо с помощта на ECG-рекордери и телеметрия) и да осъществява началната терапия, включително, ако е приложимо, фибринолиза. ⁹⁵	I	C
Препоръчва се всички болници и EMS участващи в обслужването на пациенти с STEMI да регистрират и проверяват времевата, както и да полагат усилия за постигане и поддържане на зададените качествени критерии. ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷	I	C
Препоръчва се EMS да прехвърлят пациентите с STEMI в център с възможности за PCI, пропусвайки центровете без възможности за PCI.	I	C
Препоръчва се EMS, спешните звена и CCU/ICCU да имат актуализирани протоколи за поведение при STEMI, за предпочитане споделени с районните обслужващи мрежи.	I	C
Препоръчва се пациентите, обръщащи се към болница без възможности за PCI и очакващи транспортиране за първична или спасителна PCI да бъдат обслужвани в зони с достатъчно наблюдение (т.е. спешно звено, CCU/ICCU или звено за междинни грижи).	I	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

24/7 = 24 часа дневно, 7 дни в седмицата; CCU = коронарно звено; ECG = електрокардиограма; EMS = система за спешна помощ; ICCU = сърдечно-съдово звено за интензивни грижи; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

чина, обществеността трябва да бъде обучена да предпочита по-скоро обаждане на EMS, отколкото на лекар от първичната помощ при симптоматика насочваща към MI.

5. Реперфузионна терапия

5.1. Избор на реперфузионни стратегии

В Таблица 4 са изброени дефинициите на термини свързани с реперфузионната терапия.

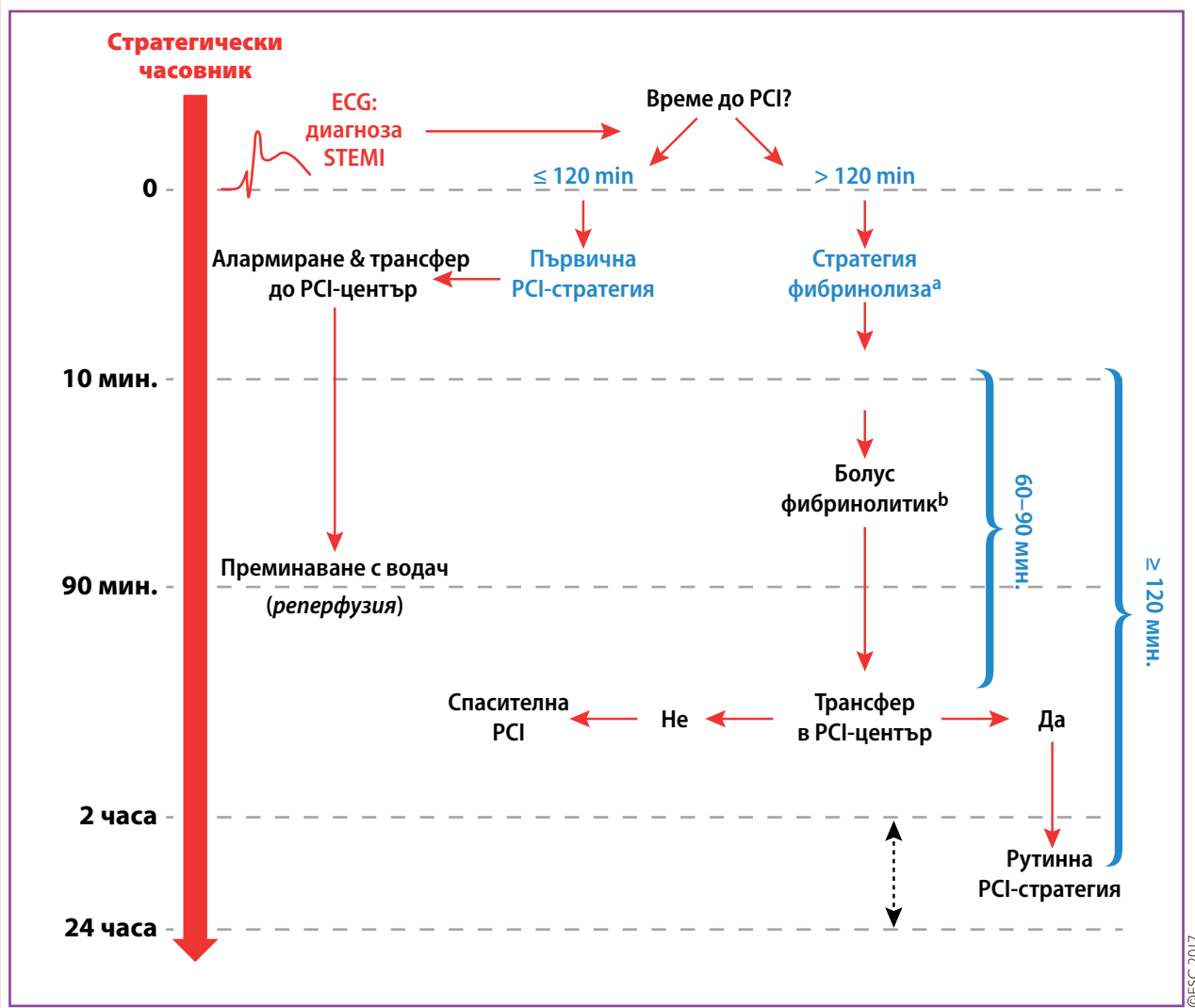
Първичната PCI е предпочитана реперфузионна стратегия при пациенти с STEMI в рамките на 12 часа от началото на симптоматиката, при условие че може да бъде извършена

Таблица 4: Дефиниции на термини свързани с реперфузионна терапия

Термин	Дефиниция
FMC	Точен час на първоначалната оценка на пациента от лекар, парамедик, медицинска сестра или друг обучен персонал на EMS, който може да направи и интерпретира ECG и да приложи начални мерки (напр. дефибрилация). FMC може да се състои в доболнични условия или при пристигане на пациента в болницата (напр. в спешно звено)
Диагноза STEMI	Часът, в който ECG на пациент с исхемична симптоматика се интерпретира като показваща елевация на ST-сегмента или еквивалентни промени
Първична PCI	Спешна PCI с балон, стент или друго одобрено средство, извършена върху IRA без предшестващо фибринолитично лечение
Стратегия за първична PCI	Спешна коронарна ангиография и при показания – PCI на IRA
Спасителна (rescue) PCI	Спешна PCI, извършена колкото е възможно по-скоро, в случай на неуспешно фибринолитично лечение
Рутинна стратегия за ранна PCI след фибринолиза	Коронарна ангиография с PCI на IRA, ако е показана, извършени между 2 и 24 часа след успешна фибринолиза
Фармакоинвазивна стратегия	Фибринолиза комбинирана със спасителна PCI (в случай на неуспешна фибринолиза) или рутинна ранна PCI-стратегия (в случай на успешна фибринолиза)

ECG = електрокардиограма; EMS = система за спешна помощ; FMC = първи медицински контакт; IRA = инфарктна артерия; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

експедитивно (т.е. до 120 минути от поставяне на диагноза-та STEMI, *Фигури 2 и 3*) от екип с достатъчен опит. Опитният екип включва не само интервенционални кардиолози, но и квалифициран помощен персонал. По-ниска смъртност се наблюдава сред пациенти, подложени на първична PCI, в центрове с голям обем PCI процедури.¹¹¹ Данните от реалния живот потвърждават, че първична PCI се извършва по-бързо и това води до по-ниска смъртност, когато се осъществява в центрове с голям обем процедури.¹¹² Рандомизирани клинични проучвания в центрове с голям опит и обем са показали многократно, че при еднакво закъснение до лечението, първичната PCI превъзхожда фибринолизата, което се изразява в по-ниска честота на смъртните случаи, реинфарктите или инсултите.¹¹³⁻¹¹⁶ В някои случаи обаче първичната PCI не е възможна своевременно, а фибринолиза може да бъде започната незабавно. Степента, до която закъснението свързано с PCI намалява предимствата на PCI спрямо фибринолизата, е била обект на големи спорове. Поради липсата на проучване със специфичен дизайн насочен към този проблем се налага повишено внимание при интерпретацията на съществуващите данни от post hoc анализи. Свързаното с PCI закъснение, което потенциално намалява ползите от PCI се изчислява в различни проучвания на 60 минути¹¹⁷, 110 минути¹¹⁸ и 120 минути.¹¹⁹ Данни взети от регистри оценяват



Фигура 3: Максимални прицелни времена в зависимост от избраната реперфузионна стратегия при пациенти представящи се през EMS или в не-PCI-център.

ECG = електрокардиограма; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента. (Поставянето на) диагноза STEMI е час 0 за стратегическия часовник. Решението за избор на реперфузионна стратегия при пациенти представящи се през EMS (в извънболнични условия) или в не-PCI-център се базира на изчисленото време от диагнозата STEMI до реперфузията с PCI. Прицелните времена започващи от диагнозата STEMI представляват максималното време за извършване на специфичните намеси.

^a При противопоказания за фибринолиза насочете пациента за първична PCI, независимо от изчисленото време до PCI.

^b 10 минути е максималното прицелно време от поставянето на диагноза STEMI до болусното приложение на фибринолитик, все пак то трябва да бъде осъществено възможно най-скоро след диагноза STEMI (след изключване на противопоказания).

тази граница на 114 min за хоспитализирани пациенти¹⁰⁷ и 120 min за пациенти, диагностицирани в не-PCI център.¹²⁰ Всички посочени дотук данни са стари, а подложените на фибринолиза пациенти не са получавали рутинна ранна ангиография, която подобрява клиничния изход при фибринолизирани пациенти. В съвременното проучване STREAM (STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction) рано представящи се пациенти с STEMI, при които не е възможно незабавна PCI, са били рандомизирани към незабавна фибринолиза (последвана от рутинна ранна ангиография) или транспорт за първична PCI.¹²¹ Средното, свързано с PCI, закъснение в това проучване е било 78 минути и не са установени разлики в клиничните резултати. Работната група

признава липсата на съвременни данни за определяне на границата за избор на PCI пред фибринолиза. За улеснение е избрано по-скоро абсолютното време от диагнозата STEMI до постигнатата с PCI-реперфузия [т.е. преминаване с водач в инфарктната артерия (IRA)], вместо свързаното с PCI закъснение спрямо фибринолизата. Границата е определена на 120 минути. Като се вземе предвид максималното ограничение от 10 минути от диагноза STEMI до прилагане на болус с фибринолитик (вижте по-долу), абсолютното време 120 минути съответства на дължащо се на PCI закъснение в диапазон 110–120 минути, което влиза в обхвата на времето, определено в стари проучвания и регистри, като допустимо закъснение за избор на стратегия PCI.^{107,117–120}

Когато реперфузионната стратегия е фибринолиза, целта е болусът с фибринолитик да бъде инжектиран в рамките на 10 минути след поставяне на диагноза STEMI. Това време е избрано въз основа на средното време рандомизация-болус, регистрирано в проучването

STREAM, което е било 9 минути.¹²¹ В предишни препоръки на ESC при STEMI¹²² прицелното време е 30 минути, но то

се изчисляваше от FMC (за разлика от момента на диагнозата STEMI). Времето от FMC до диагнозата STEMI трябва да отнеме до 10 минути.

Във *Фигура 3* са обобщени прицелните времена при пациент, диагностицирани извън болница или в не-PCI център.

За скъсяване на времето до лечението, фибринолизата трябва да бъде по възможност приложена в предболнични условия^{98,121,123} (*Фигури 2 и 3*). Колкото може по-скоро след болус с фибринолитик, пациентите трябва да бъдат транспортирани до център за осъществяване на PCI. Спасителна PCI е показана в случай на неуспешна фибринолиза (т.е. спадане на ST-сегмента < 50% в рамките на 60–90 минути след приложението на фибринолитик) или при наличие на хемодинамична или електрическа нестабилност, задълбочаваща се исхемия или персистираща гръдна болка,^{121,124} а рутинна ранна PCI-стратегия е показана след успешна фибринолиза (за предпочитане 2–24 часа след нея) (вижте раздел 5.3).^{125–130}

Пациенти с клинична картина съвместима с AMI и неинтерпретируем ST-сегмент в ECG, като случаите с бедрен блок или камерно пейсиране,^{55,131,132} трябва да бъдат подложени на PCI-стратегия.

Има принципно съгласие, че първична PCI-стратегия трябва да бъде предприета и при пациенти със симптоматика продължаваща >12 часа при наличие на: (1) ECG данни за продължаваща исхемия; (2) продължаваща или рецидивна болка и динамични ECG промени; и (3) продължаваща

Препоръки за реперфузионна терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Реперфузионна терапия е показана при всички пациенти със симптоми на исхемия с давност ≤12 часа и персистираща елевация на ST-сегмента. ^{119,138}	I	A
Първична PCI-стратегия се препоръчва с предимство пред фибринолизата в рамките на показаните времена. ^{114,116,139,140}	I	A
Фибринолитична терапия се препоръчва в рамките на 12 часа от началото на симптоматиката при пациенти без противопоказания, ако след поставяне на диагноза STEMI не може да бъде извършена своевременна първична PCI. ^{107,120,122}	I	A
При липса на елевация на ST-сегмента първична PCI-стратегия е показана при пациенти със suspectни продължаващи исхемични симптоми съответстващи на MI и наличие на най-малко един от следните критерии: <ul style="list-style-type: none"> хемодинамична нестабилност или кардиогенен шок; рецидивна или продължаваща гръдна болка, рефрактерна на медикаментозно лечение; живото-застрашаващи аритмии или сърдечен арест; механични усложнения на MI; остра сърдечна недостатъчност; рекурентни динамични промени на ST-сегмента или T-вълната, особено при интермитентна елевация на ST-сегмента. 	I	C
Ранна ангиография (в рамките на 24 часа) се препоръчва при пълно облекчаване на симптомите и пълна нормализация на елевацията на ST-сегмента, спонтанно или след приложение на нитроглицерин (при условие че няма рецидив на симптоматиката или елевацията на ST-сегмента).	I	C
При пациенти с изминало време >12 часа от началото на симптоматиката първична PCI-стратегия е показана при наличие на продължаваща симптоматика показваща исхемия, хемодинамична нестабилност или живото-застрашаващи аритмии. ¹⁴¹	I	C
Рутинна първична PCI-стратегия трябва да се има предвид при пациенти представящи се късно (12–48 часа) след началото на симптоматиката. ^{133,134,142}	IIa	B
При безсимтомни пациенти не е показана рутинна PCI на оклудирани IRA >48 часа след началото на STEMI. ^{135,137}	III	A

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

IRA = инфарктна артерия; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

Таблица 5: Обобщение на важните прицелни времена

Интервали	Прицелни времена
Максимално време от FMC до снемане на ECG и поставяне на диагнозаа	≤10 минути
Максимално очаквано време от (поставяне на) диагнозата STEMI до първичната PCI (преминаване на водача [през оклузията]), според което се избира стратегията за първична PCI спрямо фибринолизата (ако не е възможно да се спази това прицелно време, трябва да се има предвид фибринолиза)	≤120 минути
Максимално време от (поставяне на) диагнозата STEMI до преминаването на водача (през оклузията) при пациенти постъпили в болници с възможности за първична PCI	≤60 минути
Максимално време от (поставяне на) диагнозата STEMI до преминаването на водача (през оклузията) при трансферирани пациенти	≤90 минути
Максимално време от (поставяне на) диагнозата STEMI до започването на болусна или инфузионна фибринолиза при пациенти, при които не е възможно да се спазят прицелните времена за първична PCI	≤10 минути
Време от започване на фибринолизата до оценка на ефикасността ѝ (успешна или неуспешна)	60–90 минути
Време от започване на фибринолиза до ангиография (при неуспешна фибринолиза)	2–24 часа

ECG = електрокардиограма; FMC = първи медицински контакт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

^a ECG трябва да се интерпретира веднага.

или рецидивираща болка, симптоми и признаци на сърдечна недостатъчност, шок или малигнени аритмии. Няма консенсус дали има полза от PCI обаче при пациенти представящи се >12 часа след началото на симптоматиката, ако липсват клинични и/или електрокардиографски данни за продължаваща исхемия. При безсимптомни пациенти без персистираща симптоматика 12–48 часа след началото на симптомите, едно малко (n = 347) рандомизирано проучване показва подобро количество спасен миокард и 4-годишна преживяемост при пациентите лекувани с първична PCI спрямо тези със самостоятелно консервативно лечение.^{133,134} Все пак, при стабилни пациенти с персистираща оклузия на IRA 3–28 дни след MI голямото проучване OAT (Occluded Artery Trial) (n = 2166) не открива клинична полза от рутинна коронарна интервенция плюс медикаментозно лечение по-голяма от тази при самостоятелно медикаментозно лечение.^{135,136} Мета-анализ на проучвания, изследващи дали късната реканализация на оклудирания IRA има полезни ефекти, не показва полза от реперфузия.¹³⁷ Следователно, не е показана рутинна PCI на оклудирания IRA при безсимптомни пациенти >48 часа след началото на симптоматиката. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани както всички пациенти с хронична тотална оклузия, при които трябва да се има предвид реваскуларизация, ако имат симптоматика или обективни данни за виталитет/исхемия в територията на оклудирания артерия.¹

В Таблица 5 се бобщават важните прицелни времена при остър STEMI.

5.2. Първична перкутанна коронарна интервенция и придружаваща терапия

5.2.1. Процедурни аспекти на първичната перкутанна коронарна интервенция

5.2.1.1. Място на достъп

През последните години няколко проучвания дадоха солидни доказателства в полза на радиалния достъп като стандартно място на достъп при пациенти с ACS подложени на първична PCI от опитни радиални оператори. Изпитване MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX)¹⁴³ е включило 8404 пациенти с ACS (48% STEMI), които са били рандомизирани в групи с радиален или феморален достъп. Радиалният достъп е бил свързан с по-нисък риск за хеморагия от пункционното място, съдови усложнения и нужда от трансфузия. Важно е, че при пациенти попаднали в групата с трансрадиален достъп е установена значима полза по отношение на смъртността, което подкрепя предишни наблюдения в проучванията RIVAL (Radial Versus Femoral Access for Coronary Intervention)¹⁴⁴ и RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome).¹⁴⁵ В проучването MATRIX не е наблюдавано значимо взаимодействие между вида ACS и ползата от лечението, което показва, че резултатите от това изследване могат да бъдат отнесени без колебание към лечението на пациенти с STEMI.

5.2.1.2. Стентирание при първична коронарна интервенция

Коронарното стентирание е метод на избор при първична PCI. В сравнение със самостоятелната балонна ангиопластика, стентиранието с непокрит метален стент (BMS) е свързано с по-нисък риск от реинфаркт и реваскуларизация на таргет-

ния съд, но не води до намаление на смъртността.^{146,147} При първична PCI медикамент-излъчващите стентове (DES) намаляват риска от повторна реваскуларизация на таргетния съд в сравнение с BMS.¹⁴⁸

Новото поколение DES показва по-голяма безопасност и запазена или даже подобрена ефикасност, в сравнение с първото поколение DES, по специално поради по-нисък риск от стент-тромбоза и повторен MI. В двете скорошни проучвания – COMFORTABLE AMI (Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with AMI)¹⁴⁹ и EXAMINATION (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in STSegment Elevation Myocardial Infarction)¹⁵⁰, беше демонстрирано, че новото поколение DES превъзхождат BMS при пациенти с AMI, най-вече по отношение на необходимостта от реинтервенция. Наскоро публикуваните данни от 5-годишното проследяване във второто проучване, показват понижено общата смъртност в групата с DES спрямо BMS.¹⁵¹ В изпитване NORSTENT (Norwegian Coronary Stent)¹⁵² 9013 пациенти подложени на PCI (26% с STEMI) са били рандомизирани да получат DES или BMS. След наблюдение със средна продължителност 5 години не са били установени разлики в честотата на първичния краен критерий (комбинация от смърт по всякаква причина или нефатален спонтанен MI). DES обаче са се оказали свързани с по-ниска честота на сигурна стент-тромбоза (0.8% vs. 1.2%; P = 0.0498) и реваскуларизация на таргетната или друга лезия (16.5% vs. 19.8%; P <0.001).¹⁵²

Отлагането на стентиранието при първична PCI е било изследвано като вариант за намаляване на микроваскуларната обструкция (MVO) и запазване на микроциркулаторната функция. Две малки проучвания дадоха напоследък противоположни резултати относно ефекта на отложеното стентирание върху измерената с помощта на сърдечен магнитен резонанс (CMR) MVO.^{153,154} В по-голямото проучване DANAMI 3-DEFER (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)¹⁵⁵ при 1215 пациенти с STEMI, отложеното стентирание (48 часа след съответната процедура) не е показало никакъв ефект върху първичния клиничен изход (комбинация от обща смъртност, нефатален MI или реваскуларизация на не-IRA лезии поради данни за исхемия). Рутинното отложено стентирание е било свързано с по-честа нужда от реваскуларизация на таргетния съд. На базата на тези данни не се препоръчва рутинно отложено стентирание.

5.2.1.3. Тромбаспирация

Редица малки или едноцентрови проучвания и един мета-анализ на 11 малки изпитвания¹⁵⁶ показва, че рутинната мануална аспирация на тромба би могла да бъде полезна по време на първична PCI. Напоследък, две големи (>10 000 и >7000 пациенти) рандомизирани контролирани проучвания, които са с достатъчна статистическа сила да бъде открито превъзходство на рутинната мануална тромбаспирация спрямо конвенционалната PCI, не показва полза от рутинната аспирационна стратегия като цяло по отношение на клиничния изход.^{157–160} Проблеми, свързани с безопасността се установиха в проучването TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI) (n = 10 732) с нарастване на риска от инсулт.¹⁶¹ В подгрупата с голям обем на тромбозата [тромб ≥3 степен по

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)], аспирацията на тромба е била свързана с намаление на сърдечно-съдовата смъртност [170 (2.5%) vs. 205 (3.1%); рисков коефициент (HR) 0.80, 95% доверителен интервал (CI) 0.65–0.98; P = 0.03], но и с повишение на честотата на инсултите или транзиторните изхемични атаки [55 (0.9%) vs. 34 (0.5%); odds ratio 1.56, 95% CI 1.02–2.42, P = 0.04]. Стойностите обаче на P за взаимодействие са съответно 0.32 и 0.34.¹⁶²

В изпитвания Taste157 и TOTAL159 1–5% от рандомизираните пациенти са преминали от подгрупата само с PCI към групата с тромбаспирация. На базата на тези данни и резултатите от скорошен мета-анализ¹⁶² рутинна тромбаспирация не се препоръчва, но в случаите с голям обем на остатъчния тромб след отваряне на съда с коронарен водач или балон, може да се има предвид тромбаспирация.

5.2.1.4. Многоклонова коронарна ревакуларизация

Многоклоновата болест е честа (приблизително 50%) при пациентите с STEMI.^{163,164} Докато препоръките са винаги да се третира IRA, доказателствата в подкрепа на незабавна (превантивна) ревакуларизация на допълнителни значими коронарни стенози са противоречиви. Има съобщения, че пациенти с разпространена CAD в съдове, различни от IRA, са показали по-ниска честота на възстановяване на ST-сегмента и по-неблагоприятна прогноза след първична PCI.¹⁶³

Данни от US National Cardiovascular Data Registry и New York State's Percutaneous Coronary Interventions Reporting System показват нарастване на нежеланите събития, включително смъртността, при пациенти лекувани с незабавна многоклонова ревакуларизация, спрямо тези с PCI единствено на IRA, макар че пациентите в кардиогенен шок са били изключени от анализа.^{165,166}

Рандомизираните клинични проучвания, посветени на този въпрос са малки (всяко от тях е включвало от 69 до 885 пациенти). В едно проучване 214 многоклонови пациенти с STEMI са били разпределени в три подгрупи: изолирана ангиопластика на IRA, едноетапно лечение на лезиите на не-IRA и ревакуларизация на не-IRA на друг етап. В края на проследяването със средна продължителност 2.5 години, пациентите попаднали в подгрупата за изолирана ангиопластика на IRA са имали повече големи нежелани сърдечни събития (MACE) (т.е. смърт, реинфаркт, рехоспитализация за ACS и повторна коронарна ревакуларизация) от пациентите лекувани с другите стратегии.¹⁶⁷ След това проучване четири рандомизирани клинични изпитвания са сравнили изолираната PCI на IRA с пълната ревакуларизация: PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) (n = 465, проследяване 23 месеца),¹⁶⁸ CVLPRIT (Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial) (n = 296, 12-месечно проследяване),¹⁶⁹ DANAMI-3-PRIMULTI (Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease) (n = 627, 27-месечно проследяване)¹⁷⁰ и Compare-Acute (Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With Multivessel disease) (n = 885, 12-месечно проследяване).¹⁷¹ PCI на не-IRA е била направена или по време на инфарктната процедура (PRAMI и Compare-Acute), или на етапи определени по време на хоспитализацията (DANAMI-3-PRIMULTI), или по всяко време преди изписването (веднага или поетапно) (CVLPRIT). Показанията за PCI на не-IRA са определяни с ангиографски критерии, включващи лезии със стеноза ≥50% (PRAMI), стеноза >70% (CVLPRIT) или с фракциониран резерв на кръвото-

ка (FFR) (DANAMI-3-PRIMULTI и Compare-Acute). Първичният изход (комбинация от различни крайни събития) е бил значимо по-рядък сред подгрупите с пълна ревакуларизация във всичките четири проучвания. Общата смъртност не е показала значима разлика в никое от четирите проучвания. Повторната ревакуларизация е била значимо по-рядка сред подгрупите с пълна ревакуларизация в проучванията PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI и Compare-Acute. Нефатален MI е настъпил по-рядко само в подгрупата с PCI на не-IRA в PRAMI. Липсата на значим ефект от интервенцията на лезиите в не-IRA върху смъртността или MI се потвърждава в три мета-анализа^{172–174} (ниито един от тези мета-анализи не включва проучването Compare-Acute, а единият¹⁷³ не включва DANAMI-3-PRIMULTI). На базата на тези данни при многоклонови пациенти с STEMI преди дехоспитализацията трябва да се вземе предвид ревакуларизация на лезиите на не-IRA. Тъй като оптималното време за извършване на ревакуларизация (незабавно спрямо поетапно) не е достатъчно проучено, не могат да бъдат формулирани препоръки в полза на незабавната спрямо поетапната многоклонова PCI.

Процедурни аспекти на стратегията за първична перкутанна коронарна интервенция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
IRA-стратегия		
Показана е първична PCI на IRA. ^{114,116,139,140}	I	A
Нова коронарна ангиография и при показани PCI се препоръчва при пациенти със симптоми или признаци на рецидивираща или резидуална исхемия след първична PCI.	I	C
IRA-техника		
При първична PCI се препоръчва стентирание (спрямо балонна ангиопластика). ^{146,147}	I	A
• При първична PCI се препоръчва стентирание с ново поколение DES пред BMS. ^{148–151,178,179}	I	A
Радиалният достъп се препоръчва пред феморалния достъп, при условие че се извършва от опитен радиален оператор. ^{143–145,180}	I	A
Не се препоръчва рутинна употреба на тромбаспирация. ^{157,159}	III	A
Не се препоръчва рутинно да се прави отложено стентирание. ^{153–155}	III	B
Не-IRA стратегия		
Преди дехоспитализацията трябва да се има предвид рутинна ревакуларизация на не-IRA лезии при пациенти с STEMI и многоклонова болест. ^{167–173}	IIa	A
По време на индексната процедура при пациенти с кардиогенен шок трябва да се има предвид PCI на не-IRA.	IIa	C
При пациенти с продължаваща исхемия и големи зони застрашен миокард трябва да се има предвид CABG, ако не може да бъде извършена PCI на IRA.	IIa	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; DES = медикамент-излъчващ стент; IRA = инфарктна артерия; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

5.2.1.5. Интра-аортна балонна помпа

Проучването CRISP AMI (Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction) не е показало полза от рутинно поставяне на интра-аортна балонна помпа (IABP) при преден MI без шок,¹⁷⁵ но това е довело до повече хеморагии, което съответства на предишни данни за ролята на IABP при високорисков STEMI без кардиогенен шок.¹⁷⁶ Освен това, скорошно рандомизирано изпитване установи, че IABP не е подобрила клиничния изход при MI с кардиогенен шок.¹⁷⁷ Хемодинамичната поддръжка при пациенти с кардиогенен шок се обсъжда в Глава 8.

5.2.2. Перипроцедурна фармакотерапия

5.2.2.1. Тромбоцитна инхибиция

Пациентите подложени на първична PCI трябва да получат DAPT – комбинация от аспирин и P2Y₁₂ инхибитор, плюс парентерален антикоагулант. Аспирин може да бъде даден перорално, включително чрез сдъвкване, или i.v. за осигуряване на пълна инхибиция на тромбоксан A2-зависимата тромбоцитна агрегация. Пероралната доза на обикновения аспирин (не ентросолвентната форма) трябва да бъде за предпочитане 150–300 mg. Малко са клиничните данни върху оптималната i.v. дозировка. Предвид пероралната бионаличност на пероралния аспирин, която е 50%, съответната получена доза е 75–150 mg. Фармакологични данни показват, че тази по-ниска дозировка избягва инхибицията на циклооксигеназа-2-зависимия простагландин. Скорошно рандомизирано проучване показва, че еднократна доза от 250 или 500 mg ацетилсалицилова киселина i.v. в сравнение с 300 mg перорално е била свързана с по-бърза и по-пълна инхибиция на образуването на тромбоксан и тромбоцитната агрегация след 5 минути при сравнима честота на хеморагичните усложнения.¹⁸¹

Данни за това кога трябва да бъде започнат P2Y₁₂ инхибитор при пациенти с STEMI са ограничени. ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery)¹⁸² е единственото рандомизирано проучване, изследващо безопасността и ефикасността на различни периоди на започване на P2Y₁₂ инхибитор при STEMI. В това проучване пациентите са били рандомизирани да получат тикагрелор по време на трансфера до център за първична PCI или непосредствено преди ангиографията.¹⁸² Средната разлика между двете тествани стратегии на насищане е била само 31 min. Това проучване не е успяло да изпълни предварително формулираните първични крайни резултати, изразяващи се в подобрена резолюция на елевацията на ST-сегмента или подобрение на TIMI кръвотока преди интервенцията. Честотите на големите и малките хеморагии са били идентични в двете терапевтични подгрупи. Макар, че доказателства за клинична полза от предварително даване на P2Y₁₂ инхибитор липсват в тази ситуация, ранното започване на P2Y₁₂ инхибитор по време на транспорта на пациента до център за първична PCI е честа практика в Европа и отговаря на фармакокинетичните данни. Нещо повече, ранното лечение с висока доза клопидогрел е превъзхождало лечението вътре в катетеризационната лаборатория в обсервационни проучвания и едно малко рандомизирано изпитване.^{183–185} Данните като цяло показват, че възможно най-ранното приложение вероятно трябва да се предпочита, с цел постигане на ранна ефикасност, особено при големи закъснения. Все пак, в случаите при които диагнозата STEMI не е ясна, трябва да

се има предвид отлагане на насищането с P2Y₁₂ инхибитор до изясняване на анатомията.

Предпочитаните P2Y₁₂ инхибитори са прасугрел [60 mg насищаща доза и 10 mg поддържаща доза веднъж дневно пер ос (p.o.)] или тикагрелор (180 mg насищаща доза p.o. и 90 mg поддържаща доза два пъти дневно). Тези медикаменти имат по-бързо начало на действие, по-силен ефект и превъзхождат клопидогрел по отношение на клиничния изход.^{186,187} Прасугрел е противопоказан при пациенти с предшестваш инсулт/транзиторна исхемична атака и употребата му по принцип не се препоръчва при пациенти на възраст ≥ 75 години или при пациенти с по-ниско телесно тегло (<60 kg), тъй като в тези подгрупи не е бил свързан с нетна клинична полза. В случай че при тези пациенти се използва прасугрел, препоръчаната доза се намалява (5 mg).¹⁸⁸ Тикагрелор може да причини преходна диспнея в началото на терапията, която не е свързана с морфологични или функционални белодробни нарушения и която води рядко до окончателно спиране.¹⁸⁹ Нито прасугрел, нито тикагрелор не трябва да се използват при пациенти с предшестваш хеморагичен инсулт, при пациенти на перорална антикоагуланти или при пациенти с умерено до тежко чернодробно заболяване.

Когато не се разполага с нито един от тези средства (или ако са противопоказани), вместо тях трябва да се даде клопидогрел 600 mg p.o.¹⁹⁰ Клопидогрел не е оценяван спрямо плацебо при първична PCI в голямо проучване за клиничен изход, но по-високата дозировка от 600 mg насищаща доза/150 mg поддържаща доза през първата седмица е показала превъзходство спрямо дозировката 300/75 mg в подгрупата пациенти подложени на PCI в проучването CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events–Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes),¹⁹⁰ а използването на по-високите насищащи дози е довело до по-бърза инхибиция на рецептора за аденозин дифосфат. Всички P2Y₁₂ инхибитори трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с висок хеморагичен риск или значима анемия.

Кангрелор е мощен обратим i.v. P2Y₁₂ инхибитор с бързо начало и край на действие. Изследване е в три рандомизирани контролирани изпитвания, включващи пациенти с PCI за стабилна ангина или ACS спрямо насищане с клопидогрел или плацебо.^{191–193} Сборният анализ на тези три проучвания показва, че кангрелор е понижил перипроцедурните исхемични усложнения за сметка на повишен хеморагичен риск.¹⁹⁴ Фактът, че не са използвани силни P2Y₁₂ инхибитори (прасугрел или тикагрелор) при пациентите с ACS и само 18% от набраните пациенти са били с STEMI,¹⁹³ ограничава приложимостта на резултатите в сегашното практическо поведение при пациенти с STEMI. Независимо от това, кангрелор може да се има предвид при пациенти, които не са били лекувани предварително с перорални P2Y₁₂-рецепторни инхибитори към момента на PCI или при тези, които се считат за неспособни да абсорбират перорални средства.

Няма данни, че рутинната предварителна предболнична употреба на гликопротеин (GP) IIb/IIIa инхибитори преди първична PCI е полезна, а тя повишава хеморагичния риск в сравнение с рутинната употреба в катетеризационната лаборатория.^{195,196} Употребата на абсиксимаб плюс нефракциониран хепарин (UFH) по време на процедурата не е довела до полза в сравнение с бивалирудин.¹⁹⁷ Употребата на GP IIb/IIIa инхибитори като спасителна терапия в случай на ангиографски данни за голям тромб, забавена или липсваща реперфузия и други тромботични усложнения е разумна, въ-

преки че тази стратегия не е изследвана в рандомизирано проучване. Като цяло, няма основания да се препоръча рутинна употреба на GP IIb/IIIa инхибитори при първична PCI. Интракоронарното приложение на GP IIb/IIIa инхибитори не превъзхожда венозното им използване.¹⁹⁸

5.2.2.2. Антикоагулация

Вариантите за антикоагулант при първична PCI включват UFH, еноксапарин и бивалирудин. Не се препоръчва употреба на фондапаринукс, тъй като в контекста на първичната PCI в изпитване OASIS 6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6) е бил свързан с потенциална вреда.¹⁹⁹

Не е провеждано плацебо-контролирано проучване за оценка на UFH при първична PCI, но с него е натрупан много голям опит. Дозировката трябва да следва стандартните препоръки при PCI (т.е. начален болус 70–100 U/kg). Липсват солидни данни, даващи основание да бъде препоръчана употреба на параметъра активирано време на съсирване за определяне на дозата или мониториране на UFH, а ако активираното време на съсирване се използва, това не трябва да е причина за забавяне на реканализацията на IRA. В рандомизираното проучване по открит протокол ATOLL (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), включващо 910 пациенти с STEMI, е направено сравнение между i.v. болус еноксапарин (0.5 mg/kg) и UFH.²⁰⁰ Първичният комбиниран краен резултат – смърт или MI до 30-ия ден, процедурен неуспех или голяма хеморагия, не е намален сигнификантно при лечение с еноксапарин (17% редукция на релативния риск, $P = 0.063$), но е настъпило понижение на комбинирания главен вторичен краен резултат, отчитащ смърт, рекурентен MI или ACS, или спешна реваскуларизация. Важно е, че няма данни за по-висока честота на хеморагии при употреба на еноксапарин спрямо UFH.²⁰⁰ В per protocol-анализ на изпитване ATOLL (87% от проучваната популация) i.v. еноксапарин е показал предимство спрямо UFH, изразяващо се в понижението на първичния краен показател, крайните показатели за исхемия, смъртността и големите хеморагии.²⁰¹ В мета-анализ на 23 проучвания върху PCI (30 966 пациенти, 33% първична PCI) еноксапарин е бил свързан със значимо понижението на смъртността в сравнение с UHF. Този ефект е особено значим в контекста на първична PCI и включва редуциране на големите хеморагии.²⁰² На базата на тези съображения, еноксапарин трябва да се има предвид при STEMI.

Пет специфични рандомизирани контролирани проучвания сравняват бивалирудин с UFH с или без планирано приложение на GP IIb/IIIa инхибитори при пациенти с STEMI.^{197,203–207} Мета-анализ на тези проучвания е показал полза от бивалирудин по отношение на смъртността и намаляване на риска от големи хеморагии, но при повишен риск от остра стент-тромбоза.²⁰⁸ В скорошното проучване MATRIX, включващо 7213 пациенти с ACS (56% с STEMI), бивалирудин не е понижил честотата на първичния краен резултат (комбинация от смърт, MI или инсулт) в сравнение с UFH. Бивалирудин е бил свързан с по-ниска обща и сърдечно-съдова смъртност, по-малко хеморагии и повече случаи на сигурна стент-тромбоза.²⁰⁹ Наскоро публикуваният STEMIподанализ потвърждава липсата на статистическо взаимодействие между вида ACS и клиничния изход

Перипроцедурна и следпроцедурна антитромбозна терапия^a при пациенти подложени на първична перкутанна коронарна интервенция

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
Антитромбоцитна терапия		
Мощен P2Y ₁₂ инхибитор (прасугрел или тикагрелор) или клопидогрел, ако първите не са налични или са противопоказани, се препоръчва преди (или най-късно по време на) PCI и в продължение на 12 месеца, освен когато е налице прекалено висок хеморагичен риск. ^{186,187}	I	A
Аспирин (перорално или i.v. при невъзможност за гълтане) се препоръчва възможно най-рано при всички пациенти без противопоказания. ^{213,214}	I	B
GP IIb/IIIa инхибитор трябва да се има предвид със спасителна цел, ако има данни за "no-reflow" или тромботично усложнение.	IIa	C
Кангрелор може да се има предвид при пациенти, които не са получили P2Y ₁₂ рецепторни инхибитори. ^{192–194}	IIb	A
Антикоагулантна терапия		
Антикоагулация се препоръчва, освен антитромбоцитната терапия, при всички пациенти по време на първична PCI.	I	C
Препоръчва се рутинна употреба на UFH.	I	C
При пациенти с хепарин-индуцирана тромбоцитопения, по време на първична PCI като антикоагулантно средство се препоръчва бивалирудин.	I	C
Трябва да се има предвид рутинна i.v. употреба на еноксапарин. ^{200–202}	IIa	A
Трябва да се има предвид рутинна употреба на бивалирудин. ^{209,215}	IIa	A
При първична PCI не се препоръчва фондапаринукс. ¹⁹⁹	III	B

^a Дозировките са уточнени в Таблица 6.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

GP = гликопротеин; i.v. = венозен/а/о; PCI = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин.

в рамките на проучването.²¹⁰ Проучването MATRIX показва, че удължаването на инфузията с бивалирудин след PCI не подобрява клиничния изход спрямо бивалирудинова инфузия, ограничена до времетраенето на PCI.²⁰⁹ Post hoc анализ обаче е показал, че удължаването на инфузията на бивалирудин с пълна PCI-доза след PCI е било свързано с най-ниския риск от исхемични и хеморагични събития, което съответства на сегашната лекарствена характеристика на медикамента.²⁰⁹ На базата на тези данни бивалирудин трябва да се има предвид при STEMI, особено при пациенти с висок хеморагичен риск.^{197,211,212} Бивалирудин се препоръчва при пациенти с хепарин-индуцирана тромбоцитопения.

След първична PCI рутинна следпроцедурна антикоагулантна терапия не е показана, освен когато има отделни показания за пълна доза антикоагулант [например, поради предсърдно мъждене (AF), механични клапи или LV

тромб)]² или профилактични дози с цел профилактика на венозния тромбоемболизъм при пациенти нуждаещи се от продължителен постелен режим.

Таблица 6: Дози на антитромбоцитните и антикоагулантните котерапии при пациенти подложени на първична перкутанна коронарна интервенция или без реперфузия

Дози на антитромбоцитните и парентералните антикоагулантни котерапии при първична PCI	
Антитромбоцитни терапии	
Аспирин	Насищаща доза 150–300 mg перорално или 75–250 mg i.v. при невъзможност за перорален прием, последвана от поддържаща доза 75–100 mg/ден
Клопидогрел	Насищаща доза 600 mg перорално, последвана от поддържаща доза 75 mg/ден
Прасургрел	Препоръчва се насищаща доза 600 mg перорално, последвана от поддържаща доза 10 mg/ден. При пациенти с телесно тегло ≤60 kg се препоръчва поддържаща доза 5 mg/ден. Прасургрел е противопоказан при пациенти с преживян инсулт. При пациенти ≥75 години прасургрел по принцип не се препоръчва, но ако това лечение се счита за необходимо трябва да се използва доза 5 mg/ден.
Тикагрелор	Насищаща доза 180 mg перорално, последвана от поддържаща доза 90 mg b.i.d.
Абциксимаб	Болус 0.25 mg/kg i.v. и 0.125 µg/kg/min инфузия (максимум 10 µg/min) за 12 часа
Ептифибатид	Двукратен болус по 180 µg/kg (приложен за 10-минутен интервал) последван от инфузия 2.0 µg/kg/min за срок до 18 часа
Тирофибан	25 µg/kg за 3 минути i.v., последвани от поддържаща инфузия на 0.15 µg/kg/min за срок до 18 часа
Парентерална антикоагулантна терапия	
UFH	70–100 IU/kg i.v. болус, ако не се планира приложение на GP IIb/IIIa инхибитор 50–70 IU/kg i.v. болус с приложение на GP IIb/IIIa инхибитор
Еноксапарин	0.5 mg/kg i.v. болус
Бивалирудин	0.75 mg/kg i.v.болус, последван от i.v. инфузия на 1.75 mg/kg/час за срок до 4 часа след процедурата
Дози на антитромбоцитните и парентералните антикоагулантни терапии при пациенти получаващи реперфузионна терапия	
Антитромбоцитни терапии	
Аспирин	Насищаща доза 150–300 mg перорално, последвана от поддържаща доза 75–100 mg/ден
Клопидогрел	Насищаща доза 300 mg перорално, последвана от поддържаща доза 75 mg/ден перорално
Перорални антикоагулантни терапии	
UFH	Същата доза, както при фибринолитична терапия (вижте Таблица 7)
Еноксапарин	Същата доза, както при фибринолитична терапия (вижте Таблица 7)
Фондапаринукс	Същата доза, както при фибринолитична терапия (вижте Таблица 7)

b.i.d. = два пъти дневно; GP = гликопротеин; i.v. = венозно; IU = международни единици; PCI = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин.

5.2.2.3. Терапии целящи ограничаване на размерите на инфаркта и на микроваскуларната обструкция

Окончателните размери на инфаркта и на MVO са важни независими прогностични фактори за дългосрочна смъртност и сърдечна недостатъчност при пациенти преживели STEMI.^{216,217} MVO се дефинира като неадекватна миокардна перфузия след успешно механично отваряне на IRA и се дължи на няколко фактора.²¹⁸ MVO се обективизира веднага след PCI, когато следпроцедурният ангиографски TIMI кръвоток е <3 или в случай на TIMI кръвоток 3, когато степента на миокарден blush е 0 или 1, или когато ST-резолюцията в рамките на 60–90 min след процедурата е <70%. Други неинвазивни методи за диагностициране на MVO са CMR с късно гадолиниевото усилване (LGE) (понастоящем най-модерният метод за идентификация и количествена оценка на MVO), контрастна ехокардиография, единично-фотонна емисионна томография (SPECT) и позитрон-емисионна томография (PET).²¹⁸ В предклинични и малки клинични изпитвания е показана полза от различни стратегии, като коронарно следкондициониране, отдалечено исхемично кондициониране, ранно i.v. приложение на метопролол, GP IIb/IIIa инхибитори, лекарства протектиращи митохондриалния интегритет или метаболизма на азотния окис, аденозин, глюкозни модулатори, хипотермия и други,^{217,219} но все още няма терапия, насочена към намаляване на исхемията/реперфузионното увреждане (размерите на MI), която да е ясно последвана от подобрени клинични резултати. Намалението на исхемията/реперфузионното увреждане по принцип и в частност на MVO остава неосъществена мярка за по-нататъшно дългосрочно подобрение на камерната функция при STEMI.

5.3. Фибринолиза и фармакоинвазивна стратегия

5.3.1. Фибринолиза – полза и показания

Фибринолитичната терапия е важна реперфузионна стратегия, когато не може да бъде осигурена своевременна първична PCI и е свързана с превенция на 30 ранни смъртни случаи на 1000 пациенти, лекувани в рамките на 6 часа след началото на симптоматиката.²²⁰ Най-голяма абсолютна полза се наблюдава сред пациентите с най-висок риск, включително по-възрастните и когато лечението се осъществява <2 часа след началото на симптоматиката.^{138,221} Фибринолитична терапия се препоръчва до 12 часа от началото на симптоматиката, ако първична PCI не може да се извърши в рамките на 120 минути от поставяне на диагноза STEMI (вижте Фигура 3) и ако няма противопоказания. Колкото по-късно се представи пациента (особено след 3-ия час),^{98,120,121} толкова повече трябва да се има предвид трансфер за първична PCI (спрямо приложение на фибринолитична терапия), тъй като ефикасността и клиничната полза от фибринолизата намаляват с удължаване на времето от началото на симптоматиката.¹²⁰ При наличие на противопоказания за фибринолитично лечение е важно потенциалният животоспасяващ ефект от фибринолизата да се съпостави с потенциално животозастрашаващите нежелани ефекти, като се вземат предвид алтернативните способности за лечение, например забавена първична PCI.

Дозировките на фибринолитичните средства и антитромбоцитните съпътстващи терапии са дадени в Таблица 7.

Фибринолитична терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се лечението да започне възможно най-бързо след поставяне на диагнозата STEMI, за предпочитане в доболнични условия, ако реперфузионната стратегия е фибринолитична терапия. ^{96,98,123,222}	I	A
Препоръчва се фибрин-специфично средство (т.е. тенектеплаза, алтеплаза или ретеплаза). ^{223,224}	I	B
При пациенти на възраст ≥ 75 години трябва да се има предвид половин доза тенектеплаза. ¹²¹	IIa	B
Антитромбоцитна ко-терапия при фибринолиза		
Показан е аспирин, перорално или i.v. ²¹³	I	B
Клопидогрел е показан в допълнение към аспирин. ^{225,226}	I	A
DAPT (под формата на аспирин плюс P2Y ₁₂ инхибитор ^c) е показана за срок до 1 година при пациенти подложени на фибринолиза и последваща PCI.	I	C
Антикоагулантна ко-терапия при фибринолиза		
Антикоагулация се препоръчва при пациенти лекувани с фибринолитици до реваскуларизацията (ако е извършена такава) или по време на болничния престой до 8 дни. ^{199,224,227-233} Антикоагулантът може да бъде:	I	A
• Еноксапарин i.v., последван от s.c. приложение (предпочита се пред UFH). ²²⁷⁻²³²	I	A
• UFH приложен под формата на съобразен с телесното тегло i.v. болус, последван от инфузия. ²²⁴	I	B
• При пациенти лекувани със стрептокиназа: фондапаринукс i.v. болус, последван след 24 h от s.c. доза. ^{199,233}	IIa	B
Трансфер след фибринолиза		
Прехвърляне в PCI-център след фибринолиза е показано при всички пациенти веднага след фибринолизата. ^{121,124,126-130,234}	I	A
Интервенции след фибринолиза		
При пациенти със сърдечна недостатъчност/шок е показана спешна ангиография и при показания – PCI. ^{124, 235}	I	A
Спасителна PCI е показана незабавно след неуспешна фибринолиза (резолуция на ST-сегмента с $< 50\%$ до 60–90 min) или по всяко време при наличие на хемодинамична или електрическа нестабилност, или влошаваща се исхемия. ^{121,124,236}	I	A
Ангиография и при показания PCI на IRA се препоръчва между 2 и 24 часа след успешна фибринолиза. ^{125-128,234}	I	A
Спешна ангиография и при нужда – PCI е показана в случай на рецидивираща исхемия или данни за реоклузия след първоначално успешна фибринолиза. ¹²⁴	I	B

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Клопидогрел е P2Y₁₂ инхибитор на избор като ко-адювант и след фибринолиза, но 48 h след фибринолизата при пациенти подложени на PCI може да се има предвид превключване към прасугрел/тикагрелор.

DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; IRA = инфарктна артерия; i.v. = венозен/а/о; PCI = перкутанна коронарна интервенция; s.c. = субкутанен/а/о; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; UFH = нефракциониран хепарин.

5.3.2. Доболнична фибринолиза

В мета-анализ на шест рандомизирани проучвания (n=6434) доболничната фибринолиза е намалила смъртността със 17% в сравнение с болничната фибринолиза,¹²³ особено когато е била приложена през първите 2 часа след началото на симптоматиката.¹³⁸ Тези и други по-съвременни данни подкрепят предболничното стартиране на фибринолитично лечение, когато има показания за реперфузионна стратегия.^{97,99,100,237} Изпитването STREAM показва, че доболничната фибринолиза последвана от ранна PCI стратегия е била свързана с клиничен изход подобен на този при трансфера за първична PCI на пациенти с STEMI, диагностицирани в рамките на 3 часа след началото на симптоматиката, при които не е било възможно извършване на първична PCI в рамките на 1 час след ФМС.^{121,238}

Ако обученият медицински или парамедицински персонал е в състояние да анализира ECG на място или да изпрати ECG до болница за интерпретация, препоръките са да бъде

започната фибринолитична терапия в предболнични условия. Целта е стартиране на фибринолитична терапия в рамките на 10 минути след поставяне на диагноза STEMI.

5.3.3. Ангиография и перкутанна коронарна интервенция след фибринолиза (фармакоинвазивна стратегия)

Препоръчва се след започване на литична терапия пациентите да бъдат транспортирани до PCI-център (Фигура 3). В случай на неуспешна фибринолиза или при данни за реоклузия или реинфаркт с рекурентна елевация на ST-сегмента е показана незабавна ангиография и спасителна PCI.¹²⁴ В подобни случаи няма доказана полза от повторно приложение на фибринолиза и тя не трябва да се насърчава.¹²⁴ Дори при голяма вероятност за успешна фибринолиза (резолуция на ST-сегмента $> 50\%$ към 60–90 min; типична реперфузионна аритмия; изчезване на гръдната болка), при

Таблица 7: Дози на антифибринолитичните средства и антитромбозните котерапии

Лекарство	Начално лечение	Специфични противопоказания
Дози на фибринолитичната терапия		
Стрептокиназа	1.5 млн. единици за 30–60 минути i.v.	Предшестващо лечение със стрептокиназа или анистреплаза
Алтеплаза (tPA)	15 mg i.v. болус 0.75 mg/kg i.v. за 30 минути (до 50 mg) след това 0.5 mg/kg i.v. за 60 минути (до 35 mg)	
Ретеплаза (rPA)	10 единици + 10 единици i.v. болус разделени с интервал от 30 минути	
Тенектеплаза (TNK-tPA)	Еднократен i.v. болус: 30 mg (6000 IU) при телесно тегло <60 kg 35 mg (7000 IU) при телесно тегло 60 до <70 kg 40 mg (8000 IU) при телесно тегло 70 до <80 kg 45 mg (9000 IU) при телесно тегло 80 до <90 kg 50 mg (10 000 IU) при телесно тегло ≥90 kg Препоръчва се редукция на дозата наполовина при пациенти ≥75 години. ¹²¹	
Дози на антитромбоцитните терапии		
Аспирин	Начална доза 150–300 mg перорално (или 75–250 mg венозно при невъзможност за перорален прием), последвана от поддържаща доза 75–100 mg/ден	
Клопидогрел	Насищаща доза 300 mg перорално, последвана от поддържаща доза 75 mg/ден. При пациенти на възраст ≥75 години: насищаща доза 75 mg, последвана от поддържаща доза 75 mg дневно.	
Дози на антикоагулантните терапии		
Еноксапарин	При пациенти на възраст <75 години: 30 mg i.v. болус, последван 15 минути по-късно от 1 mg/kg s.c. на 12 часа до реваскуларизацията или дехоспитализацията, максимум за 8 дни. Първите две s.c. дози не трябва да надхвърлят 100 mg на инжекция. При пациенти на възраст ≥75 години без i.v. болус; започнете с първа s.c. доза 0.75 mg/kg, максимум 75 mg на инжекция за първите s.c. дози. При пациенти с eGFR <30 mL/min/1.73 m ² , независимо възрастта, s.c. дози се прилагат веднъж на 24 часа.	
UFH	60 IU/kg i.v. болус с максимум 4000 IU, последван от i.v. инфузия 12 IU/kg с максимум 1000 IU/час за 24–48 часа. Прицелно aPTT: 50–70 s или 1.5 до 2.0 пъти спрямо контролата; трябва да се проконтролира след 3, 6, 12 и 24 часа.	
Фондапаринукс	2.5 mg i.v. болус, последван от s.c. доза 2.5 mg веднъж дневно до 8 дни или дехоспитализацията.	

aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; eGFR = изчислена скорост на гломерулната филтрация; i.v. = венозен/о; IU = международни единици; rPA = рекомбинантен плазминоген активатор; s.c. = подкожна/о; tPA = тъканен плазминоген активатор; UFH = нефракциониран хепарин.

липса на противопоказания се препоръчва стратегия на рутинна ранна ангиография. Няколко рандомизирани изпитвания^{126–128,234,239,240} и мета-анализи^{129,130} са показали, че ранната рутинна ангиография с последваща (при необходимост) PCI след фибринолизата намалява честотата на реинфаркта и рекурентната исхемия в сравнение със стратегията на „бдително изчакване“, при която ангиография и реваскуларизация са били показани само при пациенти със спонтанна или индуцирана тежка исхемия или LV дисфункция, или при положителен извънболничен тест за исхемия. Ползите от ранна рутинна PCI след фибринолиза са били налице при едновременна липса на повишен риск от нежелани събития (инсулт или голяма хеморагия) и във всички проучвания подгрупи.²⁴¹ И така, ранната ангиография с последваща при нужда PCI е препоръчвана стандартна медицинска мярка и след успешна фибринолиза (вижте *Фигура 3*).

Решаващо значение има оптималното време между успешна фибринолиза и PCI; в различни проучвания са

регистрирани широки вариации във времето, от средно 1.3 часа в проучването CAPITAL AMI (Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction)²⁴⁰ до 17 часа в проучванията GRACIA-1 (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda-1)²³⁴ и STREAM.¹²¹ В обединен анализ на ниво пациенти от шест рандомизирани проучвания, много ранната ангиография (<2 часа) след фибринолиза не е била свързана с повишен риск от 30-дневна смърт/реинфаркт или големи вътреболнични хеморагии, а по-краткото време от началото на симптоматиката до ангиографията (<4 часа) е било свързано с по-малко случаи на 30-дневна и 1-годишна смъртност/реинфаркт и на 30-дневна рекурентна исхемия.¹²⁵ Въз основа на този анализ, както и на проучвания със средна стойност на времето между стартирането на фибринолизата и ангиографията от порядъка на 2–17 часа,^{121,126–128} се препоръчва времеви прозорец 2–24 часа след успешна фибринолиза.

5.3.4. Сравнение между фибринолитичните средства

Трябва да се предпочитат фибрин-специфично медикаменти.²²⁴ Единичен, съобразен с телесното тегло болус, тенектеплаза-тъканен плазминоген активатор (TNK-tPA) е еквивалентен на акцелерирани tPA по отношение на 30-дневната смъртност, но е по-успешен в превенцията на нецеребралните хеморагии и хемотрансфузиите и по-лесен за приложение в предболнични условия.²²³

5.3.5. Придружаваща анти тромбоцитна и антикоагулантна терапия

Едно ранно проучване е показало, че ползата от аспирин и фибринолитици (напр. стрептокиназа) е адитивна.²¹³ Първата доза аспирин трябва да бъде сдъвкана или приложена i.v., а след това трябва да се дава ниска ежедневна перорална доза (75–100 mg). Клопидогрел добавен към аспирин понижава рискът от сърдечно-съдови събития и общата смъртност при пациенти лекувани с фибринолиза^{225,226} и трябва да бъде добавен към аспирин като допълнение към литичната терапия. Прасугрел и тикагрелор не са проучени като допълнение към фибринолизата. Няма доказателства, че приложението на GP IIb/IIIa инхибитори подобрява миокардната перфузия или клиничния изход при пациенти лекувани с фибринолиза, а хеморагичните събития могат да се увеличат.²⁴²

За предпочитане е парентерална антикоагулация да се провежда до ревакуларизацията (ако се прави такава). В противен случай, тя трябва да продължи най-малко 48 часа или по време на цялото болнично лечение, но максимум 8 дни. Въпреки повишения риск от големи хеморагии, нетната клинична полза е била в полза на еноксапарин спрямо UFH в проучването ASSENT 3 (ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3) (n = 6095).²²⁷ В голямото проучване ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) (n = 20 506) при пациенти на възраст ≥75 години и при тези с нарушена бъбречна функция (изчислен креатининов клирънс <30 mL/min) е приложена по-ниска доза еноксапарин. Еноксапарин е имал за резултат понижаване на риска от смърт и реинфаркт до 30-ия ден в сравнение с UFH в коригирана спрямо телесното тегло доза, но на цената на значимо нарастване на нецеребралните хеморагични усложнения. Нетната клинична полза (т.е. липса на смърт, нефатален миокарден инфаркт и интракраниална хеморагия) е била в полза на еноксапарин.^{229,230} И накрая, голямото проучване OASIS-6 е показало превъзходство на еноксапарин над плацебо или UFH, изразяващо се в превенция на смърт и реинфаркт,^{199,233} особено при пациенти получили стрептокиназа.

В голямо проучване със стрептокиназа²⁴³ са установени значимо по-малко реинфаркти при използване на бивалирудин за 48 часа в сравнение с UFH, макар и на цената на малко и незначимо повишение на нецеребралните хеморагични усложнения. Бивалирудин не е проучен с фибрин-специфични средства. И така, няма данни утвърждаващи директните тромбинови инхибитори като добавка към фибринолиза.

Най-обширно проученият като част от фармакоинвазивната стратегия анти тромбозен коктейл включва до извършване на PCI (ревакуларизацията): съобразена с телесното тегло i.v. тенектеплаза, перорален аспирин и клопидогрел, както и i.v. еноксапарин последван от по-дълго приложение.^{121,126,128,242,244}

5.3.6. Рискове при фибринолиза

Фибринолитичната терапия е свързана с малко, но значимо повишение на инсултите, най-вече на мозъчните хеморагии, като допълнителният риск се проявява през първия ден след лечението.²²⁰ Значими предиктори на интракраниална хеморагия са напреднала възраст, по-малко телесно тегло, женски пол, предшестваща мозъчно-съдова болест и систолна и диастолна хипертония при постъпването.²⁴⁵ В най-новите изпитвания интракраниална хеморагия е настъпила при 0.9–1.0% от цялата изследвана популация.^{121,223,246} В проучването STREAM началното повишение на честотата на интракраниалните хеморагии при пациенти ≥75 години е намаляло след корекция на протокола, състояща се в намаляване на дозата на тенектеплаза с 50%. Данните от редица проучвания показват, че големи нецеребрални хеморагии са засегнали 4–13% от лекуваните пациенти.^{121,223,224,246} Приложението на стрептокиназа може да бъде свързано с хипотония, но тежките алергични реакции са редки. Трябва да се избягва повторно приложение на стрептокиназа, поради антитела, които са в състояние да нарушат действието ѝ, и поради риск от алергични реакции.

5.3.7. Противопоказания за фибринолитична терапия

Кратката успешна ресусцитация не е противопоказание за фибринолитична терапия. При пациенти в рефрактерен сърдечен арест литичната терапия не е ефективна, повишава хеморагичния риск и следователно не се препоръчва. Продължителната или травматична, но успешна ресусцитация

Таблица 8: Противопоказания за фибринолитична терапия

Абсолютни
Предшестваща интракраниална хеморагия или инсулт с неизвештен произход, независимо от давността
Исхемичен инсулт през последните 6 месеца
Увреждане на централната нервна система или неоплазми, или артериовенозна малформация
Скоросна голяма травма/хирургия/нараняване на главата (през последния месец)
Гастро-интестинална хеморагия през последния месец
Известно хеморагично разстройство (с изключение на менструация)
Аортна дисекция
Некомпресируеми пункции през последните 24 часа (напр. чернодробна биопсия, лумбална пункция)
Относителни
Транзиторна исхемична атака през последните 6 месеца
Перорална антикоагулантна терапия
Бременност или 1 седмица след раждане
Рефрактерна хипертония (SBP >180 mmHg и/или DBP >110 mmHg)
Напреднала чернодробна болест
Инфекциозен ендокардит
Активна пептична язва
Продължителна или травматична ресусцитация

DBP = диастолно кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

повишава хеморагичния риск и е относително противопоказание за фибринолиза.²⁴⁷ В Таблица 8 са изброени абсолютните и относителните противопоказания за фибринолитична терапия.

5.4. Коронарна артериална байпас-хирургия

Спешна коронарна артериална байпас-хирургия (CABG) трябва да се има предвид при пациенти с проходима IRA, но с неподходяща за PCI анатомия и обширна зона на застрашен миокард или кардиогенен шок.²⁴⁸ При пациенти с механични усложнения от MI, които се нуждаят от коронарна реваскуларизация, се препоръчва извършване на CABG по време на коригиращата операция. При пациенти с STEMI и неуспешна PCI или коронарна оклузия, неподаваща се на PCI, в редки случаи се извършва спешна CABG, тъй като ползите от хирургична реваскуларизация при тези условия са несигурни. Тъй като закъснението до реперфузията е голямо, вероятността за подобряващо прогнозната спасяване на миокард е малка, а хирургичните рискове са повишени.

Поради липса на рандомизирани данни, оптималният момент за неспешна CABG при стабилизирани пациенти след MI трябва да се определи индивидуално. Обзор на дехоспитализационни данни от Калифорния са сравнили пациенти подложени на ранна (<3 дни, n = 4676) спрямо отложена (≥3 дни, n = 4800) CABG след MI.²⁴⁹ Пациентите подложени на ранна CABG са били с по-висока смъртност (некоригирана смъртност 5.6% vs. 3.8%; коригиран за предразположение коефициент на вероятност (odds ratio) 1.40, 95% CI 1.12–1.74; P <0.001), а най-висока смъртност е отчетена при пациенти с операция извършена в деня на MI (8.2%). Не е било направено обаче разграничение между NSTEMI и STEMI, а по-голяма вероятност за оперативно лечение е имало при по-високорискови пациенти. Пациенти с хемодинамично влошаване или които са имали по-висок риск от рецидивиращи исхемични събития (т.е. пациенти с голяма зона на застрашен миокард поради критични коронарни стенози или рекурентна исхемия) трябва да бъдат оперирани колкото може по-скоро без изчакване на пълното възстановяване на тромбоцитната функция след спиране на DAPT. При всички останали пациенти най-добрият компромис е може би период на изчакване 3–7 дни (най-малко 3 след спиране на тикагрелор,^{187,250} 5 дни за клопидогрел и 7 дни за прасугрел),⁷ докато за аспирин се препоръчва непрекъснато лечение.²⁵¹ Първият прием на аспирин се препоръчва да бъде 6–24 часа след операцията, ако липсва продължаващо кървене.^{252,253}

6. Поведение по време на хоспитализацията и при изписването

6.1. Звено за коронарни грижи / звено за интензивни кардиологични грижи

След реперфузия се препоръчва приемане на пациентите с STEMI в CCU/ICCU или еквивалентно звено, където може да бъде осигурено непрекъснато мониториране и специализирана помощ. Персоналът трябва да подробно запознат с поведението при ACS, аритмии, сърдечна недостатъчност, механична

циркулаторна поддръжка, инвазивно и неинвазивно хемодинамично мониториране (артериално и пулмонално артериално налягане), респираторно мониториране, механична вентилация и насочен контрол на температурата. Звеното трябва да е в състояние да лекува пациенти със сериозни бъбречни и белодробни заболявания. Желателната организация, структура и критерии за CCU/ICCU са описани в документ на Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) на ESC.²⁵⁴

6.2. Мониториране

При всички пациенти с STEMI се препоръчва ECG-мониториране за аритмии и отклонения на ST-сегмента минимум 24 часа след началото на симптоматиката. По-дълго мониториране трябва да се има предвид при пациенти с умерен до висок риск от сърдечни аритмии (тези с повече от един от следните критерии: хемодинамична нестабилност, представяне с тежки аритмии, LVEF <40%, неуспешна реперфузия, допълнителни критични коронарни стенози на големи съдове или усложнения свързани с PCI). Допълнителното проследяване за аритмии зависи от изчисления риск. Когато пациентът напусне CCU/ICCU или еквивалентното звено, мониторирането може да продължи чрез телеметрия. Препоръчва се при прехвърляне между различни отделения в периода, изискващ непрекъснат контрол на ритъма, пациентът да бъде придружаван от добре екипиран и достатъчно обучен да овладява животозастрашаващи аритмии и сърдечен арест персонал.

6.3. Раздвижване

Ранно раздвижване (от ден 1) се препоръчва при мнозинството от пациентите и се улеснява от употребата на радиален достъп за PCI. Пациенти с обширно миокардно увреждане, сърдечна недостатъчност, хипотония или аритмии могат първоначално да бъдат на постелен режим, преди оценка на миокардната функция и постигане на клинична стабилизация. Понякога при пациенти с големи инфаркти или с тежки усложнения може да се наложи удължаване на постелния режим и ограничаване на физическата активност в зависимост от симптоматиката и капацитета.

6.4. Продължителност на престоя

Оптималната продължителност на престоя в CCU/ICCU и болница трябва да бъде определен индивидуално, според сърдечния риск на пациента, коморбидностите, функционалния статус и социалната подкрепа. Широкото разпространение на успешната реперфузия и познаването на коронарната анатомия доведе до прогресивно съкращаване на престоя след STEMI със значимо намаление на 30-дневната смъртност, което показва, че ранната дехоспитализация не е свързана с късна смъртност.^{255,256} Няколко проучвания са показали, че нискорискови пациенти с успешна първична PCI и пълна реваскуларизация могат да бъдат безопасно изписани от болница на втория или третия ден след PCI.^{256–262} Кандидатите за ранна дехоспитализация след STEMI могат да бъдат идентифицирани с прости критерии [напр. критериите PAMI-II (Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction), индекса на първичната PCI на Zwolle или други критерии].^{257,258} PAMI-II-критериите обозначават като нискорискови пациентите на възраст <70 години, с LVEF >45%,

едно- или двуклонова болест, успешна PCI и липса на персистиращи аритмии. Краткият болничен престой означава ограничено време за достатъчно обучение на пациента и постепенно оптимизиране на средствата за вторична превенция. Тези пациенти се нуждаят съответно от насрочване на ранни следболнични консултации с кардиолог, лекар от първичната помощ или специализирана сестра и бързо включване в утвърдена рехабилитационна програма, функционираща в болницата или в доболничната помощ.

Ранният (т.е. на същия ден) трансфер до местна болница след успешна първична PCI е рутинна практика. При избрани пациенти той може да бъде направен безопасно на фона на достатъчно мониториране и надзор, т.е. такива без признаци или симптоми, съответстващи на продължаваща миокардна исхемия, без аритмии, които са хемодинамично стабилни, не се нуждаят от вазоактивна или механична поддръжка и не са планирани за допълнителна реваскуларизация.²⁶³

Логистични аспекти на болничния престой

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Има показания всички болници участващи в обслужването на пациенти с STEMI да разполагат с CCU/ICCU с оборудване, осигуряващо всички елементи на обслужване при пациенти с STEMI, включително лечение при исхемия, тежка сърдечна недостатъчност, аритмии и обичайни коморбидности.	I	C
Обратен трансфер до изпращащата не-PCI болница		
При избрани пациенти след успешна първична PCI, т.е. такива без продължаваща миокардна исхемия, аритмия или хемодинамична нестабилност, които не се нуждаят от по-нататъшна ранна реваскуларизация, трябва да се има предвид, че е подходящо превеждане на същия ден. ²⁶³	IIa	C
Мониториране		
Препоръчва се на всички пациенти с STEMI да бъде осигурено мониториране минимум 24 часа.	I	C
Продължителност на престоя в CCU		
Показано е пациентите с успешна реперфузионна терапия и неусложнен клиничен ход, винаги когато е възможно, да бъдат задържани в CCU/ICCU за минимум 24 часа, след което те могат да бъдат преместени на слединтензивно мониторирано легло за допълнителни 24–48 часа.	I	C
Дехоспитализация		
При избрани нискорискови пациенти ^c , след уреждане на ранна рехабилитация и подходящо наблюдение, може да се има предвид като подходяща ранна дехоспитализация (след 48–72 часа). ^{257,259–262,264,265}	IIa	A

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Например съгласно критериите на PAMI-II: възраст <70 години, LVEF >45%, едно- или двуклонова болест, успешна PCI и липса на персистиращи аритмии.

CCU = звено за коронарни грижи; ICCU = интензивно кардиологично звено; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; PAMI-II = Primary Angioplasty in Myocardial Infarction-II; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

6.5. Специални групи пациенти

Няколко специфични подгрупи пациенти заслужават особено внимание.

6.5.1. Пациенти приемащи перорални антикоагуланти

Много от пациентите с STEMI са били предварително на или се нуждаят след това от дългосрочна антикоагулация. Добавянето на DAPT към пероралната антикоагулация повишава двукратно до трикратно риска от хеморагични усложнения в сравнение със самостоятелна антикоагулация.^{266–269}

Подход по време на STEMI: Предвид това че пероралната антикоагулация е относително противопоказание за фибринолиза, когато такива пациенти се представят с STEMI, те трябва да бъдат насочени за първична PCI, независимо от очакваното време до реперфузията с PCI. Пациентите трябва да получат допълнителна парентерална антикоагулация, независимо от момента на получаване на последната доза перорален антикоагулант. GP IIb/IIIa инхибитори трябва да се избягват. При всички пациенти с STEMI трябва да се проведе насищане с аспирин, а P2Y₁₂ инхибитор на избор е клопидогрел (600mg насищаща доза) преди или най-късно по време на PCI. Прасургел и тикагрелор не се препоръчват. Хроничната антикоагулантна терапия в идеалния случай не трябва да се спира при приемането. Препоръчва се стомашна протекция с инхибитор на протонната помпа (PPI).

Поддържащо лечение след STEMI: Необходимостта от перорална антикоагулация при пациенти с показания за DAPT (напр. след STEMI) по принцип трябва да бъде преценена внимателно и трябва да бъде продължена само при наличие на абсолютни показания. Трябва да се вземат предвид исхемичния и хеморагичния риск. Въпреки, че съществува значително припокриване между рисковите фактори, свързани с исхемични и хеморагични събития, много скорове за хеморагичен риск превъзхождат CHA₂DS₂-VASc [Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години (удвоен), Диабет, Инсулт (удвоен) – Съдова болест, Възраст 65–74 и Пол (женски)] при предсказване на риска от хеморагия.^{270,271}

При повечето пациенти тройна терапия (под формата на перорален антикоагулант, аспирин и клопидогрел) трябва да се има предвид за 6 месеца. След това пероралният антикоагулант плюс аспирин или клопидогрел трябва да се продължи за допълнителни 6 месеца. След 1 година има показания да се поддържа само перорална антикоагулация. В случаи на много висок хеморагичен риск, тройната терапия може да бъде съкратена до 1 месец след STEMI с продължаване на двойна терапия (перорален антикоагулант плюс аспирин или клопидогрел) до 1 година, а след това само антикоагулант.^{5,7}

Дозирването на пероралния антикоагулант трябва да се контролира внимателно с прицелни стойности на международното нормализирано отношение, попадащи в по-ниската част на терапевтичната скала. Когато се използват перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин К, трябва да се приложи най-ниската изследвана ефективна доза за профилактика на инсулт. Редуцирането на дозата под одобрените дози не се препоръчва. Наскоро, в проучването PIONEER AF-PCI (Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who

Undergo Percutaneous Coronary Intervention) 2124 пациенти с неклапно AF, подложени на PCI със стентиране (~12% пациенти с STEMI) са били рандомизирани да получат ниска доза ривароксабан (15 mg веднъж дневно) плюс P2Y₁₂ инхибитор (93% клопидогрел) без аспирин за 12 месеца или много ниска доза ривароксабан (2.5 mg двукратно дневно) плюс DAPT (95% клопидогрел) за 1, 6 или 12 месеца, или стандартна терапия със съобразена доза антагонист на витамин К плюс DAPT (96% клопидогрел) за 1, 6 или 12 месеца.²⁷² Първичният краен показател за безопасност (клинично значима TIMI хеморагия) е редуциран в двете групи, получаващи ривароксабан. Сред отделните подгрупи не е била наблюдавана разлика в големите хеморагии или трансфузиите. Все пак това проучване няма достатъчна статистическа сила за оценяване на разлики в исхемичните събития, като стент-тромбоза, или честотата на инсулт. По тази причина сравнителният ефект от трите тествани антитромбозни режими при пациенти с висок риск от инсулт и/или стент-тромбоза остава несигурен.

6.5.2. Пациенти в напреднала възраст

Поради застаряване на населението се очаква процентът по-възрастни пациенти с STEMI да нараства. Тъй като е възможно тези пациенти да се представят с нетипични симптоми, диагнозата MI може да се забави или да бъде пропусната.²⁷ Освен това, по-възрастните имат повече коморбидности и при тях има по-малка вероятност за прилагане на реперфузионна терапия в сравнение с по-младите пациенти.^{273,274} По-възрастните пациенти имат по-висок хеморагичен риск и риск от други усложнения при приложение на спешна терапия, защото хеморагичният риск нараства с възрастта, бъбречната функция показва тенденция към влошаване, а коморбидността е по-висока. Обсервационни проучвания са показали често предозирание на антитромбозната терапия при по-възрастни пациенти.²⁷⁵ Те са с по-висок риск и от механични усложнения.

От първостепенна важност е при по-възрастни пациенти с нетипични оплаквания да бъде поддържана висока степен на suspекция за MI, да бъдат лекувани в съответствие с

Таблица 9: Препоръчвани дози на антитромбозните средства при пациенти с хронично бъбречно заболяване в условия на спешност

Средство	Нормална бъбречна функция и стадий 1–3 СКД (eGFR ≥30 mL/min/1.73 m ²)	Стадий 4 СКД (eGFR 15 до <30 mL/min/1.73 m ²)	Стадий 5 СКД (eGFR <15 mL/min/1.73 m ²)
Аспирин	Насищаща доза 150–300 mg перорално, последвана от поддържаща доза 75–100 mg/ден	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата
Клопидогрел	Насищаща доза 300–600 mg перорално, последвана от 75 mg/ден	Не е необходима корекция на дозата	Няма информация
Тикагрелор	Насищаща доза 180 mg перорално, последвана от 90 mg два пъти дневно	Не е необходима корекция на дозата	Не се препоръчва
Прасугрел	Насищаща доза 60 mg перорално, последвана от 10 mg/ден	Не е необходима корекция на дозата	Не се препоръчва
Еноксапарин	1 mg/kg s.c. два пъти дневно. 0.75 mg/kg s.c. два пъти дневно при пациенти на възраст ≥75 години	1 mg/kg s.c. веднъж дневно	Не се препоръчва
UFH	Преди коронарна ангиография: Болус 60–70 IU/kg i.v. (максимум 5000 IU) и инфузия (12–15 IU/kg/час, максимум 1000 IU/час) прицелно aPTT 1.5–2.5 x контролата По време на PCI: 70–100 IU/kg i.v. при едновременна употреба с GP IIb/IIIa инхибитори)	Не е необходима корекция на дозата	Не е необходима корекция на дозата
Фондапаринукс	2.5 mg s.c. веднъж дневно	Не се препоръчва при eGFR <20 mL/min/1.73 m ² или диализа	Не се препоръчва
Бивалирудин	Болус 0.75 mg/kg i.v., инфузия 1.75 mg/kg/час При eGFR ≥30 и ≤60 mL/min/1.73 m ² намалете инфузионната доза на 1.4 mg/kg/час	Не се препоръчва	Не се препоръчва
Абциксимаб	Болус на 0.25 mg/kg i.v., последван от 0.125 µg/kg/1.73 min инфузия (максимум 10 µg/min)	Внимателно обсъждане на хеморагичния риск	Внимателно обсъждане на хеморагичния риск
Ептифибатид	Болус ^a на 180 µg/kg i.v., последван от инфузия на 2.0 µg/kg/min за до 18 часа При eGFR <50 mL/min/1.73 m ² намалете инфузионната доза на 1.0 µg/kg/min	Не се препоръчва	Не се препоръчва
Тирофибан	Болус 25 µg/kg i.v., последван от 0.15 µg/kg/min	Намалете инфузионната скорост с 50%	Не се препоръчва

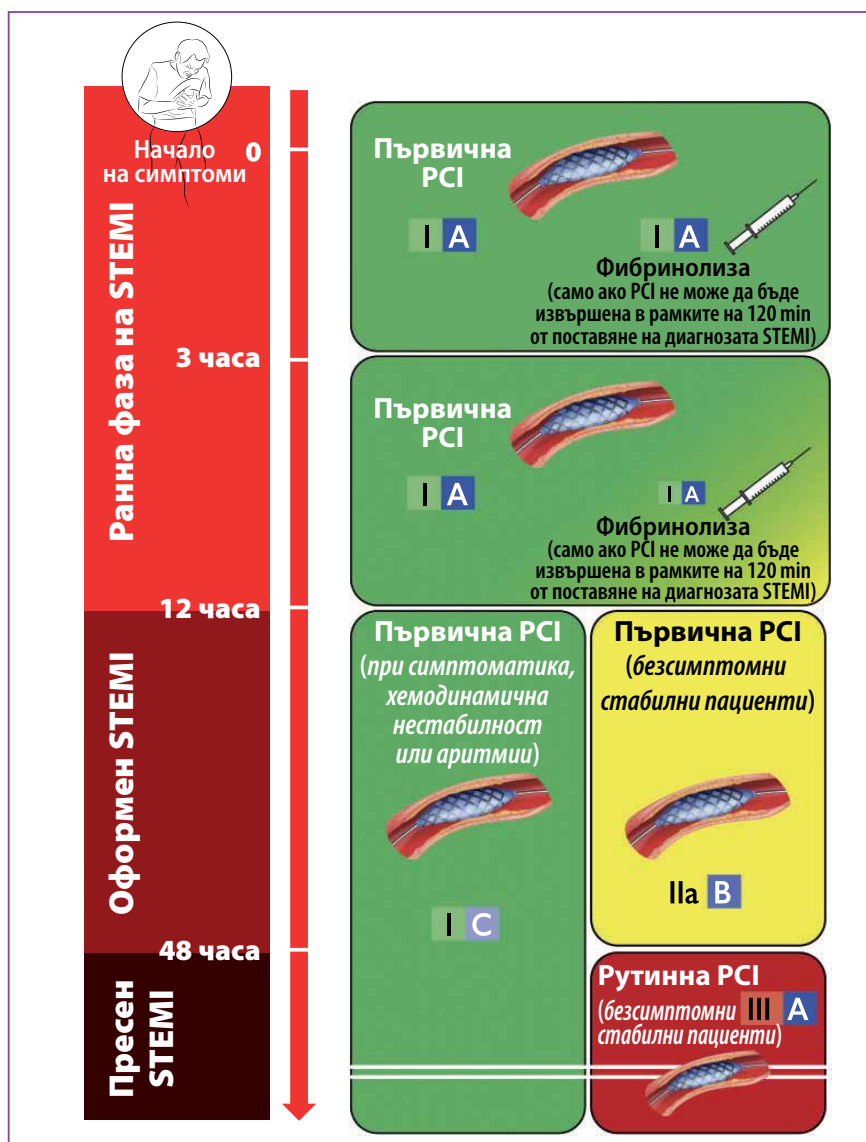
^a Два болуса, когато се прилага по време на първична PCI.

aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; СКД = хронично бъбречно заболяване; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GP = гликопротеин; IU = международни единици; i.v. = венозно; PCI = перкутанна коронарна интервенция; s.c. = субкутанно; UFH = нефракциониран хепарин.

препоръките и да се прилагат специфични стратегии, целящи понижаване на хеморагичния риск; те включват повишено внимание към правилното дозиране на антитромбоцитната терапия, особено във връзка с бъбречната функция, уязвимостта или коморбидностите и използване при всяка възможност на радиален достъп. По отношение на реперфузията няма горна възрастова граница, особено при първична PCI.²⁷⁶

6.5.3. Бъбречна дисфункция

Бъбречна дисфункция [изчислена гломерулна филтрация (eGFR) <30mL/min/1.73 m²] се среща в приблизително 30–40% от пациентите с ACS и е свързана с по-лоша прогноза и повишен риск от вътрелобни усложнения.²⁷⁷ Поради различията в представянето (по-ниска честота на гръдна болка и по-малко типични ECG признаци) диагнозата може да бъде забавена.



Фигура 4: Реперфузионни стратегии върху инфарктната артерия в зависимост от изминалото време от началото на симптоматиката.

PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

При рано представящите се пациенти (т.е. тези с поставена диагноза STEMI в рамките на 3 часа от началото на симптоматиката) първичната PCI-стратегия е реперфузионна стратегия на избор. Ако очакваното време от диагнозата STEMI до реперфузията посредством PCI е >120 минути има показания за незабавна фибринолиза. След 3-ия час (и до 12 часа) от началото на симптоматиката, колкото по-късно е диагностициран пациентът, толкова повече трябва да се има предвид първична PCI-стратегия, за разлика от приложението на фибринолитична терапия. При оформен STEMI (12–48 часа след началото на симптоматиката), рутинна първична PCI-стратегия (неотложна ангиография с последваща при показания PCI) трябва да се има предвид при всички пациенти. След 48 часа (пресен STEMI) трябва да се направи ангиография, но не се препоръчва рутинна PCI при тотално оклудирана IRA. Независимо от момента на появяване на симптоматиката, наличието на продължаващи симптоми говорещи за исхемия, хемодинамична нестабилност или животозастрашаващи аритмии са показания за първична PCI-стратегия.

Макар, че решенията за реперфузия при пациенти с STEMI трябва да се вземат преди да е оценена бъбречната функция, важно е GFR да бъде изчислена, колкото е възможно по-скоро. Видът и дозата на антитромбозното средство (вижте Таблица 9) и количеството контрастно вещество трябва да се определят според бъбречната функция.²⁷⁷ Пациенти с ACS и хронично бъбречно заболяване (CKD) често получават висока доза антитромбозни средства, което допринася за повишен хеморагичен риск.²⁷⁵ По тази причина, при пациенти с известно или очаквано понижаване на бъбречната функция има няколко антитромбозни средства, от които трябва да се въздържаме или на които да намалим дозата в съответна степен. Осигуряването на достатъчна хидратация по време на и след първична PCI и ограничаването на дозата на контрастното средство (предпочитат се нискоосмоларни контрастни вещества) са важни стъпки към минимизиране на риска от контраст-индуцирана нефропатия.¹

6.5.4. Нереперфузирани пациенти

Пациенти, които поради специфични причини (напр. голямо закъснение) не успяват да получат реперфузионна терапия в рамките на препоръчаното време (първите 12 часа), трябва незабавно да бъдат оценени клинично с цел са се изключи клинична, хемодинамична или електрическа нестабилност. Първична PCI-стратегия е показана при наличие на признаци или симптоми на продължаваща миокардна исхемия, сърдечна недостатъчност, хемодинамична нестабилност или животозастрашаващи аритмии,¹⁴¹ а трябва да се има предвид при стабилни безсимптомни пациенти 12–48 часа след началото на симптоматиката.^{133,142} След този интервал от време трябва да се има предвид неинвазивно изследване за наличие на остатъчна миокардна исхемия/виталитет, целящо вземане на решение за късна инвазивна стратегия или планова коронарна ангиография. Рутинна PCI не е показана обаче при тотално оклудирани IRA след първите 48 часа от началото на симптоматиката, поради повишен риск от късни усложнения (вижте Фигура 4).^{135,137}

Ранна ехокардиография, включваща оценка на LVEF, е показана при всички пациенти. Медикаментозната терапия трябва да включва DAPT, антикоагулация и терапии за вторична профилактика. При пациенти, при които в крайна сметка се прави PCI, се предпочитат тикагрелор или прасугрел,^{186,187} докато при пациенти, които не се подлагат на PCI, е показан клопидогрел.²²⁵ Антикоагулация, за предпочитане с фондапаринус, е показана до извършване на коронарна ревазуларизация или до изписване от болница.¹⁹⁹ Тези пациенти често не получават необходимата терапия. По тази причина, важно е да се подчертае, че те трябва да получат цялата превантивна медикаментозна терапия, която получават пациентите лекувани със своевременна реперфузия.

6.5.5. Пациенти с диабет

За пациентите с диабет се знае, че имат нетипична гръдна болка по-често от пациентите без диабет и началото на лечението може съответно да закъснее.²⁷⁸ В допълнение, за диабетичите е характерна по-дифузна атеросклеротична болест.²⁷⁹ Макар че диабетичите са с по-висок риск от смърт и усложнения (включително повторна ревазуларизация след PCI), избраните антитромбозни терапии и реперфузионната терапия са еднакви с тези при недиабетичите. Що се отнася до употребата на антитромбоцитни лекарства, по-мощните перорални P2Y₁₂ рецепторни инхибитори (прасугрел или тикагрелор) непрекъснато показват относителни ползи с

по-голямо понижаване на абсолютния риск при пациенти с диабет в сравнение с клопидогрел.²⁸⁰ Препоръчва се при всички пациенти с STEMI, с или без анамнеза за диабет или хипергликемия, след постъпването да се направи оценка на гликемичния статус, а при диабетици и пациенти с хипергликемия, той да се контролира често. При критично болни пациенти има висок риск за причинени от хипогликемия събития, ако се приложи интензивна инсулинова терапия.²⁸¹ Поради липса на солидни данни за оптимална корекция на гликемията (т.е. прагове на лечение и глюкозни цели) при пациенти с STEMI, подходът вероятно трябва да бъде внимателен, но не строг контрол на кръвната захар. В острата фаза е разумно хипергликемията да се лекува (т.е. да се поддържа стойности на глюкозата ≤ 11.0 mmol/L или 200 mg/dL), но абсолютно да се избягва хипогликемия.²⁸² С цел оценка на риска от бъбречна недостатъчност при пациенти на метформин и/или натрий-глюкоза котранспортер-2 (SGLT2) инхибитори се препоръчва измерване на eGFR.

6.6. Оценка на риска

6.6.1. Клинична оценка на риска

Ранна оценка на краткосрочния риск трябва да бъде направена при всички пациенти с STEMI, включително преценка на обхвата на миокардното увреждане, настъпването на успешна реперфузия и наличието на клинични маркери за висок риск от предстоящи събития, например по-голяма възраст, ускорена сърдечна честота, хипотония, Killip клас >I, преден MI, преживян MI, повишен начален серумен креатинин, анамнеза за сърдечна недостатъчност или периферна артериална болест. Разработени са няколко рисковни скорове, основаващи се на лесно установими параметри в острата фаза преди реперфузията.^{264,283} С цел рискова оценка и адаптиране на поведението се препоръчва използването на рисковия скор GRACE [Global Registry of Acute Coronary Events (Глобален регистър на острите коронарни събития)].^{283,284} При всички пациенти преди изписването трябва да се изчисли и дългосрочния риск, включващ LVEF, тежест на CAD и изчерпателност на коронарната ревазуларизация, резидуална исхемия, настъпили усложнения по време на болничния престой и нива на метаболитните рискови маркери, включително общ холестерол, холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), холестерол в липопротеините с висока плътност (HDL-C), триглицериди на гладно и плазмена глюкоза, както и бъбречната функция. Тъй като нивата на LDL-C показват склонност към понижаване през първите дни след MI, той трябва да бъде изследван колкото е възможно по-скоро след приемането.

Пациенти, при които не е постигната успешна реперфузия, са с по-висок риск от ранни усложнения и смърт. При тези пациенти трябва да бъде направена оценка за наличие на резидуална исхемия и по възможност за миокарден виталитет. Поради това че рискът от събития намалява с времето, трябва да се направи ранна оценка на риска.

6.6.2. Неинвазивна образна диагностика в лечението и рисковата стратификация

LV дисфункция е ключов прогностичен фактор. По тази причина при всички пациенти с STEMI се препоръчва определяне на LVEF преди дехоспитализацията. При пациенти със сърдечен арест, кардиогенен шок, хемодинамична нестабилност или суспектни механични усложнения и при неси-

Поведение при хипергликемия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се при началната оценка на всички пациенти изследване на гликемичния статус и често контролиране при тези с известен диабет или хипергликемия (дефинирана като стойности на глюкозата ≥ 11.1 mmol/L или ≥ 200 mg/dL).	I	C
Бъбречната функция трябва да бъде внимателно проследена за най-малко 3 дни след коронарна ангиография/PCI при пациенти, приемащи метформин и/или SGLT2 инхибитори. ^c	I	C
При пациенти с ACS със стойности на глюкозата >10 mmol/L (>180 mg/dL) трябва да се има предвид глюкозо-понижаваща терапия, но трябва да се избягват епизоди на хипогликемия (дефинирани като глюкозни стойности ≥ 3.9 mmol/L или ≥ 70 mg/dL).	Ila	C
По-малко строг глюкозен контрол трябва да се има предвид в острата фаза при пациенти с напреднало сърдечно-съдово заболяване, напреднала възраст, по-голяма продължителност на диабет и повече коморбидности.	Ila	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cСлед инвазивна коронарна процедура може да се вземе предвид кратко спиране на метформин.

ACS = остър коронарен синдром; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортьор-2.

гурна диагноза STEMI се препоръчва спешна ехокардиография при постъпването им. Рутинна ехокардиография след първична PCI се препоръчва с цел оценка на LV функция в покой, както и на RV и клапната функция, с цел изключване на ранни слединфарктни механични усложнения и LV тромбоза. Тази оценка обикновено се прави с ехокардиография, но в ограничените случаи, когато ехокардиографията се оказва неоптимална или недиагностична, CMR може да бъде добра алтернатива. При пациенти с многоклонова болест, при които е лекувана само лезията в IRA или при късно хоспитализирани пациенти с STEMI, може да бъде полезна допълнителна оценка за остатъчна исхемия или виталност. Лечението на лезиите на не-IRA при пациенти с многоклонова болест се обсъжда в раздел 5.2.1.4. При пациенти, представящи се дни след остро събитие със завършен MI, наличието на рекурентна ангина или документирана исхемия и доказана виталност в голяма миокардна територия може да помогне за определяне на стратегия за планова ревазуларизация на оклудирания IRA,^{135,285,286} въпреки че данните са спорни.

Определянето на подходящото време и най-добрия образен метод (ехокардиография, SPECT, CMR или PET) за откриване на резидуална исхемия и виталност на миокарда се нуждаят от уточняване, но зависят и от локалните възможности и експертиза. Най-утвърдените и широко достъпни изследвания са стрес-ехокардиографията и SPECT (и двете се използват в комбинация с работен или фармакологичен стрес), но PET и CMR са показани в еднаква степен. Все пак, при пациенти с преживян MI откриването на резидуална исхемия с ехокардиография е трудно, поради съществуващите нарушения в миокардната кинетика.²⁸⁷ Образната LGE-CMR диагностика е много прецизна за оценка на транс-

муралния обхват на миокардния цикатрикс.²⁸⁸ Способността ѝ обаче за откриване на виталност и предсказване дали кинетиката ще се възстанови не превъзхожда значимо другите образни методи.²⁸⁹ Наличието на дисфункционален витален миокард при LGE-CMR е независим предиктор на смъртността при пациенти с исхемична LV дисфункция.²⁹⁰

Обобщение на показанията за образна диагностика и стрес-тест при пациенти с миокарден инфаркт с ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При явяването		
При пациенти с кардиогенен шок и/или хемодинамична нестабилност или суспектни механични усложнения е показана спешна ехокардиография, без да се забавя ангиографията. ²⁹⁵	I	C
При несигурна диагноза трябва да се има предвид спешна ехокардиография преди коронарната ангиография. ²⁹⁵	Ila	C
Не се препоръчва рутинна ехокардиография, която забавя спешната ангиография. ²⁹⁵	III	C
Не се препоръчва CT ангиография.	III	C
По време на болничния престой (след първична PCI)		
При всички пациенти се препоръчва рутинна ехокардиография с цел оценка на LV и RV функция в покой, откриване на механични усложнения на MI и изключване на LV тромбоза. ^{296,297}	I	B
При хемодинамично дестабилизиране на пациента е показана спешна ангиография. ²⁹⁵	I	C
Когато ехокардиографията е субоптимална/неубедителна, трябва да се има предвид алтернативен образен метод (за предпочитане CMR).	Ila	C
С цел оценка за миокардна исхемия и виталност, включително и при многоклонова CAD, може да се вземе предвид използване на стрес-ехокардиография, CMR, SPECT, или PET. ^{1,298-300}	Ilb	C
След изписването		
При пациенти изписани с LVEF $\leq 40\%$ се препоръчва да бъде направена контролна ехокардиография 6-12 седмици след MI, а когато е направена пълна ревазуларизация и е проведена оптимална медикаментозна терапия, такава се препоръчва за оценка на потенциалните нужди от имплантация на ICD с цел първична превенция. ^{3,296}	I	C
Когато ехографската диагностика е субоптимална или неубедителна, трябва да се имат предвид алтернативни образни методи (за предпочитане CMR), целящи оценка на LV функция.	Ila	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CAD = коронарна артериална болест; CMR = сърдечен (ядрено-) магнитен резонанс; CT = компютърна томография; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PET = позитрон-емисионна томография; RV = деснокамерна; SPECT = единично-фотонна емисионна компютърна томография.

Съвсем наскоро беше демонстрирано, че наличието на изтъняване на стената с ограничен цикатрикс е свързано с подобрен контрактилитет и възстановяване на това изтъняване след реваскуларизация, което подчертава значението на виталността, въпреки дебелината на стената, и на миокардната реваскуларизация за подобряване на прогнозата.²⁹¹ PET е също метод с висока резолюция, но използването ѝ се ограничава от цената и достъпността ѝ. Едно рандомизирано образно клинично проучване с PET е показало, че пациенти със значително количество дисфункционален, но витален миокард, вероятно ще имат полза от миокардна реваскуларизация и могат да имат подобрене на регионалната и глобалната контрактилна функция, симптоматиката, работния капацитет и дългосрочната прогноза.²⁹² Връзката между виталността и подобрената преживяемост след реваскуларизация е била демонстрирана и в един мета-анализ.²⁹³

При пациенти с LVEF $\leq 40\%$ преди изписването се препоръчва повторна оценка на LVEF 6–12 седмици след пълна реваскуларизация и оптимална медикаментозна терапия с цел определяне на потенциалната нужда от първична профилактика чрез имплантиране на кардиовертер дефибрилатор (ICD).³ Допълнителни параметри, които се измерват чрез образни методи при тези пациенти и които биха могли да се използват като крайни показатели в клинични изпитвания са: (1) размери на инфаркта (CMR, SPECT и PET); (2) количество миокард в риск (SPECT, CMR); (3) MVO (CMR); (4) интрамиокардна хеморагия (CMR). Размерите на инфаркта и MVO са прогностични фактори за дългосрочна смъртност и сърдечна недостатъчност при пациенти преживели STEMI.^{216,217,294}

7. Дългосрочна терапия при миокардния инфаркт с елевация на ST-сегмента

7.1. Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори

Основните промени в начина на живот включват спиране на тютюнопушенето, оптимален контрол на артериалното налягане, препоръки за диета и контрол на телесното тегло и насърчаване на физическата активност. Подробни указания са дадени в препоръките на ESC за профилактиката.⁴ Времето за прилагане на вторични профилактични мерки е ограничено по време на болничния престой и затова решаваща роля има тясната колаборация между кардиолога и общопрактикуващия лекар, рехабилитационните сестри, фармаколозите, диетолозите и физиотерапевтите. Човешките навиците не се променят лесно, а усвояването и спазването на необходимите промени са дългосрочно начинание.

7.1.1. Спиране на тютюнопушенето

Тютюнопушенето има силен протромботичен ефект, а спирането му е потенциално най-ефективната (рентабилната) мярка за вторична превенция.³⁰¹ Намесите, целящи отказ от тютюнопушене, трябва да започнат още по време на хоспитализацията, когато пушенето не е разрешено, и да продължат в периода на проследяване след изписването.^{302,303} Благоприятният ефект от спиране на тютюнопушенето при пациенти с CAD, включително мнозинството от преживелите MI, беше демонстриран в мета-анализ (20 обсервационни

проучвания, включващи 12 603 пациенти), показващ намаление с 36% на смъртността при отказалите се.³⁰⁴

Значима част от пациентите с CAD продължават или възобновяват тютюнопушенето, което илюстрира, че пушаческите навици се характеризират с пристрастяване.³⁰⁵ Съществува силна доказателствена база за решителните намеси в комбинация от поведенческа поддръжка и фармакотерапии, включващи никотин-заместваща терапия, бупропион и варениклин.^{305,306} Електронните цигари също могат да бъдат от полза за постигане на отказ от тютюнопушене, тъй като в две обединени рандомизирани клинични изпитвания (662 пациенти) се съобщава, че електронните цигари с никотин са довели до по висок процент на отказ или намаляване на цигарите в сравнение с плацебо.³⁰⁷

7.1.2. Диета, алкохол и контрол на телесното тегло

Сегашните препоръки за профилактика препоръчват: (1) диета подобна на средиземноморската, която изисква максимум 10% от енергийния прием да бъде от наситени мазнини чрез заместването им с полиненаситени мастни киселини и колкото е възможно по-малко количество трансмастни киселини; (2) прием на сол < 5 г дневно; (3) 30–45 г фибри дневно; (4) 200 г плодове и 200 г зеленчуци дневно; (5) риба 1–2 пъти седмично (по специално мазни риби); (6) 30 г безсолни ядки дневно; (7) ограничен прием на алкохол [максимум 2 чаши (20 г алкохол) дневно за мъже и 1 за жени]; и (8) отказ от прием на подсладени със захар безалкохолни напитки.⁴ Умерената алкохолна консумация не се препоръчва при въздържатели.

Наднорменото тегло и затлъстяването [индекс на телесната маса (BMI) ≥ 25 kg/m²] са свързани с по-висок риск от обща смъртност в сравнение със здравословното тегло (BMI между 20 kg/m² и < 25 kg/m²). Абдоминалната мастна тъкан е особено вредна, а намаляването на телесното тегло оказва благоприятни ефекти върху сърдечно-съдовите рискови фактори. Затова, при всички лица,³⁰⁸ включително пациенти с STEMI, се препоръчва поддържане на здравословно тегло или намаляване на телесното тегло. Не е установено обаче, че намаляването на телесното тегло само по себе си понижава смъртността.

7.1.3. Сърдечна рехабилитация основана на физически упражнения

Всички пациенти с AMI трябва да участват в основана на физически упражнения програма за сърдечна рехабилитация,³⁰⁹ при която се отчита тяхната възраст, прединфарктно ниво на активност и физически ограничения. Програмата за сърдечна рехабилитация включва предимно физически тренировки, модификация на рисковите фактори, обучение, овладяване на стреса и психологическа подкрепа.³⁰⁹ В голям мета-анализ физическите упражнения, като част от програмата за сърдечна рехабилитация, са довели до 22% намаление на сърдечната смъртност при пациенти с CAD.³⁰⁹ Ползата от сърдечната рехабилитация изглежда настъпва посредством директни физиологични ефекти на физическите упражнения и чрез ефекта на сърдечната рехабилитация върху контрола на рисковите фактори, начина на живот и настроението.³¹⁰ Допълнителна полза, предвид краткия болничен престой, е да се осигури правилна титрация и мониториране на основните доказани терапии след STEMI. В днешно време, рехабилитация се предлага предимно в извънболнични програми с продължителност 8–24 седмици.^{311,312}

7.1.4. Възобновяване на дейността

Връщането на работа след AMI представлява важен показател за възстановяване. Специално при по-млади жени има по-голям риск да не се върнат на работа, предвид по-непълноценното им възстановяване след MI от това при мъже на подобна възраст.³¹³ Решенията трябва да бъдат индивидуализирани, основаващи се на LV функция, пълнотата на реваскуларизацията и контрола на ритъма, както и особеностите на работата. Удълженият отпуск по болест обикновено не е благоприятен и трябва да се насърчава лека до умерена физическа активност. Сексуалната активност може да бъде възобновена рано, съобразно физическите възможности.

Указанията отнасящи се до пътуване по въздух, включително репатриране на пациенти пострадали от MI зад граница, са несигурни поради ограничените данни. Роля играят фактори свързани с клиничните обстоятелства, както и с продължителността на пътуването, дали има придружител и със степента на безпокойство. При неусложнен, напълно реваскуларизиран MI с LVEF >40% рискът е нисък и пътуването се смята за безопасно след изписване от болница (от ден 3 нататък). При усложнен STEMI, включващ пациенти със сърдечна недостатъчност, LVEF <40%, остатъчна исхемия и аритмии, пътуването трябва да бъде отложено до стабилизиране на състоянието.³¹⁴

7.1.5. Контрол на артериалното налягане

Хипертонията е преобладаващ рисков фактор при пациенти, хоспитализирани за STEMI и съответно налягането трябва да бъде поставено под добър контрол. В допълнение към промените в начина на живот, включително ограничаване на приема на сол, повишена физическа активност и редуция на телесното тегло, трябва да бъде започната фармакотерапия с прицелно систолно кръвно налягане (SBP) <140 mmHg. При пациенти с много висок риск, които понасят антихипертензивна политерапия, може да се използва прицелна стойност <120 mmHg.^{4,315,316} Въпреки доказаната ефективност на това лечение, непридържането към указанията за начин на живот и изписаните медикаменти може да окаже влияние върху лечебния ефект.

7.1.6. Придържане към лечението

Непридържането към лечението е важна бариера пред постигането на оптималните цели на лечението и е свързано с по-неблагоприятен изход.³¹⁷ Забавеното извънболнично проследяване след AMI води до по-лошо краткосрочно и дългосрочно придържане към терапията.³¹⁸ В мета-анализ на 376 162 пациенти е изчислено, че придържането към сърдечно-съдовата терапия е било около 57% след среден срок от 2 години.³¹⁹

Установено е, че придържането се определя от взаимодействието на социално-икономически, свързани с терапията, свързани със заболяването, свързани със здравната система и свързани с пациента фактори.³²⁰ Стратегия за намаляване на непридържането е употребата на комбинации във фиксирани дози или полипил, включващ основни медикаменти, водещи до намаляване на сърдечно-съдовия риск под формата на хапче за еднократен дневен прием.^{321,322} Единственото проучване, посветено на пациенти след MI е скорошното фаза 2 проучване FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention),³²³ в което 695 пациенти след MI са били рандомизирани да получат обичайни мерки или базиращ се на полипил подход

[полипил, съдържащ аспирин, ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE) инхибитор и статин]. След 9 месеца на проследяване в това проучване, групата с полипил е показала по-добро придържане в сравнение с групата, получаващи медикаментите поотделно. Необходими са по-големи проучвания за потвърждаване на клиничната полза от полипил за вторична профилактика.

Въпреки че непридържането се приема като повсеместен проблем,³²⁴ здравните специалисти и пациентите трябва да са наясно с това предизвикателство и общувае им да се оптимизира чрез осигуряване на ясна информация, опростяване на режимите на лечение, стремеж към споделено вземане на решение и осигуряване на многократен контрол и обратна връзка.

Поведенчески аспекти след миокарден инфаркт с ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се идентификация на пушачите, за да им бъдат давани нееднократно съвети за отказване от тютюнопушенето с предложение за подкрепа в хода на проследяването, никотино-заместващи терапии, варениклин и бупропион – поотделно или в комбинация. ^{4,302,303,325–327}	I	A
Препоръчва се участие в програма за сърдечна рехабилитация. ^{4,309,328}	I	A
Препоръчва се във всички болници, участващи в обслужването на пациенти с STEMI да има протокол за отказване от тютюнопушене.	I	C
Може да се има предвид употреба на полипил и комбинирана терапия с цел подобряване на придържането към лекарствената терапия. ^{4,322,323}	IIb	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

7.2. Антитромбозно лечение

Пълният текст върху дългосрочната антитромбозна терапия може а бъде намерен в уеб-приложението онлайн. Допълнително, тази тема е разработена с големи подробности в ESC Focused Update on DAPT in CAD, публикувана едновременно с тези препоръки.⁷

7.2.1. Аспирин

Аспирин се препоръчва за неопределен срок при всички пациенти с STEMI.^{329,330} С цел дългосрочна профилактика се препоръчват ниски дози аспирин (75–100 mg), поради сходна честота на антиисхемичните и по-ниска честота на нежеланите събития от тези при по-високи дози, както демонстрира проучването CURRENT-OASIS 7.³³⁰

7.2.2. Продължителност на двойната антиагрегантна терапия и комбинираната антитромбозна терапия

DAPT, съчетаваща аспирин и P2Y₁₂ инхибитор (т.е. прасугрел, тикагрелор или клопидогрел) се препоръчва при пациенти с STEMI, които са подложени на първична PCI (за срок до 12

месеца).^{186,187} Клопидогрел се препоръчва за 1 месец при пациенти, лекувани с фибринолиза без последваща PCI.^{225,226} При тези пациенти трябва да се има предвид увеличаване на продължителността на DAPT до 12 месеца.

При пациенти, подложени на фибринолиза и последваща PCI се препоръчва DAPT за 12 месеца. Клопидогрел е P2Y₁₂ инхибиторът на избор, който да бъде добавен и след фибринолиза. Мощните P2Y₁₂ инхибитори не са достатъчно изследвани при пациенти, подложени на фибринолиза, а безопасността им (т.е. хеморагични усложнения) не е добре установена. Все пак, при пациенти, които са претърпели PCI след фибринолиза, след период на безопасност (приет като 48 часа), няма биологични основания да се счита, че мощните P2Y₁₂ инхибитори биха добавили риск и не биха донесли полза спрямо клопидогрел, както е при първична PCI.

Въпреки че при пациенти с висок хеморагичен риск не са правени специфични проучвания върху оптималната продължителност на DAPT, множество проучвания са показали, че съкращаването на DAPT до 6 месеца в сравнение с 12 или повече месеца намалява риска от големи хеморагични усложнения, без това да е за сметка на видимо нарастване на исхемичните събития.^{331,332}

Две важни проучвания са показали полза в посока редукция на нефаталните исхемични събития при пациенти получаващи DAPT за повече от 12 месеца.^{333,334} Проучването DAPT Study включва само около 10% пациенти с STEMI и за момента няма информация дали в тази група пациенти има полза от прием на клопидогрел или прасугрел удължен от 12 на 30 месеца. По тази причина не са възможни официални препоръки върху употребата на клопидогрел или прасугрел след първата година.³³⁴

В съвременното проучване PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) са изследвани две дози тикагрелор (60 mg и 90 mg два пъти дневно) спрямо плацебо при пациенти с анамнеза за MI преди 1–3 години и с високорискови характеристики; проучването е показало намаляване на MACE с 90 mg тикагрелор.³³³ Не е настъпило понижение на общата смъртност, но има тенденция с гранична сигнификантност за намалена сърдечно-съдова смъртност (при обединяване на двете дози) съвместима с понижението на нефаталните събития.³³³ Режимът с 60 mg (но не и с 90 mg) тикагрелор (плюс аспирин) освен това е по-

Стратегия на поддържащата анти тромбозна терапия след миокарден инфаркт с ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Показана е анти тромбоцитна терапия с ниска доза аспирин (75–100 mg). ³²⁹	I	A
DAPT под формата на аспирин плюс тикагрелор или прасугрел (или клопидогрел, ако тикагрелор или прасугрел не са налични или са противопоказани) се препоръчва за 12 месеца след PCI, освен когато има противопоказания, като прекомерен хеморагичен риск. ^{186,187}	I	A
При пациенти с висок риск от гастро-интестинална хеморагия в комбинация с DAPT се препоръчва PPI. ^{335–337}	I	B
При пациенти с показание за перорална антикоагулация има показания към анти тромбоцитната терапия да се добави антикоагулант. ⁵	I	C
При пациенти с висок риск от тежки хеморагични усложнения трябва да се има предвид спиране на терапията с P2Y ₁₂ инхибитор след 6 месеца. ^{332,339,340}	IIa	B
При пациенти с STEMI, имплантация на стент и показания за перорална антикоагулация трябва да се има предвид тройна терапия ^d за 1–6 месеца (в зависимост от баланса между изчисления риск от рекурентни коронарни събития и хеморагичния риск). ⁵	IIa	C
При пациенти, които не са били подложени на PCI, трябва да се вземе предвид DAPT за 12 месеца, освен когато има противопоказания, като прекомерен хеморагичен риск.	IIa	C
При пациенти с LV тромбоза трябва да бъде приложена антикоагулация за срок до 6 месеца, съобразно резултатите от контролната образна диагностика. ^{341–343}	IIa	C
При пациенти с висок исхемичен риск, е които са понесли DAPT без хеморагични усложнения, може да се има предвид лечение с DAPT под формата на тикагрелор 60 mg два пъти дневно на фона на аспирин за повече от 12 месеца и до 3 години. ³³³	IIb	B
При пациенти с нисък хеморагичен риск, които получават аспирин и клопидогрел, може да се има предвид ниска доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно). ³³⁸	IIb	B
Употребата на тикагрелор или прасугрел не се препоръчва като част от тройната анти тромбозна терапия с аспирин и перорална антикоагулация.	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Анамнеза за гастро-интестинална хеморагия, антикоагулантна терапия, хроничен прием на нестероидни противовъзпалителни лекарства/кортикостероиди и ≥ 2 от следните показатели: възраст ≥ 65 години, диспепсия, гастро-езофагеална рефлуксна болест, инфекция с H. pylori и хронична алкохолна употреба.

^d Перорален антикоагулант, аспирин и клопидогрел.

^e Дефиниран като възраст ≥ 50 години и минимум един от следните допълнителни признаци на висок риск: възраст ≥ 65 години, захарен диабет с медикаментозно лечение, предшестваш спонтанен AMI, многоклонова CAD или хронична бъбречна дисфункция (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²). AMI = остър миокарден инфаркт; CAD = коронарна артериална болест; DAPT = двойна анти тромбоцитна терапия; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; LV = левокамерен/а/о; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PPI = инхибитор на протонната помпа; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

нижил сигнификантно риска от инсулт в сравнение с монотерапията с аспирин. Терапията с тикагрелор е била свързана със значимо повишаване на хеморагичния риск. Пациентите с предшествващ STEMI съставляват 50% от цялата популация на PEGASUS-TIMI 54, а подгруповият анализ е показал сравними резултати при пациенти с предшествващ STEMI и NSTEMI.³³³ Съгласно получените данни, удължаването на DAPT над 1 година (до 3 години) с аспирин плюс тикагрелор 60mg два пъти дневно може да се обсъжда при пациенти, които са понесли DAPT без хеморагични усложнения и имат един допълнителен рисков фактор за исхемични събития.

При пациенти с анамнеза за гастро-интестинална хеморагия се препоръчва стомашна протекция с PPI и тя е подходяща при пациенти с повече рискови фактори за хеморагия, като напреднала възраст, едновременна употреба на антикоагуланти, стероиди или нестероидни противовъзпалителни лекарства, включително висока доза аспирин, и инфекция с *Helicobacter pylori*.³³⁵⁻³³⁷

В проучването ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) (n = 15 526, 50% STEMI), ниска доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно), в допълнение към аспирин плюс клопидогрел, е намалила съчетания първичен краен показател сърдечно-съдова смърт, MI или инсулт, но и общата смъртност при среден период на проследяване 13 месеца.³³⁸ Стент тромбозата е намалила с една трета. Все пак, това е било свързано с трикратно увеличение на несвързаните с CABG значими хеморагии и интракраниалните хеморагии.³³⁸ На базата на проучването ATLAS ACS 2-TIMI 51 при избрани пациенти с нисък хеморагичен риск, дозата от 2.5 mg ривароксабан може да се вземе предвид при пациенти получаващи аспирин и клопидогрел след STEMI.

7.3. Бета-блокери

7.3.1. Ранно венозно приложение на бета-блокери

При пациенти, подложени на фибринолиза, ранното i.v. лечение с бета-блокери намалява честотата на остри злокачествени камерни аритмии, въпреки че няма ясни доказателства за дългосрочна полза.³⁴⁴⁻³⁴⁶

Проучването METOCARD-CNIC (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction) при пациенти, подложени на първична PCI (n = 270) е показало, че много ранното приложение на i.v. metoprolol (15 mg) по време на диагностиката при пациенти с преден STEMI без признаци на сърдечна недостатъчност и със SBP >120 mmHg е било свързано с ограничаване на инфарктните размери, оценени чрез CMR на 5-7 ден (25.6 g vs. 32.0 g; P = 0.012) и по-висока LVEF, измерена след 6 месеца с CMR (48.7% vs. 45.0%; P = 0.018), в сравнение с контролното лечение.^{347,348} Всички пациенти без противопоказания са получили перорален метопролол в рамките на 24 часа. Честотата на MACE (комбинация от смърт, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, реинфаркт или злокачествени камерни аритмии) след 2 години е била съответно 10.8% vs. 18.3% в подгрупата с i.v. метопролол и контролната група (P = 0.065).³⁴⁸ Лечение с i.v. метопролол е било свързано със значимо понижаване на честотата и разпространението на MVO.³⁴⁹ В проучването EARLY-BAMI (Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention) 683 пациенти с STEMI в рамките на 12 часа от началото са били рандомизирани да получат i.v. метопролол (5 mg при включването и допълнителни 5 mg непосредствено преди PCI) или плацебо.³⁵⁰ Всички

пациенти без противопоказания са получили перорален метопролол в рамките на 12 часа. Ранното приложение на i.v. метопролол не е показало полза, изразяваща се в ограничаване на измерените с CMR размери на инфарктната зона – първичен краен показател на изпитването, наличен само при 342 пациенти (55%) или на нивото на освободените сърдечни биомаркери. Ранното приложение на i.v. метопролол е било свързано с гранична степен на понижаване на злокачествените камерни аритмии (3.6% vs. 6.9%; P = 0.050). Пациентите лекувани с i.v. метопролол не са показали нарастване на риска от хемодинамична нестабилност, атриовентрикуларен (AV) блок или MACE след 30 дни. Post hoc анализи на проучвания с първична PCI, изследващи други хипотези показват, че ранното i.v. приложение на бета-блокери би могло да се свърже с клинична полза, но не могат да се изключат нарушения в подбора, дори и след коригиране на дисбаланса при входящите характеристики.^{351,352} На базата на сега наличните доказателства, ранното i.v. приложение на бета-блокери в момента на диагностициране, последвано от перорални бета-блокери трябва да се има предвид при хемодинамично стабилни пациенти, подложени на първична PCI.

7.3.2. Средносрочно и дългосрочно лечение с бета-блокери

Ползата от дългосрочно лечение с перорални бета-блокери след STEMI е добре установена, макар че повечето от потвърждаващите данни идват от проучвания в пред-реперфузионната ера.³⁵³ Скорошен многоцентров регистър включващ 7057 последователни случаи с AMI е показал полза, изразяваща се в понижаване на смъртността при среден период на проследяване 2.1 години, свързана с предписване на бета-блокери при изписването, макар че не е било възможно да се определи зависимост между дозата и клиничния изход.³⁵⁴ Използвайки данни от регистри, значението на започването на терапия с бета-блокери за честотата на сърдечносъдовите събития при 19 843 пациенти с ACS или подложени на PCI е установена.³⁵⁵ При среден период на проследяване 3.7 години, употребата на бета-блокери е била свързана със значимо понижаване на смъртността (коригиран HR 0.90, 95% CI 0.84-0.96). Връзката между бета-блокерите и клиничните резултати се различава значимо между пациентите с и без скорошен MI (HR за смърт 0.85 vs. 1.02; P = 0.007). В противовес на тези резултати, в лонгитудинално обсервационно проучване включващо 6758 пациенти с преживян MI, употребата на бета-блокери не е била свързана с по-нисък риск от сърдечно-съдови събития или смъртност.³⁵⁶ Въз основа на сегашните данни, рутинното приложение на бета-блокери при всички пациенти преживели STEMI трябва да се има предвид, както е обсъдено подробно в препоръките при сърдечна недостатъчност; бета-блокери се препоръчват при пациенти с LV систолна дисфункция (LVEF ≤40%) при липса на противопоказания, като остра сърдечна недостатъчност, хемодинамична нестабилност или високостепенен AV блок. Трябва да се прилагат средства и дози с доказана ефективност.³⁵⁷⁻³⁶¹ Тъй като няма проучване, насочено към определяне на продължителността на лечението с бета-блокери, в това отношение не могат да бъдат направени препоръки. По отношение на избора на подходящ момент за започване на перорално бета-блокерно лечение при пациенти, които не са получили ранна i.v. бета-блокада, ретроспективен регистър анализ на 5259 пациенти е показал, че ранното (т.е. <24 часа) приложение на бета-блокери е показало полза по отношение на преживя-

емостта, в сравнение с отложеното приложение.³⁶² Следователно, при хемодинамично стабилни пациенти трябва да се има предвид започване на перорален бета-блокатор през първите 24 часа.

7.4. Липидопонижаваща терапия

Ползите от статините във вторичната профилактика са недвусмислено демонстрирани,³⁶³ а проучванията показват ползите от ранна и интензивна статинова терапия при ACS.^{364,365} Мета-анализ на проучванията, сравняващи по-интензивно спрямо не толкова интензивно понижаване на LDL-C със статини доказва, че по-интензивната статинова терапия води до по-значимо понижаване на риска от сърдечно-съдова смърт, нефатален MI, исхемичен инсулт и коронарна ревазуларизация.³⁶⁶ За всяко понижаване на LDL-C с 1.0 mmol/L, допълнителното понижаване на риска е подобно на пропорционалното понижаване в проучванията със статини спрямо контролна група. По тази причина, статини се препоръчват при всички пациенти с AMI, независимо от концентрацията на холестерола при диагностицирането им. Липидопонижаващото лечение трябва да бъде започнато колкото е възможно по-рано, тъй като това повишава придържането на пациента след изписването и да бъде прилагано като високоинтензивно лечение, тъй като то е свързано с ранни и трайни клинични ползи.⁴ При тези, които са получавали статинова терапия с ниска до умерена интензивност, тя трябва да бъде повишена, освен когато те са с анамнеза за непоносимост към високоинтензивна статинова терапия или други характеристики, които могат да се отразят на безопасността.^{366–368} Целта на лечението е концентрация на LDL-C < 1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или редукция на LDL-C с най-малко 50%, ако базалното ниво на LDL-C е 1.8–3.5 mmol/L.^{367,369} Употреба на нискоинтензивна статинова терапия трябва да се вземе предвид при пациенти с повишен риск от нежелани реакции към статини (напр. повишаване на чернодробно или бъбречно увреждане, предшестващи нежелани реакции или потенциална опасност от взаимодействие с важна съпътстваща терапия). След MI липидният профил преминава през фазови промени с малки понижения на общия холестерол, LDL-C и HDL-C и повишения на триглицеридите през първите 24 часа.^{370,371} Липиден профил трябва да се направи колкото е възможно по-рано след приемането за STEMI и не е задължително да бъде на гладно, тъй като общият холестерол и HDL-C показват малки денонощни вариации, а вариациите на LDL-C са в рамките на 10%.³⁷² Липидите трябва да бъдат изследвани повторно 4–6 седмици след ACS с цел определяне дали са достигнати прицелните нива и от съображения за безопасност; тогава липидопонижаващата терапия може да бъде съответно коригирана. Изпитвания с високи дози аторвастатин и симвастатин^{366,373–375} подкрепят статинова терапия с висока интензивност.

При пациенти, за които се знае, че не понасят никаква доза статин, трябва да се има предвид лечение с езетимиб. В проучване IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 18 144 пациенти със скоршен ACS (29% с STEMI) са били рандомизирани да получат езетимиб 10 mg/симвастатин 40 mg или само симвастатин 40 mg (дозата на симвастатин е повишена стъпаловидно до 80 mg при LDL-C >79 mg/dL или 2.04 mmol/L).³⁷⁶ За период от 7 години комбинираният първичен краен показател, включващ сърдечно-съдова смърт, MI, хоспитализация за нестабилна ангина, коронарна ревазуларизация или инсулт е бил значимо по-нисък в групата с комбинирано лечение спрямо групата само със статин (32.7% vs. 34.7%; HR 0.94,

95% CI 0.89–0.99). Скорешни данни от фаза I–III проучванията показват, че пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) инхибиторите, под формата на монотерапия или добавени към статинов прием, са понижали LDL-C с до 60% и са имали благоприятни ефекти върху триглицеридите и HDL-C.^{377–380} Мета-анализи на проведени проучванията с над 10 000 пациенти показват значима полза по отношение на смъртността (HR 0.45, 95% CI 0.23–0.86), но се базират на относително малко крайни показатели.^{378,381} В проучването FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), включващо 27 564 пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, допълнителни рискови фактори и LDL \geq 70 mg/dL (1.8 mmol/L), които вече са били на умерено до високоинтензивна статинова терапия, в сравнение с плацебо, инжекции с еволокумаб са понижали комбинирания краен показател, включващ смърт, MI, инсулт, хоспитализация за нестабилна ангина или коронарна ревазуларизация с 15% в релативна честота и с 1.5% в абсолютна честота. Не е имало разлики в общата смъртност или сърдечно-съдовата смъртност и значими разлики в неблагоприятните събития.³⁸² Предвид умерения ефект за период от 2 години и липсата на понижаване на смъртността, употребата му все още трябва да се ограничава до избрани високорискови пациенти.

Въз основа на тези относително ограничени доказателства, клиницистите трябва да имат предвид добавяне на не-статинова лечение при пациенти с висок риск, които не достигат терапевтичните цели след STEMI, въпреки максималната поносима доза статин.

7.5. Нитрати

Рутинната употреба на нитрати при STEMI не е показала полза в рандомизирани контролирани проучванията спрямо плацебо и следователно не се препоръчва.³⁸³ Венозните нитрати могат да бъдат полезни по време на острата фаза при пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност, при условие, че не е съчетана с хипотония, RV инфаркт или употреба на фосфодиестераза тип 5 инхибитори през последните 48 часа. След острата фаза нитратите остават полезни средства за контрол на остатъчната ангинозна симптоматика.

7.6. Калциеви антагонисти

Мета-анализ на 17 проучванията, включващи калциеви антагонисти рано в хода на STEMI не е показал благоприятен ефект върху смъртността или реинфаркта при тенденция към висока смъртност при пациенти лекувани с нифедипин. Следователно, рутинната употреба на калциеви антагонисти в острата фаза не е показана.^{384,385} В едно рандомизирано контролирано изпитване, 1775 пациенти с MI в хронична фаза, неприемащи бета-блокери са рандомизирани към терапия с верапамил или плацебо и е установено, че рискът от смъртност и реинфаркт е понижен в групата с верапамил.³⁸⁶ Така, при пациенти с противопоказания за бета-блокери, особено при наличие на обструктивна болест на дихателните пътища, калциевите антагонисти са разумен вариант при пациенти без сърдечна недостатъчност или LV дисфункция. От друга страна, рутинната употреба на дихидропиридинови не е успяла да покаже полза след STEMI³⁸⁷ и по тази причина те трябва да се предписват при ясни допълнителни показания, като хипертония или резидуална ангина.³⁸⁸

7.7. Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери

ACE инхибитори се препоръчват при пациенти с понижена LVEF ($\leq 40\%$) или които са имали сърдечна недостатъчност в ранната фаза.^{383,389–392} Системен обзор на проучвания върху ранна ACE инхибиция при STEMI е показал, че тази терапия е безопасна, с добра поносимост и свързана с малка но значима редукция на 30-дневната смъртност при най-голяма полза през първата седмица.^{383,393} Лечението с ACE инхибитори се препоръчва при пациенти със систолна LV дисфункция или сърдечна недостатъчност, хипертония или диабет и трябва да се вземе предвид при всички пациенти с STEMI.^{394,395} Пациентите, които не понасят ACE инхибитор, трябва да получат ангиотензин II рецепторен блокер (ARB). В контекста на STEMI

е установено, че валсартан не отстъпва на каптоприл в проучването VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarctIon).³⁹⁶

7.8. Минералкортикоид/алдостерон рецепторни антагонисти

Терапия с минералкортикоид-рецепторен антагонист (MRA) се препоръчва при пациенти с LV дисфункция (LVEF $\leq 40\%$) и сърдечна недостатъчност след STEMI.^{397–400} Беше показано, че селективният алдостерон-рецепторен антагонист еплеренон понижава заболяемостта и смъртността при тези пациенти. В EPHESUS (Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and SURvival Study) 6642 пациенти след MI с LV дисфункция (LVEF $\leq 40\%$) и симптоми на сърдечна недостатъчност/диабет са рандомизирани в рамките на 3–14 дни след техния инфаркт да получат еплеренон или плацебо.³⁹⁷ След среден

Рутинна терапия в острата, подострата и хроничната фаза: бета-блокери, ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери, минералкортикоид-рецепторни антагонисти и липидопонижаваща терапия след миокарден инфаркт с ST-елевация

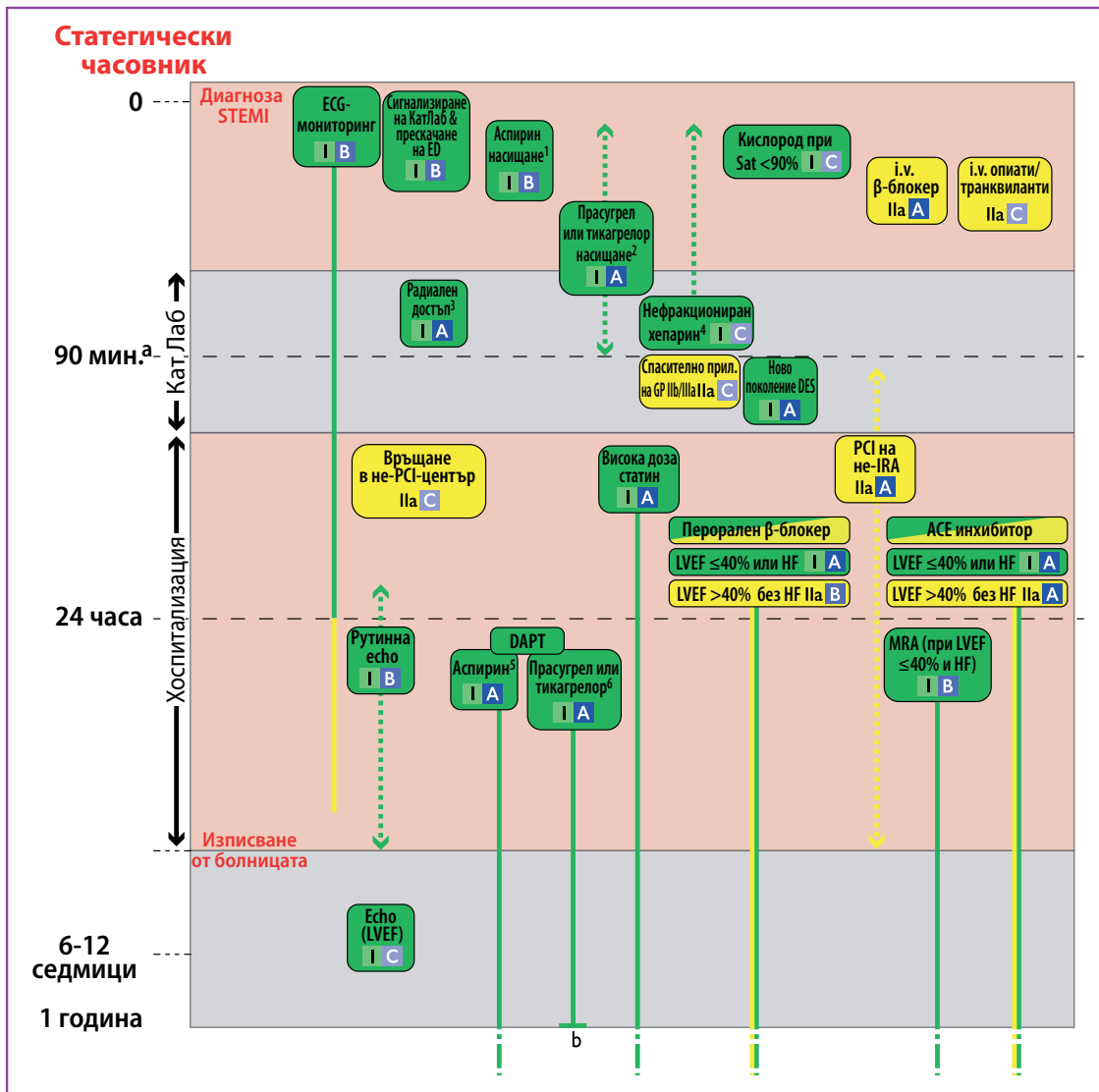
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Бета-блокери		
Перорално лечение с бета-блокери е показано при пациенти със сърдечна недостатъчност и/или LVEF $\leq 40\%$, ако няма противопоказание. ^{357–361}	I	A
Венозни бета-блокери трябва да се имат предвид при пациенти, подлежащи на първична PCI без противопоказания, без признаци на остра сърдечна недостатъчност и със SBP >120 mmHg. ^{346–348,350,403}	IIa	A
Рутинно перорално лечение с бета-блокери трябва да се има предвид по време на болничния престой и да бъде продължено след него при всички пациенти без противопоказание. ^{344,354–356,404,405}	IIa	B
Венозни бета-блокери трябва да се избягват при пациенти с хипотония, остра сърдечна недостатъчност, AV блок или тежка брадикардия. ³⁴⁴	III	B
Липидопонижаваща терапия		
Препоръчва се, ако няма противопоказания, възможно най-рано да бъде започната интензивна статинова терапия ^c , като тя трябва да бъде продължена дългосрочно. ^{364,366,368}	I	A
Препоръчват се прицелни стойности на LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или понижаване с най-малко 50%, ако базалните стойности на LDL-C са 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL). ^{367,369,376,382}	I	B
Препоръчва се възможно най-рано след явяването на всички пациенти с STEMI да им бъде изследван липиден профил. ^{369,406}	I	C
При пациенти с LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL), които остават с висок риск въпреки приложената максимална поносима статинова доза, трябва да се има предвид допълнителна терапия целяща понижаване на LDL-C. ^{376,382}	IIa	A
ACE инхибитори/ARBs		
ACE се препоръчват, като се започват през първите 24 часа на STEMI, при пациенти с данни за сърдечна недостатъчност, LV систолна дисфункция, диабет или преден инфаркт. ³⁸³	I	A
ARB, за предпочитане валсартан, е алтернатива на ACE инхибиторите при пациенти със сърдечна недостатъчност и/или LV систолна дисфункция, по-специално при тези, които не понасят ACE инхибитори. ^{396,407}	I	B
ACE трябва да се имат предвид при всички пациенти, които нямат противопоказание. ^{394,395}	IIa	A
MRA		
MRA се препоръчват при пациенти с LVEF $\leq 40\%$ и сърдечна недостатъчност или диабет, които вече получават ACE инхибитор и бета-блокери, при условие че нямат бъбречна недостатъчност или хиперкалиемия. ³⁹⁷	I	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cВисоко интензивна статинова терапия означава аторвастатин 40–80 mg и розувастатин 20–40 mg.

AV = атрио-вентрикуларен; ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин II-рецепторен блокери; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; LV = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SBP = систолно кръвно налягане; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.



©ESC 2017

Фигура 5: Последователност на действията, които не трябва да се забравят при пациенти със STEMI подложени на първична PCI-стратегия.

ACE = ангиогензин-конвертиращ ензим; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; ECG = електрокардиограма; echo = ехокардиография; ED = спешно звено; HF = сърдечна недостатъчност; i.v. = венозен/ни; IRA = инфарктна артерия; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; UFH = нефракциониран.

Най-често предписваните намеси (клас I в зелено и IIa в жълто) са представени заедно с очакваното време на осъществяване. Непрекъснатите линии показват повтарящите се (ежедневни) намеси. Пунктирните линии с двупосочна стрелка показват времеви интервал, в който може да бъде извършена съответната намеса.

¹ Аспирин в насищаща доза: 150–300 mg сдъвкан или 75–250 mg венозно (при пациенти, които не са били преди на поддържаща доза аспирин).

² Прасугрел в насищаща доза: 60 mg. Тикагрелор в насищаща доза: 180 mg. При противопоказания за прасугрел/тикагрелор или липса на наличност се препоръчва насищаща доза клопидогрел (600 mg).

³ Ако интервенционалният кардиолог не е експерт по радиален достъп се предпочита феморален достъп.

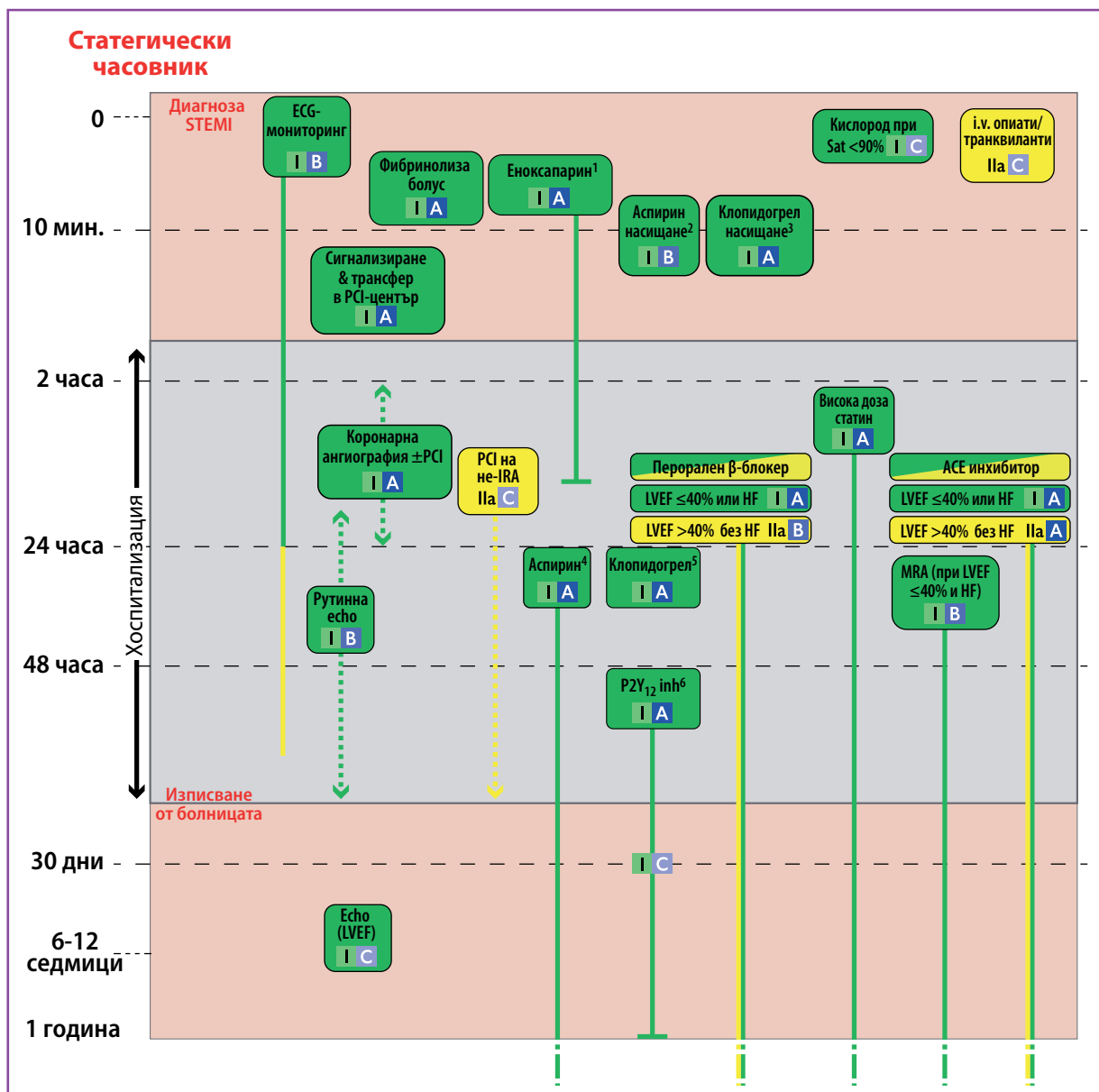
⁴ Еноксапарин или бивалирудин са алтернативите на нефракционирания хепарин (Клас IIa A).

⁵ Аспирин в поддържаща доза: 75–100 mg перорално.

⁶ Прасугрел в поддържаща доза: 10 mg веднъж дневно. Тикагрелор в поддържаща доза: 90 mg два пъти дневно. При противопоказания за прасугрел/тикагрелор или липса на достъп се препоръчва клопидогрел в поддържаща доза (75 mg дневно).

^a 90 min представлява максималното прицелно време за реперфузия с PCI. За пациенти явили се в PCI-център прицелното време е 60 min.

^b Удължен прием на тикагрелор (60 mg два пъти дневно) в допълнение към аспирин може да се има предвид за срок до 36 месеца при пациенти с висок исхемичен риск, които са понесли DAPT без хеморагични усложнения.



Фигура 6: Последователност на действията, които не трябва да се забравят при пациенти със STEMI подложени на успешна фибринолитична стратегия.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; ECG = електрокардиограма; echo = ехокардиограма; HF = сърдечна недостатъчност; i.v. = венозни; IRA = инфарктна артерия; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; PCI = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин.

Най-често предписваните намеси (клас I в зелено и IIa в светло-жълто) са представени заедно с очакваното време на осъществяване. Непрекъснатите линии показват повтарящите се (ежедневни) намеси. Пунктирните линии с двупосочна стрелка показват времеви интервал, в който могат да бъде извършена съответната намеса.

¹ Еноксапарин в доза: 30 mg i.v. болус, последван от 1 mg/kg субкутанно на 12 часа (корекцията на дозата при възраст ≥75 години и бъбречна недостатъчност е поочена в Таблица 9). Нефракционираният хепарин е алтернатива на еноксапарин.

² Аспирин в насищаща доза: 150–300 mg сдъвкани или 75–250 mg венозно.

³ Клопидогрел в насищаща доза: 300 mg перорално (75 mg при ≥75 години).

⁴ Аспирин в поддържаща доза: 75–100 mg перорално.

⁵ Клопидогрел в поддържаща терапия: 75 mg дневно.

⁶ 48 часа след фибринолиза при пациенти лекувани с PCI може да се има предвид превключване към прасугрел/тикагрелор.

срок на проследяване 16 месеца е установена 15% релативна редукция на общата смъртност и 13% редукция на ком-

бинирания показател, включващ смърт и хоспитализация за сърдечно-съдови събития.

Две скорошни проучвания са показали благоприятен ефект от ранно лечение с MRA в условията на STEMI без сърдечна недостатъчност. В проучването REMINDER (Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction) 1012 пациенти с остър STEMI без сърдечна недостатъчност са рандомизирани да получат еплеренон или плацебо в рамките на 24 часа след началото на симптоматиката.⁴⁰¹ След 10.5 месеца първичният комбиниран краен показател [CV смъртност, рехоспитализация или удължен начален болничен престой поради диагностициране на сърдечна недостатъчност, продължителна камерна тахикардия или мъждене, фракция на изтласкване $\leq 40\%$ или повишен В-тип натриуретичен пептид (BNP)/N-терминален про В-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP)] е установен при 29.4% от активната група срещу 18.2% от плацебо-групата ($P < 0.0001$), като разликата се е дължала предимно на нивата на BNP.⁴⁰¹ В проучването ALBATROSS (Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up) 1603 пациенти с остър STEMI или високорисков NSTEMI са били рандомизирани да получат еднократен i.v. болус калиев канреноат (200 mg) последван от спиронолактон (25 mg дневно) срещу плацебо. В проучването като цяло не е бил установен ефект върху комбинирания краен показател (смърт, ресусцитиран сърдечен арест, значима камерна аритмия, показание за имплантируем дефибрилатор или новопоявила се или влошаваща се сърдечна недостатъчност) за 6 месеца. В експлораторен анализ на подгрупата с STEMI ($n = 1229$) неблагоприятните събития са били значимо по-малко в групата с активно лечение (HR 0.20, 95% CI 0.06–0.70).⁴⁰² Бъдещи проучвания ще изяснят ролята на лечението с MRA при тези условия.

Когато се използва MRA, трябва да се обърне внимание при нарушена бъбречна функция [креатинин >221 mmol/L (2.5 mg/dL) при мъже и >177 mmol/L (2.0 mg/dL) при жени], а рутинното изследване на серумния калий е задължително.

Във *Фигури 5 и 6* са представени най-често предписваните подходи (клас I и IIa) при пациенти подложени на първична PCI или фибринолиза.

8. Усложнения след миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

Разширена информация за усложненията след STEMI са представени в Уеб-приложението.

8.1. Миокардна дисфункция

8.1.1. Левокамерна дисфункция

Вижте Уеб-приложението.

8.1.2. Деснокамерно участие

Вижте Уеб-приложението.

8.2. Сърдечна недостатъчност

8.2.1. Клинична картина

Вижте Уеб-приложението.

8.2.2. Поведение

При пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се провежда постоянно наблюдение на сърдечния ритъм, артериалното налягане и диурезата. Механизмът на сърдечната недостатъчност се нуждае от ранно изясняване чрез физикален статус, ECG, ехокардиография и (ако не бъде постигнат бърз контрол) чрез инвазивно хемодинамично мониториране и овладяване, веднага след като това стане възможно.

Пациентите с белодробен оток и $\text{SaO}_2 < 90\%$ или парциално налягане на кислорода (PaO_2) < 60 mmHg (8.0 kPa) се нуждаят от терапия с кислород и проследяване на SaO_2 с цел корекция на хипоксемията до прицелна стойност 95% и може да имат нужда от периодично изследване на кръвните газове. Началното фармакологично лечение включва i.v. бримкови диуретици (напр. фуросемид 20–40 mg i.v. с повтаряне на тези дози през необходимите интервали в зависимост от клиничната еволюция и диурезата) и, ако кръвното налягане позволява, i.v. нитрати при избягване на хипотония или прекомерен спад на артериалното налягане. При липса на хипотония, хиповолемия или бъбречна дисфункция се препоръчва ранна употреба на бета-блокери, ACE инхибитори/ARBs и MRA. Основно значение има лечението на причината. Коронарна реваскуларизация трябва да се направи рано, ако все още остава значима CAD. Ритъмните нарушения, клапната дисфункция и хипертонията трябва да се коригират възможно най-рано. Хипертонията трябва да бъде лекувана незабавно с перорални ACE инхибитори/ARBs и i.v. нитрати. В много тежки случаи може да се наложи инфузия на натриев нитропрусид. Персистиращата миокардна исхемия трябва да бъде лекувана с ранна реваскуларизация. Предсърдни и камерни дисритмии и клапна дисфункция или механични усложнения трябва да се лекуват по съответния начин (вижте съответни раздели в този документ).

Пациенти с тежка симптоматика и белодробен оток могат да имат нужда и от i.v. морфин с цел намаляване на диспнеята и безпокойството, но рутинна употреба не се препоръчва, поради съображения за безопасност, тъй като той може да предизвика гадене и хипопнея.^{408,409} Неинвазивната вентилация с позитивно налягане (непрекъснато позитивно налягане в дихателните пътища, бифазно позитивно налягане в дихателните пътища) или високодебитна назална канюла е ефективно средство за лечение на белодробния едем и трябва да се има предвид при пациенти с респираторен дистрес (дихателна честота > 2 вдишвания/min, $\text{SaO}_2 < 90\%$) и да се стартира навреме.^{410,411} Ендотрахеална интубация и вентилаторна поддръжка може да е необходима при пациенти, които не са в състояние да достигнат достатъчна оксигенация или при тези с прекомерни дихателни усилия или данни за хиперкапния поради респираторно изтощение. Ультрафилтрация с цел намаляване на натоваарването с течности може да се вземе предвид при пациенти, които са рефрактерни на диуретици, особено при пациенти с хипонатриемия.

При пациенти със сърдечна недостатъчност и със задоволително артериално налягане (SBP > 90 mmHg), но с тежка редуция на сърдечния дебит, водещ до компрометиране на перфузията на витални органи, която не реагира на стандартната терапия, може да се има предвид лечение с добутамин или левосимендан. Клиничните данни за левосимендан при кардиогенен шок обаче са ограничени. Допълнителни подробности върху поведението при остра сърдечна недостатъчност могат да бъдат намерени в Препоръки на ESC 2016

Препоръки за поведение при левокамерна дисфункция и остра сърдечна недостатъчност при миокарден инфаркт с ST-елевация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ACE инхибиторна терапия (или при непоносимост - ARB) е показана веднага след постигане на хемодинамична стабилизация при всички пациенти с данни за LVEF $\leq 40\%$ и/или сърдечна недостатъчност с цел намаляване на риска от хоспитализация и смърт. ^{390,396,412,413}	I	A
Терапия с бета-блокери се препоръчва при пациенти с LVEF $\leq 40\%$ и/или сърдечна недостатъчност след стабилизация с цел намаляване на риска от смърт, повторен MI и хоспитализация за сърдечна недостатъчност. ^{358-361,414-416}	I	A
MRA се препоръчва при пациенти със сърдечна недостатъчност и LVEF $\leq 40\%$ без тежка бъбречна недостатъчност или хиперкалиемия с цел намаляване на риска от съдечно-съдова хоспитализация и смърт. ³⁹⁷	I	B
Бримкови диуретици се препоръчват при пациенти с остра сърдечна недостатъчност със симптоми/признаци на обемно обременяване с цел облекчаване на симптоматиката.	I	C
Нитрати се препоръчват при пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност със SBP >90 mmHg с цел облекчаване на симптоматиката и намаляване на конгестията.	I	C
Кислород е показан при пациенти с белодробен оток със SaO ₂ $<90\%$ с цел поддържане на сатурация $>95\%$.	I	C
Интубация на пациента е показана при дихателна недостатъчност или изтощение, които водят до хипоксемия, хиперкапния или ацидоза и при непонасяне на неинвазивна вентилация.	I	C
Неинвазивна вентилация с позитивно налягане (непрекъснато позитивно налягане в дихателните пътища, бифазно позитивно налягане в дихателните пътища) трябва да се има предвид при пациенти с респираторен дистрес (дихателна честота >25 /min, SaO ₂ $<90\%$) без хипотония. ^{410,411,417-419}	IIa	B
Венозни нитрати или натриев нитропрусид трябва да се имат предвид при пациенти със сърдечна недостатъчност и повишено SBP с цел контрол на артериалното налягане и облекчаване на симптоматиката.	IIa	C
Опиати могат да се имат предвид с цел облекчаване на диспнеята и възудата при пациенти с белодробен оток и тежка диспнея. Дишането трябва да се наблюдава. ^{6,408}	IIb	B
Инотропни средства могат да се имат предвид при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност с рефрактерна на стандартното медикаментозно лечение хипотония.	IIb	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин II-рецепторен блокер; LV = левокамерен/а/о; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; SaO₂ = кислородна артериална сатурация; SBP = систолно кръвно налягане; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

за диагностика и лечение на острата и хроничната сърдечна недостатъчност (2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure).⁶

8.2.2.1. Овладяване на хипотонията

При пациенти с хипотония и нормална перфузия без данни за конгестия или обемно претоварване (т.е. колабираща долна празна вена) трябва да бъде изпробвано внимателно обемно натоварване след отхвърляне на усложнения, като механични усложнения или тежка митрална регургитация, с мониториране на централното венозно налягане. Задължителна е корекция или контрол на брадикардията или тахиаритмиите. При пациенти с RV инфаркт трябва да се избягва обемно претоварване, защото може да влоши хемодинамиката.⁴²⁰ При персистиране на хипотонията може да се вземе предвид интродопна терапия, за предпочитане с добутамин.⁴²⁰

8.2.2.2. Поведение при кардиогенен шок

Кардиогенният шок се дефинира като персистираща хипотония (SBP <90 mmHg), въпреки състоянието на достатъчно пълнене, с признаци на хипоперфузия. Той усложнява 6–10% от всички случаи на STEMI и остава водеща причина за смърт с болнична смъртност 50%.⁴²¹ Счита се, че е налице шок и когато им нужда от i.v. и/или механична поддръжка за поддържане на SBP >90 mmHg. При пациенти с STEMI постъпващи

с кардиогенен шок, при които се преценява, че реперфузия с PCI е възможна след >120 min, трябва да се вземе предвид незабавна фибринолиза и трансфер до PCI-център. В тези случаи при пристигане в PCI-центъра е показана спешна ангиография, независимо от ST-резолюцията и изминалото време от прилагане на фибринолизата. Свързан е обикновено с обширно LV увреждане, но може да настъпи при RV инфаркт. Характеризирането и овладяването на кардиогенния шок не изисква непременно инвазивно хемодинамично мониториране, но камерната и клапната функция трябва да бъдат оценени по спешност с трансторакална ехокардиография и да бъдат изключени механични усложнения.⁴²²⁻⁴²⁶

Първата стъпка при пациенти с кардиогенен шок е да се идентифицира механизъмът и да бъде коригирана всяка обратима причина, като хиповолемия, лекарствено-индуцирана хипотония или аритмии; алтернативата е да бъде започнато лечение на потенциалните специфични причини, като механични усложнения или тампонада.

Лечението включва незабавна реперфузия, когато е възможно с първична PCI,^{248,427} и пълна реваскуларизация, ако е налице многоклонова болест. Допълнително, пациентите с най-висок риск от развитие на шок биха могли да имат полза от ранен трансфер до третични центрове преди началото на хемодинамична нестабилност. Антитромбозната терапия не

се различава от тази при всеки пациент с STEMI. Специфичните особености на поведението при нискодебитен кардиогенен шок свързан с RVинфаркт са дадени в Уеб-приложението.

Препоръчва се инвазивно мониториране с артериална канюла.⁶ Може да се има предвид катетър в белодробната артерия с цел извършване на внимателна корекция на наля-

Препоръки за поведение при миокарден инфаркт с ST-елевация в кардиогенен шок

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти в кардиогенен шок е показана незабавна PCI, ако коронарната анатомия е подходяща. Ако коронарната анатомия не е подходяща за PCI или при неуспешна PCI се препоръчва спешна CABG. ²⁴⁸	I	B
Препоръчва се инвазивно мониториране на кръвното налягане с артериална канюла.	I	C
Показана е незабавна Доплер ехокардиография с цел оценка на камерната и клапанната функция, условията на натоварване и откриване на механични усложнения.	I	C
Има показания за възможно най-ранно лечение на механичните усложнения след обсъждане от сърдечния тим.	I	C
Показана е кислородна/механична респираторна поддръжка, съобразена с кръвните газове.	I	C
Фибринолиза трябва да се има предвид при пациенти с кардиогенен шок, когато не е възможно да се осигури първична PCI-стратегия в рамките на 120 min от поставяне на диагнозата STEMI, но след изключване на механични усложнения.	IIa	C
Когато пациентите постъпват в кардиогенен шок, при индексната процедура трябва да се има предвид пълна реваскуларизация.	IIa	C
Интра-аортна балонна контрапулсация трябва да се има предвид при пациенти с хемодинамична нестабилност / кардиогенен шок поради механични усложнения.	IIa	C
Може да се има предвид хемодинамична оценка с помощта на катетър в белодробната артерия с цел потвърждаване на диагнозата или провеждане на терапия. ⁴³³	IIb	B
При пациенти с рефрактерна конгестия, която не се повлиява достатъчно от терапия базирана на диуретици, може да се вземе предвид ултрафилтрация. ⁴³⁴⁻⁴³⁶	IIb	B
С цел хемодинамична стабилизация могат да се вземат предвид инотропни/вазопресорни средства.	IIb	C
При пациенти в рефрактерен шок ^c може да се вземе предвид краткотрайна механична поддръжка.	IIb	C
Не е показано рутинно приложение на интра-аортна балонна контрапулсация. ^{177,437}	III	B

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Перкутанни устройства за сърдечна поддръжка, ECLS и ЕСМО. CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; ECLS = екстракорпорална жизнена поддръжка; ЕСМО = екстракорпорална мембранна оксигенация; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

ганията на пълнене в случаите на шок с неизяснена причина. На първо място трябва да бъде изключена хиповолемия, която се коригира чрез обемно заместване. Фармакологичната терапия цели да подобри органната перфузия чрез повишаване на сърдечния дебит и артериалното налягане. Диуретична терапия се препоръчва след постигане на достатъчна перфузия. Обикновено са необходими венозни инотропни средства или вазопресори с цел поддържане на SBP >90 mmHg, повишаване на сърдечния дебит и подобряване на перфузията на виталните органи. Началната терапия при пациенти с преобладаващ нисък сърдечен дебит е добутамин, докато при пациенти с кардиогенен шок и тежка хипотония норадреналин може да бъде по-безопасен и по-ефективен от допамин.⁴²⁸ Левосимендан може да се има предвид като алтернатива, особено при пациенти на хронична бета-блокерна терапия, защото инотропният му ефект е независим от бета-адренергичната стимулация. Фосфодиестераза III инхибитори не се препоръчват при пациенти с STEMI.

Терапията с IABP не подобрява клиничния изход при пациенти с STEMI и кардиогенен шок без механични усложнения,¹⁷⁷ нито ограничава значимо инфарктните размери при тези с потенциално обширен преден MI.¹⁷⁵ По тази причина, рутинна контрапулсация с IABP не може да се препоръча, но може да се има предвид с цел хемодинамична поддръжка при избрани пациенти (в т.ч. с тежка митрална инсуфициенция или дефект на междукамерната преграда). Малко изследователско проучване с устройството за перкутанно циркулаторно подпомагане Impella CP не е установило полза в сравнение с IABP при AMI, усложнен с кардиогенен шок.⁴²⁹

Механичните устройства за LV поддръжка (LVADs), включително устройствата за краткотрайна перкутанна механична циркулаторна подкрепа (т.е. интракардиални помпи с централен поток и артерио-венозна екстракорпорална мембранна оксигенация) са били използвани при пациенти, нереагиращи на стандартна терапия, включваща инотропни средства, вливания и IABP, но данните за полза от тях са оскъдни.⁴³⁰ Следователно, краткотрайна механична поддръжка може да се има предвид при индивидуална преценка като спасителна терапия с цел стабилизиране на пациента и запазване на органната перфузия (оксигенация) и като мост към възстановяване на миокардната функция, сърдечна трансплантация или даже окончателна терапия с устройство за LV поддръжка.^{431,432}

8.3. Поведение при аритмии и проводни нарушения в острата фаза

Аритмиите и проводните нарушения са чести в ранните часове на STEMI и са важни прогностични фактори.⁴³⁸ Въпреки повишената бдителност и подобрената базисна и напреднала жизнена поддръжка, честотата на внезапната сърдечна смърт, най-вече поради бърза камерна тахикардия (VT) и VF в предболничната фаза, остава висока.^{438,439} Ранната реперфузионна терапия намалява риска от камерни аритмии и сърдечно-съдова смърт.^{440,441} Наличието на животозастрашаващи аритмии определя спешна нужда от бърза и пълна реваскуларизация при STEMI.^{438,442} Данните за полза от антиаритмични лекарства при пациенти с STEMI са оскъдни, а негативният ефект на антиаритмичните лекарства върху ранната смъртност е доказана.⁴³⁹ Препоръчва се внимателно приложение на антиаритмични лекарства, а трябва да се имат предвид и алтернативни методи за лечение, като електрическа

кардиоверсия, стратегия на изчакване при аритмии без или с умерено хемодинамично значение или при добре подбрани случаи сърдечно пейсиране и катетърна аблация. Препоръчва се корекция на електролитния дисбаланс и ранно лечение с бета-блокери, ACE инхибитори/ARBs и статини.^{438,443}

8.3.1. Надкамерни аритмии

Най-честата надкамерна аритмия е AF със засягане на 21% от пациентите с STEMI.⁴⁴⁴ AF може да бъде предшествваща, открита за първи път или новопоявила се. Пациентите с AF имат коморбидности и са с по-висок риск от усложнения.⁴⁴⁵ В много

случаи аритмията се понася добре и не се изисква специфично лечение, освен антикоагулация.⁵ При остра хемодинамична нестабилност е необходимо незабавно лечение. Оскъдна е информацията дали трябва да се предпочитат честотен контрол спрямо ритъмен контрол в тази ситуация.⁴⁴⁶ Трябва да се има предвид електрическа кардиоверсия, но често след успешна кардиоверсия има ранен рецидив на AF. Контролът на ритъма в острата фаза с антиаритмични лекарства се свежда до употреба на амиодарон.^{5,444} Адекватен контрол на ритъма може да бъде постигнат чрез приложение на бета-блокери.^{438,446} При пациенти с разпространено миокардно увреждане или тежка LV дисфункция честотен контрол се постига по-безопасно с i.v. дигоксин с или без едновременно приложение на i.v. амиодарон. Необходимо е стриктно мониториране за дигоксина токсичност при едновременно приложение на i.v. дигоксин и амиодарон, тъй като серумните дигоксини концентрации могат да се повишат. Няколко, но не всички проучвания показват, че честотата на новопоявило се AF може да бъде намалена с бета-блокери, ACE инхибитори/ARBs, а и с ранно започване на статинова терапия.⁴⁴⁴ Пациенти с AF и рискови фактори за тромбоемболизъм трябва да бъдат лекувани с адекватна хронична перорална антикоагулация.⁵ Пациентите с STEMI с документирано AF имат по-лоша краткосрочна и дългосрочна прогноза в сравнение с пациентите в синусов ритъм.^{445,447} Наличието на AF е свързано с по-висока честота на реинфаркт, по-висока честота на инсулт, по-висок риск от сърдечна недостатъчност, а може и да повиши риска от внезапна сърдечна смърт.^{444,445,448} За отбелязване, дори и преходното, самоограничаващо се AF по време на STEMI е свързано със значимо по-висока честота на инсулта при дългосрочно проследяване.^{445,448}

8.3.2. Камерни аритмии

Честотата на VT и VF е намалена през последните десетилетия, най-вероятно поради въвеждането на реперфузионни стратегии и ранната употреба на бета-блокери.³ Все пак, 6–8% от пациентите получават хемодинамично значима VT или VF в тази фаза.⁴³⁹ Типичният облик на аритмията е нестабилна, често полиморфна и с относително висока честота VT, често дегенерираща в VF. Най-важно значение има спешната реперфузия, тъй като исхемията е честа причина за такива аритмии.⁷² При липса на противопоказания се препоръчват бета-блокери.^{346,347,350,454} Може да са необходими повторни електрически кардиоверсии или дефибрилации.⁴⁵⁵ При липса на задоволително овладяване трябва да се обсъди i.v. приложение на амиодарон.^{439,456} В случай на противопоказания за амиодарон, може да се има предвид i.v. лидокаин, въпреки че няма проучвания сравняващи предимствата на което и да е лекарство в тази ситуация при пациенти с STEMI. Прогностичната роля на ранната VT/VF през първите 48 часа от STEMI е все още неизвестна. Наличните данни показват, че пациенти с ранна VT/VF са с повишена 30-дневна смъртност, но без повишен дългосрочен риск от аритмия.^{442,457,458}

VT или VF могат да настъпят по време на възстановяване на коронарния кръвоток (реперфузионни аритмии). Поради доброкачествения им дългосрочен ход, не е необходима специфична антиаритмична лекарствена терапия. Камерните екстрасистоли са много чести през първия ден на острата фаза, а има и чести комплексни аритмии (полиморфни комплекси, залпове или R върху T феномен). Стойността им като предиктори на VF е под въпрос и не е необходима специфична терапия. Продължителната VT или VF извън ранната фаза (обикновено 48 часа след началото на STEMI), които

Овладяване на предсърдно мъждене

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Острър честотен контрол при AF		
При нужда са показани венозни бета-блокери с цел контрол на честотата, но при условие че няма клинични признаци на остра сърдечна недостатъчност или хипотония. ⁴⁴⁹	I	C
При нужда е показан венозен амиодарон с цел контрол на честотата, ако са налице признаци на остра сърдечна недостатъчност, но без наличие на хипотония. ⁴⁵⁰	I	C
Ако е нужно, трябва да се има предвид венозен дигиталисов гликозид с цел контрол на честотата, при условие че има съпътстваща остра сърдечна недостатъчност и хипотония. ⁴⁵¹	IIa	B
Кардиоверсия		
Незабавна електрическа кардиоверсия е показана, когато при пациенти с AF и продължаваща исхемия, тежко компрометирана хемодинамика или сърдечна недостатъчност не може с фармакологични средства да бъде постигнат бърз достатъчен контрол на честотата.	I	C
Венозен амиодарон е показан с цел улесняване на електрическата кардиоверсия и/или намаляване на риска от ранен рецидив на AF след електрическа кардиоверсия при нестабилни пациенти със скорошен пристъп на AF.	I	C
При пациенти с документирано де ново AF по време на острата фаза на STEMI трябва да се има предвид дългосрочна перорална антикоагулация зависеща от CHA ₂ DS ₂ -VASc скората и съобразена със съпътстващата антитромбозна терапия. ^{5,444}	IIa	C
Дигоксин не е ефективно средство за възстановяване на синусов ритъм при AF със скорошно начало и не е показан с цел контрол на ритъма. ^{452,453}	III	A
Калциевите антагонисти и бета-блокери, включително и соталол, не са ефективни средства за възстановяване на синусов ритъм при AF със скорошно начало. ⁴⁵³	III	B
Профилактично лечение с антиаритмични лекарства целящо предотвратяване на AF не е показано. ^{438,444}	III	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

AF = предсърдно мъждене; CHA₂DS₂-VASc = Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 (по 2), Диабет, Инсулт (по 2) – Съдова болест, Възраст 65–74 и Полова категория (Жени); STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

не са предизвикани от рекурентна исхемия, имат лошо прогностично значение и в съответствие със сегашните насоки³

Поведение при камерни аритмии и проводни нарушения в острата фаза

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с полиморфна VT и/или VF е показано лечение с венозен бета-блоккер, ако няма противопоказания. ^{462,463}	I	B
Препоръчва се незабавна и пълна ревакуларизация с цел лечение на миокардната исхемия, която може да е налице при пациенти с полиморфна VT и/или VF. ^{71,72}	I	C
Венозен амиодарон се препоръчва за лечение на рецидивираща полиморфна VT. ³	I	C
Корекция на електролитния дисбаланс (особено хипокалиемия и хипомагнезиемия) се препоръчва при пациенти с VT и/или VF. ³	I	C
В случаи на синусова брадикардия с хемодинамична непоносимост или високостепенен AV блок без стабилен заместителен ритъм:		
• има показания за i.v. медикация с позитивно инотропно действие (епинефрин, вазопресин и/или атропин)	I	C
• при неуспех на медикацията с позитивно инотропно действие има показания за временно пейсиране	I	C
• има показания за спешна ангиография с намерение за ревакуларизация, ако при пациента все още не е проведена реперфузионна терапия.	I	C
Венозен амиодарон трябва да се вземе предвид при хемодинамично нетолерираща рецидивираща VT, настъпваща въпреки повторни електрически кардиоверсии. ⁴³⁸	IIa	C
Прекъсване на тахикардията с трансвенозен катетър или погасяваща стимулация трябва да се има предвид при невъзможност за контрол на VT чрез повторна електрическа кардиоверсия.	IIa	C
Радиофреквентна катетърна аблация в специализиран аблационен център последвана от имплантация на ICD трябва да се има предвид при пациенти с рекурентна VT, VF или електрическа буря, въпреки пълната ревакуларизация и оптималното медикаментозно лечение.	IIa	C
Рецидивиращата VT с хемодинамични последиствия, въпреки повторната електрическа кардиоверсия, може да бъде лекувана с лидокаин, ако бета-блоккерите, приложението на амиодарон и погасяващата стимулация не са ефективни/приложими. ⁴³⁸	IIb	C
Профилактично лечение с антиаритмични лекарства не е показано и може да бъде вредно. ^{464,465}	III	B
Безсимптомни и неповлияващи хемодинамиката камерни аритмии не трябва да бъдат лекувани с антиаритмични лекарства.	III	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

AV = атриовентрикуларен; i.v. = венозна; ICD = имплантируем кардиовертер дефибрилатор; VF = камерно мъждене; VT = камерна тахикардия.

се препоръчва преценка за имплантация на ICD с цел вторична превенция на внезапната сърдечна смърт. Първична превенция на внезапната сърдечна смърт с ICD в рамките на 40 дни след MI при липса на VT/VF по принцип не се препоръчва.³ Пациентите трябва да бъдат преценени отново за имплантация на ICD 6–12 седмици след ревакуларизация, макар че при тези с предшестващо нарушение на LVEF може да се има предвид имплантация на ICD с цел първична профилактика още в ранния слединфарктен период.^{3,438}

Някои пациенти могат да развият електрическа буря и/или постоянна VT, въпреки пълната ревакуларизация и лечението с антиаритмични лекарства. С цел контролиране на тази ситуация полезна може да се окаже погасяващата стимулация; често след прекратяването ѝ обаче настъпва рецидив на VT/VF и единствен вариант на лечение остава катетърната аблация на тригерните зони. Има данни, че радиофреквентната аблация повлиява рекурентната VT/VF.^{459–461}

Дългосрочен подход към камерните аритмии и оценка на риска от внезапна смърт

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се терапия с ICD целяща намаляване на риска от внезапна сърдечна смърт при пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II–III) и LVEF ≤35%, въпреки проведената за >3 месеца оптимална медикаментозна терапия, но не по-малко от 6 седмици след преживяния MI, при които очакваната преживяемост в добър функционален статус е минимум 1 година. ^{3,466,467}	I	A
При избрани пациенти (непълна ревакуларизация, предшестваща LV дисфункция, поява на аритмии >48 часа след началото на STEMI, полиморфна VT или VF) може да се вземе предвид имплантация на ICD или временна употреба на преносим кардиовертер-дефибрилатор <40 дни след MI.	IIb	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; NYHA = New York Heart Association; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; VF = камерно мъждене; VT = камерна тахикардия.

8.3.3. Синусова брадикардия и атриовентрикуларен блок

Синусова брадикардия се среща често през първите часове на STEMI, особено при долен MI. В някои случаи са виновни опиятите.⁴⁶⁸ Тя често не налага лечение. Ако е придружена от тежка хипотония, синусовата брадикардия трябва да бъде лекувана с i.v. атропин. AV блок втора степен тип I (Mobitz I или Wenckebach) обикновено е свързан с MI на долната стена и рядко предизвиква неблагоприятни хемодинамични ефекти. На ако има такива, трябва първо да се приложи атропин; ако това не доведе до успех, трябва да се осигури пейсиране. Средства, забавящи AV провеждането (като бета-блокери, дигиталис, верапамил или амиодарон) трябва да се използват с повишено внимание. AV блок втора степен тип II (Mobitz II) и пълнен AV блок могат да бъдат показания за пейсиране. Секвенциално AV пейсиране трябва да се вземе предвид при пациенти с пълнен AV блок, RV инфаркт и хемодинамично влошаване. При пациенти с AV блок, които все още не са полу-

чили реперфузионна терапия (напр. късно хоспитализиране), трябва да се има предвид реваascularизация.

AV блокът, свързан с инфаркт на долната стена е обикновено надхисов и обичайно изчезва спонтанно или след реперфузия. AV блокът свързан с MI на предната стена е обикновено инфрахисов и има висока смъртност, поради обширна миокардна некроза. Развитието на нов бедрен блок или хемиблок обикновено показва обширен преден MI. При наличие на високостепенен AV блок с нисък водач на заместителния ритъм трябва да бъде въведен, както е споменато по-горе, трансвенозен пейсиращ електрод, което да се има предвид и при развитие на бифасцикуларен или трифасцикуларен блок. Показанията за пейсиране са очетрвани подробно в препоръките на ESC Guidelines за сърдечно пейсиране и сърдечна ресинхронизираща терапия.^{46,9}

8.4. Механични усложнения

Механични усложнения могат да настъпят през първите дни след STEMI, макар че честотата е спаднала значително в ерата на първичната PCI. Механичните усложнения са животозастрашаващи и се нуждаят от незабавно откриване и овладяване. Суспекция трябва да се породи при внезапна хипотония, рецидив на гръдна болка, новопоявили се сърдечни шумове съответстващи на митрална регургитация или дефект на междукамерния септум, белодробен едем или разширяване на югуларните вени. При суспекция за механични усложнения е необходима незабавна ехокардиографска оценка. Пълен раздел с описание на механичните усложнения може да бъде намерен в Уеб-приложението.

8.4.1. Руптура на свободната стена

Вижте Уеб-приложението.

8.4.2. Руптура на междукамерната преграда

Вижте Уеб-приложението.

8.4.3. Руптура на папиларен мускул

Вижте Уеб-приложението.

8.5. Перикардит

Могат да настъпят три вида перикардни усложнения: ранен инфарктен перикардит, късен перикардит или след сърдечно увреждане (синдром на Dressler) и перикарден излив. Те са разгледани подробно в Уеб-приложението.

8.5.1. Ранен и късен инфарктен перикардит (синдром на Dressler)

Вижте Уеб-приложението.

8.5.2. Перикарден излив

Вижте Уеб-приложението.

9. Миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии

Значима част от MI, между 1–14%, настъпват в отсъствие на обструктивна (>50% стеноза) CAD.^{10,11} Установяването на необструктивна (<50%) CAD при пациенти със симптоми на

сочващи към исхемия и с елевация на ST-сегмента или еквиваленти, не изключва атеротромбозна етиология, тъй като тромбозата е много динамичен процес, а подлежащата атеросклеротична плака може да бъде и необструктивна.

Диагностичните критерии за MINOCA са представени в Таблица 10. MINOCA е работна диагноза и трябва да накара лекуващия лекар да изследва подлежащите причини. Неуспешната идентификация на подлежаща причина може да доведе при тези пациенти до недостатъчна и неподходяща терапия.

Описанието на патофизиологията на различни етиологични единици водещи до MINOCA е извън обхвата на настоящия документ и е подробно направено и дефинирано в документ на ESC¹² и в специализирани обзорни статии.^{10,11} Пациентите с MINOCA могат да покриват критериите за MI тип 1 и тип 2 съгласно универсалната дефиниция на MI.⁸ Съществуват различни етиологични фактори, водещи до MINOCA, които могат да бъдат групирани по следния начин: (1) нарушения в епикардните коронарни артерии (напр. руптура, улцерация, фисура или ерозия на атеросклеротична плака или коронарна дисекация при необструктивна CAD или липса на CAD) (MI тип 1); (2) дисбаланс между кислородно снабдяване и нужди (напр. коронарен артериален спазъм и коронарен емболизъм) (MI тип 2); (3) коронарна ендотелна дисфункция (напр. микроваскуларен спазъм) (MI тип 2); и (4) миокардни нарушения без обхващане на коронарните артерии (напр. миокардит^{47,0} или Takotsubo синдром). Последните две групи могат да имитират MI, но е по-добре да бъдат класифицирани като състояния на миокардно увреждане. Идентификацията на подлежащата причина за MINOCA трябва да доведе до специфични стратегии за лечение. Въпреки че клиничният изход от MINOCA зависи силно от подлежащата причина, прогнозата му като цяло е сериозна, с 1-годишна смъртност към 3.5%.¹⁰

С цел определяне на причината за MINOCA се препоръчва използване на допълнителни диагностични изследвания, освен коронарна ангиография. След изключване на обструктивна CAD при даден пациент с STEMI трябва да се има предвид LV ангиография или ехокардиография в острата фаза с цел определяне на кинетиката на стената или откриване на перикарден излив. В допълнение, при суспекция за някоя от възможните описани по-горе етиологии, трябва да се има предвид приложение на допълнителни диагностични изследвания.

Таблица 10: Диагностични критерии за миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии (по Agewall et al¹²)

Диагнозата MINOCA се поставя веднага с коронарната ангиография при пациент с признаци съответстващи на AMI съгласно следните критерии:

(1) Универсални критерии за AMI⁸

(2) Необструктивни коронарни артерии от ангиографията, дефинирани като липса на коронарна артериална стеноза $\geq 50\%$ на всяка потенциална IRA

(3) Липса на очевидна специфична клинична причина за острата клинична картина

AMI = остър миокарден инфаркт; IRA = инфарктна артерия; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии.



©ESC 2017

Фигура 7: Диаграма на диагностичния процес при MINOCA.

CMR = сърдечен (ядрено-)магнитен резонанс; IVUS = вътресъдов ултразвук; LV = лява камера; MINOCA = миокарден инфаркт с необструктирани коронарни артерии; OCT = оптична кохерентна томография; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTE = трансторакална ехокардиография. Такоцубо-синдромът не може да бъде диагностициран със сигурност в острата фаза, тъй като дефиницията изисква контролна образна диагностика с цел документиране на възстановяването на левокамерната функция. IVUS и OCT често показват по-голям обем на атеросклеротичната плака, отколкото може да бъде преценена с ангиография. Те повишават и чувствителността за откриване на дисекация. Ако трябва да се направи интракоронарна образна диагностика, подходящо е тя да се извърши по време на спешната сърдечна катетеризация, след диагностичната ангиография. Пациентите трябва да бъдат информирани за допълнителните данни, които могат да бъдат получени от изследването и лекото повишение на риска свързано с интракоронарната образна диагностика.

¹ При избрани пациенти с пресен AMI при suspectна вазоспастична ангина би могла да се има предвид провокационна проба за коронарен артериален спазъм. Провокационните тестове трябва винаги да се извършват от опитни оператори и не непременно в острата фаза на STEMI.

² Критерии на работната група на ESC за клинично suspectен миокардит = Липса на ангиографска стеноза $\geq 50\%$ плюс неischemичен модел на CMR. Критерии на работната група на ESC за сигурен миокардит = Липса на ангиографска стеноза $\geq 50\%$ плюс потвърждение с ендомиокардна биопсия (хистология, имунохистология, полимеразно-верижна реакция базираща се на методи за търсене на геном на инфекциозни причинители, главно вируси).

CMR е много полезен образен диагностичен метод, поради това че е единственият метод за характеризирани на тъканите, който позволява откриването на нарушена кинетиката на стената, наличие на оток и миокарден цикатрикс/фиброза и особеностите им. Извършване на CMR трябва да се вземе предвид в рамките на 2 седмици след началото на симптоматиката с цел повишаване на диагностичната точност на изследването при установяване на етиологията за MINOCA.⁴⁷¹⁻⁴⁷³

10. Оценка на качеството на грижите

Съществува голяма разлика между оптималното и действителното обслужване при пациенти с STEMI в болниците из целия свят.^{474,475} С цел намаляване на тази разлика и подобряване на качеството на грижите се препоръчва мрежите за обслужване на пациенти с STEMI и отделните им компоненти да формулират измерими критерии за качество, система за измерване и сравняване на тези критерии, извършване на

Таблица 11: Качествени показатели

Вид показател и процес	Качествен показател
Структурни мерки (организация)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Центърът трябва да бъде част от специално разработена мрежа за бързо и ефикасно поведение при пациенти с STEMI с писмени протоколи включващи следните моменти: <ul style="list-style-type: none"> • Единен спешен телефонен номер за контакт на пациентите със спешните служби • Предболнична интерпретация на ECG с цел поставяне на диагноза и вземане на решение за незабавен трансфер до PCI-център • Предболнично активиране на катетеризационната лаборатория • Транспортни средства (линейки-хеликоптери) оборудвани с ECG дефибрилатори 2) Основните времена до реперфузията се регистрират системно и се проверяват периодично с цел качествена оценка от центъра на участниците в мрежата
Оценка за качество на реперфузионната терапия	<ol style="list-style-type: none"> 1) Процент пристигащи през първите 12 часа пациенти със STEMI получили реперфузионна терапия 2) Процент пациенти със своевременна реперфузионна терапия, дефинирана като: <ul style="list-style-type: none"> • За пациентите посетени извън болница: <ul style="list-style-type: none"> - <90 min от поставяне на диагнозата STEMI до преминаване на водача в IRA с цел реперфузия с PCI - <10 min от поставяне на диагнозата STEMI до литичния болус целящ фибринолитична реперфузия • За пациенти постъпили в PCI-центрове: <ul style="list-style-type: none"> - <60 min от поставяне на диагнозата STEMI до преминаване на водача в IRA с цел реперфузия с PCI • За трансферирани пациенти: <ul style="list-style-type: none"> - <120 min от поставяне на диагнозата STEMI до преминаване на водача в IRA с цел реперфузия с PCI - <30 min „вход-изход“ (door-in-door-out) за пациенти явили се в не-PCI център (насочени към PCI-център)
Оценка за качество на вътрешболничната оценка на риска	<ol style="list-style-type: none"> 1) Процент пациенти, при които е направена оценка на LVEF преди изписване
Оценка за качество на вътрешболничното анти тромбозно лечение	<ol style="list-style-type: none"> 1) Процент пациенти без ясно и документирано противопоказание за аспирин и/или P2Y₁₂ инхибитор изписани на DAPT
Оценка за качество на предписаната преди дехоспитализацията терапия и дадените указания	<ol style="list-style-type: none"> 1) Процент пациенти без противопоказания със статин (висока доза) предписан при дехоспитализацията 2) Процент пациенти с LVEF ≤40% или клинични данни за сърдечна недостатъчност с бета-блокерна терапия предписана преди дехоспитализацията при липса на противопоказания 3) Процент пациенти с LVEF ≤40% или клинични данни за сърдечна недостатъчност с ACE инхибитор (или при непоносимост с ARB) предписан преди дехоспитализацията при липса на противопоказания 4) Процент пациенти със съвети/указания за спиране на тютюнопушенето преди изписването 5) Процент пациенти без противопоказания включени в програми за вторична превенция/сърдечна рехабилитация преди дехоспитализацията
Докладвани от пациента резултати	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие на програма за получаване на обратна връзка относно преживяното от пациента и качество на информацията включващи следните моменти: <ul style="list-style-type: none"> - Контрол на ангината - Обяснения дадени от лекари и медицински сестри (относно заболяването, ползата/риска от предписаните лекарства и медицинското проследяване) - Даване на информация преди дехоспитализацията какво трябва да се прави при рецидив на симптоматиката и препоръки за участие в рехабилитационна програма (включваща спиране на тютюнопушенето и указания за диета)
Оценка на клиничния изход	<ol style="list-style-type: none"> 1) 30-дневна коригирана смъртност (напр. съобразена с GRACE рисков скор) 2) 30-дневна коригирана честота на повторна хоспитализация
Възможни комбинирани оценки за качество	<ul style="list-style-type: none"> • Процент пациенти с LVEF >40% и без данни за сърдечна недостатъчност получили преди изписването ниска доза аспирин, P2Y₁₂ инхибитор и статини във висока доза • Процент пациенти с LVEF ≤40% и/или сърдечна недостатъчност получили преди изписването ниска доза аспирин, P2Y₁₂ инхибитор, статини във висока доза, ACE инхибитор (или ARB) и бета-блокер

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин II рецепторен блокер; DAPT = двойна анти тромбозна терапия; ECG = електрокардиограма; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events (Глобален регистър на остри коронарни инциденти); IRA = инфарктна артерия; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; PCI = перкутанна коронарна интервенция; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

рутинни одити и въвеждане на стратегии, осигуряващи на всеки пациент с STEMI най-доброто възможно обслужване отговарящо на приетите стандарти и водещо до най-добрия възможен клиничен изход (вижте Уеб-приложението). Показателите за качество имат за цел измерване и сравняване на качеството на осигурената здравна помощ и да служат като основа на инициативи за подобряване на качеството.⁴⁷⁶ Предлаганите качествени показатели за оценка на грижите за пациентите са представени в Таблица 11.

Разширен текст посветен на качествените показатели може да бъде намерен в Уеб-приложението.

11. Празници в доказателствата и области на бъдещи изследвания

Въпреки големия напредък в овладяването на STEMI през последните декади, продължава да съществуват важни области на несигурност, които се нуждаят от бъдещо изследване. Тук посочваме някои, но не всички специфични области, на които трябва да се обърне внимание през следващите няколко години.

Обществено осведомяване и спешна помощ

Най-ранните стадии на STEMI са най-уязвимият период от време, когато най-често настъпва внезапна сърдечна смърт. Публични кампании, целящи повишаване на процента на ранно алармиране при пациенти с исхемични симптоми, трябва да укажат ясно, че най-безопасният начин за алармиране е обаждане на EMS. Макар че избрани центрове и географски райони са направили голям прогрес в осигуряването на висококачествена бърза помощ при пациенти с STEMI чрез рутинно предварително активиране на интервенционалния екип, все още има нужда от организиране на (до)болничната помощ по еднотипен начин в целия свят, включително и в селските райони. В това отношение могат да бъдат от полза образователни програми и обмяна на опит между райони в цялата страна.

Определянето на време 120 минути от диагноза STEMI до реперфузия с PCI за граница на избора между PCI или фибринолиза се базира на относително стари регистри и изпитвания със стратегии на лечение, различни от тези представени в сегашния документ. Установяването на най-подходящи граници на времето за избор на стратегия е изключително важно.

Ограничаване на увреждането исхемия/реперфузия

Окончателният размер на инфаркта е един от най-добрите предиктори на дългосрочни нежелани събития при лица преживели STEMI. Въвеждането на специфична ограничавача обхвата на инфаркта терапия в клиничната практика би имало огромно клинично и социално-икономическо отражение. Няколко стратегии, включващи фармакологични и механични терапии са показали ограничаване на размерите на инфаркта чрез намаляване на увреждането исхемия/реперфузия (включително MVO) в експериментални и малки клинични изпитвания, но нито едно голямо изпитване не е демонстрирало клинична полза до този момент. Една от по-

тенциалните причини за този слаб ефект е трудното осигуряване на средства за провеждане на подходящи широкомащабни клинични изпитвания в тази област.

Усъвършенстване на (острите и дългосрочните) анти тромбозни режими

Анти тромбозната терапия е крайъгълен камък на фармакологичния подход при STEMI. Въпреки големия напредък в последно време, важни въпроси остават неразрешени. Какъв е най-добрият анти тромбозен режим в острата и хроничната фаза при пациенти, които имат показания за перорална антикоагуланти? Кой е най-подходящият момент за даване на насищаща доза перорални P2Y₁₂ инхибитори и кои са най-добрите стратегии за i.v. анти тромбозна терапия? Каква е ролята на мощните P2Y₁₂ инхибитори при пациенти подложени на фибринолиза? Каква е действителната роля на аспириновата тази нова ера на мощни анти тромбоцитни средства и нискодозова антикоагулация? Каква е най-добрата продължителност на поддържащата терапия с P2Y₁₂ инхибитори като монотерапия или като част от комбинирани анти тромбозни режими?

Бета-блокери и ACE инхибитори

Въпреки, че за няколко десетилетия изследванията за тези лекарствени класове бяха интензивни, напоследък има липса на клинични проучвания с достатъчна сила. Най-добрият момент за започване (и начин на приложение) на бета-блокери все още не е добре установен. Ролята на поддържащата бета-блокерна терапия е достатъчно изяснена при пациенти със сърдечна недостатъчност и/или ниска LVEF, но клиничната ѝ стойност при останалите пациенти с STEMI не е изследвана проспективно в специфични клинични изпитвания при реперфузирани пациенти. Подобни ограничения са валидни и за поддържащото лечение с ACE инхибитори.

Рискова стратификация след STEMI

Оптималната терапевтична стратегия за свеждане до минимум на риска от внезапна смърт при пациенти, които развият VT или VF по време на STEMI или рано след STEMI, не е напълно изяснена. Въпреки, че клиничната полза от ICD при пациенти с ниска LVEF и намален функционален клас седмици след STEMI е достатъчно изяснена, има нужда от по-добри алгоритми за стратификация на риска от внезапна смърт.

Необходимо е да се обърне внимание на най-правилния подход към не-IRA лезии. Нерешени въпроси са най-добрите методи на провеждане на PCI (ангиография, FFR или оценка на уязвимостта на плаката) и изборът на най-подходящо време за пълна реваскуларизация, ако има показания (по време на съответната PCI или на етапи, включително етапи по време на същата хоспитализация спрямо етапи след първото изписване).

Шок и устройства за левокамерна поддръжка

Тежката сърдечна недостатъчност и шокът са сред най-важните негативни прогностични предиктори при пациенти с STEMI. Данните относно системната употреба на инотропни и вазопресорни средства, както и на механична поддръжка, като допълнение към спешната реваскуларизация на IRA и стандартната медикаментозна терапия целяща намаляване на преднатоварването и следнатоварването, са ограничени. По подобен начин, не е официално демонстрирана и ползата от рутинна пълна реваскуларизация по време на съответ-

ната PCI-процедура. Употребата на IABP не е отговорила на предварителните очаквания за полза, а устройствата за LV поддръжка и ESCMO придобиват все по-голяма популярност, но не са достатъчно оценени в клинични изпитвания. Необходимо е системна оценка на фармакологичните и интервенционалните стратегии и устройствата за LV поддръжка при пациенти с шок.

Пластика/спасяване на миокарда

Ефективни и безопасни нови терапии, правещи възможно заместването на некротична миокардна тъкан или превенцията на неблагоприятното ремоделиране (т.е. клетъчна терапия или генна терапия) са все още неизпълнени обещания. Има голяма необходимост от базисни изследователски проучвания с цел по-добро разбиране на биологичните процеси, участващи в сърдечното развитие и възстановяване, за да бъдат поставени здрави основи, позволяващи извършване на проучвания върху подходящи животински модели и накрая при човека.

Нужда от наблюдационни данни и доказателства в реалния живот

За да бъдат разбрани недостатъците и предизвикателствата в клиничната практика, за качествена оценка и научно сравнение са необходими неселективни и потвърдени регистри и клинични бази данни. В този документ сме посочили критерии, целящи измерване и сравняване на качеството на осигуряваните здравни услуги и предназначени да служат като основа на инициативи за подобряване на качеството. Ефектът им върху процедурния и клиничния изход се нуждае от потвърждение.

Необходимост от прагматични клинични изпитвания отразяващи реалния живот

Едно от главните ограничения на високоселективните контролирани клинични изпитвания е приложимостта им в реалния свят. Стриктните критерии за включване, усъвършенстваният подход и много внимателното проследяване водят до такива резултати, които правят невъзможно универсалната им приложимост. Едно от възможните разрешения е провеждането на прагматични клинични изпитвания, включително рандомизирани клинични изпитвания на база на регистри.⁴⁷⁷ Тези изпитвания са по-слабо селективна и по-евтина алтернатива на класическите изпитвания, особено върху терапии, които се използват в клиничната практика.

12. Основни изводи

- (1) **Епидемиология на STEMI:** Въпреки че смъртността свързана с исхемична болест на сърцето е намаляла в Европа през последните десетилетия, тя продължава да бъде самостоятелно най-честата причина за смърт в целия свят. Относителната честота на STEMI намалява, а на NSTEMI се увеличава. Въпреки понижаването на острата и отдалечената смъртност свързана с STEMI – успоредно на все по-големия обхват на употребата на реперфузия – тя остава значителна. Вътрелюбичната смъртност при неподбрани пациенти с STEMI в националните европейски регистри варира между 4–12%.
- (2) **Аспекти във връзка с пола:** Има тенденция жените да получават реперфузионна терапия и други базиращи се на доказателства лечения по-рядко и/или с по-голямо

закъснение от мъжете. Важно е да бъде подчертано, че жените и мъжете имат еднаква полза от реперфузия и други терапии за STEMI, така че поведението и при двата пола трябва да бъде еднакво.

- (3) **ECG и диагноза STEMI:** В някои случаи пациентите могат да имат оклузия на коронарна артерия/глобална исхемия в отсъствие на характерна ST-елевация (напр. бедрен блок, камерно пейсиране, свръхостри T-вълни, изолирана ST-депресия в предни отвеждания и/или широкообхватна ST-депресия плюс ST-елевация в aVR). При пациенти със споменатите ECG промени и клинична картина съвместима с продължаваща миокардна исхемия трябва да бъде следвана първична PCI-стратегия (т.е. спешна ангиография и при показания PCI).
- (4) **Избор на реперфузионна стратегия:** Диагнозата STEMI (дефинирана като момента, когато се установява че ECG на даден пациент със симптоми на исхемия показва елевация на ST-сегмента или еквивалент) е време нула в часовника на реперфузионната стратегия. Пациентите с STEMI подлежат на първична PCI стратегия, освен когато очакването абсолютно време от (поставянето на) диагноза STEMI до извършване на реперфузия с PCI е >120 минути и тогава трябва незабавно да се започне фибринолиза (т.е. в рамките на 10 минути от диагнозата STEMI).
- (5) **Мрежи за поведение при STEMI:** Централна роля в поведението при STEMI играе координацията между EMS и болниците с помощта на общи писмени протоколи. EMS трябва да транспортира пациентите до PCI-центрове функциониращи на принципа 24/7 с висок обем на работа, независимо от това дали първичната стратегия на лечение е PCI или предболнична фибринолиза. EMS трябва винаги да алармира PCI-центъра веднага след избор на реперфузионна стратегия. Трансферът на пациентите до PCI-центъра трябва да прескочи спешното звено.
- (6) **Сърдечен арест и реперфузионна стратегия:** При пациенти с ST-елевация в след-ресусцитационната ECG трябва да бъдат избрана първична PCI стратегия. В случаите без елевация на ST-сегмента в след-ресусцитационната ECG, но с високо ниво на suspectия за текуща исхемия, трябва да се направи спешна ангиография в рамките на 2 часа след бърза преценка, целяща изключване на некоронарни причини. Във всеки случай, решението за извършване на спешна коронарна ангиография трябва да отчита факторите свързани с неблагоприятен неврологичен изход.
- (7) **Технически аспекти по време на първична PCI:** Рутинният радиален достъп и рутинната имплантация на DES са стандартни мерки при първична PCI. Рутинна тромбаспирация или отложено стентирание са противопоказани.
- (8) **Поведение към не-IRA лезии:** Лечение на тежка стеноза (оценена с ангиография или FFR) трябва да се има предвид преди дехоспитализацията (непосредствено по време на индексната PCI или поетапно след нея). При кардиогенен шок трябва да се има предвид PCI на не-IRA по време на индексната процедура.
- (9) **Антитромбозна терапия:** Антикоагуланти и DAPT са основа на фармакологичния подход в острата фаза на STEMI. Първична PCI: нефракциониран хепарин (алтернатива могат да бъдат еноксапарин и бивалирудин) и насищаща доза аспирин и прасугрел/тикагрелор. Фибринолиза: еноксапарин (алтернатива може да бъде нефракциониран хепарин) и насищащи дози аспирин и клопидогрел. Поддържащата терапия при мнозинство-

- то от пациентите се базира на едногодишна DAPT прод формата на аспирин плюс прасугрел/тикагрелор.
- (10) **Ранни мерки:** След реперфузионна терапия пациентите трябва да бъдат мониторирани най-малко 24 часа. Ранно раздвижване и ранно изписване са най-добрият вариант при неусложнени пациенти. Времето за прилагане на вторична превенция е съответно ограничено, което подчертава значението на тясната колаборация между всички заинтересовани лица.
- (11) **Специфични подгрупи пациенти:** Пациенти, приемащи перорални антикоагуланти с бъбречна недостатъчност и/или по-възрастните пациенти представляват предизвикателство по отношение на оптималната анти тромбозна терапия. Специално внимание трябва да се обърне на съобразяването на дозата при някои фармакологични стратегии в тези подгрупи. Пациенти с диабет и тези, които не са били подложени на реперфузия са друга подгрупа пациенти, която се нуждае от допълнително внимание.

- (12) **Образна диагностика при STEMI:** Неинвазивната образна диагностика е много важна за ранното и дългосрочното поведение при пациенти с STEMI.
- (13) **MINOCA:** При значителен дял от пациентите с STEMI със спешната ангиография не се установява значима стеноза на коронарна артерия. Важно е при тези пациенти да се извършат допълнителни диагностични изследвания с цел установяване на етиологията и прилагане на съответна терапия, която може да бъде различна от тази при типичен STEMI.
- (14) **Качествени критерии:** В някои случаи съществува несъответствие между оптималното базиращо се на препоръките лечение и действителната помощ оказвана на пациенти с STEMI. С цел ограничаване на това несъответствие е важно да се измерват утвърдените качествени показатели с цел проверка на съществуващата практика и подобряване на клиничния изход в реалния живот. Препоръчва се използването на ясно определени и потвърдени качествени критерии за измерване и подобрене на грижите при STEMI.

13. Базиращи се на доказателства изводи „какво да правим и какво да не правим“ от Препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за начална диагностика		
12-канален ECG запис и интерпретация са показани възможно най-бързо на мястото на FMC с максимално прицелно закъснение до 10 минути.	I	B
ECG-мониториране с възможности за дефибрилация е показано възможно най-скоро при всички пациенти със суспекция за STEMI.	I	B
Препоръки за облекчаване на хипоксемията и симптоматиката		
При пациенти с SaO ₂ ≥90% не е показано рутинно приложение на кислород.	III	B
Препоръки при сърдечен арест		
При пациенти с ресусцитиран сърдечен арест и ECG съвместима с STEMI се препоръчва първична PCI-стратегия.	I	B
Насочена температурна интервенция е показана веднага след ресусцитация на пациенти със сърдечен арест, които остават без реакции.	I	B
Предболнично охлаждане с помощта на бърза инфузия на голям обем студена i.v. течност веднага след възстановяване на спонтанната циркулация не се препоръчва.	III	B
Препоръки отнасящи се до логистиката на доболничната помощ		
Препоръчва се доболничната помощ при пациенти с STEMI да се основава на регионални мрежи, предназначени да осигуряват експедитивна и ефективна реперфузионна терапия, полагащи усилия първичната PCI да стане достъпна за възможно най-голям брой пациенти.	I	B
Препоръчва се центровете с възможности за първична PCI да осигуряват обслужване 24/7 и да са в състояние да извършват първична PCI без закъснение.	I	B
Препоръчва се пациентите преведени в PCI-център с цел извършване на първична PCI да прескачат спешното звено и CCU/ICCU и да постъпват направо в катетеризационната лаборатория.	I	B
Препоръки за реперфузионна терапия		
Реперфузионна терапия е показана при всички пациенти със симптоми на исхемия с давност ≤12 часа и персистираща елевация на ST-сегмента.	I	A
Фибринолитична терапия се препоръчва в рамките на 12 часа от началото на симптоматиката при пациенти без противопоказания, ако след поставяне на диагноза STEMI не може да бъде извършена своєвременна първична PCI.	I	A
При безсимтомни пациенти не е показана рутинна PCI на оклудирана IRA >48 часа след началото на STEMI.	III	A
Препоръки за процедурните аспекти на стратегията за първична перкутанна коронарна интервенция		
Показана е първична PCI на IRA.	I	A
При първична PCI се препоръчва стентирание (в сравнение с балонна ангиопластика).	I	A
При първична PCI се препоръчва стентирание с ново поколение DES пред BMS.	I	A
Радиалният достъп се препоръчва пред феморалния достъп, при условие че се извършва от опитен радиален оператор.	I	A
Не се препоръчва рутинна употреба на тромбаспирация.	III	A
Не се препоръчва рутинно да се прави отложено стентирание.	III	B

Продължение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за перипроцедурна и следпроцедурна анти тромбозна терапия при пациенти подложени на първична PCI		
Мощен P2Y ₁₂ инхибитор (prasugrel или ticagrelor) или клопидогрел, ако първият не е наличен или е противопоказан, се препоръчва преди (или най-късно по време на) PCI и в продължение на 12 месеца, освен когато е налице прекалено голям хеморагичен риск.	I	A
Аспирин (перорално или i.v. при невъзможност за гълтане) се препоръчва възможно най-рано при всички пациенти без противопоказания.	I	B
При първична PCI не се препоръчва фондапаринукс.	III	B
Препоръки за фибринолитична терапия		
Препоръчва се лечението да започне възможно най-бързо след поставяне на диагнозата STEMI, за предпочитане в доболнични условия, ако реперфузионната стратегия е фибринолитична терапия.	I	A
Препоръчва се фибрин-специфично средство (т.е. тенектеплаза, алтеплаза или ретеплаза).	I	B
Показан е аспирин, перорално или i.v.	I	B
Клопидогрел е показан в допълнение към аспирин.	I	A
Антикоагулация се препоръчва при пациенти лекувани с фибринолитици до реваскуларизацията (ако е извършена такава) или по време на болничния престой до 8 дни. Антикоагулантът може да бъде:	I	A
• Еноксапарин i.v., последван от s.c. приложение (предпочита се пред UFH);	I	A
• UFH приложен като съобразен с телесното тегло i.v. болус, последван от инфузия.	I	B
Прехвърляне в PCI-център след фибринолиза е показано при всички пациенти веднага след фибринолизата.	I	A
При пациенти със сърдечна недостатъчност/шок е показана спешна ангиография и при показания – PCI.	I	A
Спасителна PCI е показана незабавно след неуспешна фибринолиза (понижаване на ST-сегмента с <50% до 60–90 минути) или по всяко време при наличие на хемодинамична или електрическа нестабилност, или влошаваща се исхемия.	I	A
Ангиография и при показания PCI на IRA се препоръчва между 2 и 24 часа след успешна фибринолиза.	I	A
Спешна ангиография и при нужда – PCI е показана в случай на рецидивираща исхемия или данни за реоклузия след първоначално успешна фибринолиза.	I	B
Показания за образна диагностика и стрес-тест при пациенти с STEMI		
При всички пациенти се препоръчва рутинна ехокардиография с цел оценка на LV и RV функция в покой, откриване на механични усложнения на MI и изключване на LV тромбоза.	I	B
Препоръки върху поведенческите аспекти след STEMI		
Препоръчва се идентификация на пушачите, за да им бъдат давани нееднократно съвети за отказване от тютюнопушенето с предложение за подкрепа в хода на проследяването, никотино-заместващи терапии, варениклин и бупропион – поотделно или в комбинация	I	A
Препоръчва се участие в програма за сърдечна рехабилитация.	I	A
Препоръки върху поддържащата анти тромбозна терапия след STEMI		
Показана е анти тромبوцитна терапия с ниска доза аспирин (75–100 mg).	I	A
DAPT под формата на аспирин плюс тикагрелор или прасугрел (или клопидогрел, ако тикагрелор или прасугрел не са налични или са противопоказани) се препоръчва за 12 месеца след PCI, освен когато има противопоказания, като висок хеморагичен риск.	I	A
При пациенти с висок риск от гастро-интестинална хеморагия се препоръчва PPI в комбинация с DAPT.	I	B
Препоръки върху рутинната терапия в острата, подострата и хроничната фаза		
Перорално лечение с бета-блокери е показано при пациенти със сърдечна недостатъчност и/или LVEF ≤40%, ако няма противопоказания.	I	A
Венозни бета-блокери трябва да се избягват при пациенти с хипотония, остра сърдечна недостатъчност, AV блок или тежка брадикардия.	III	B
Препоръчва се, ако няма противопоказания, възможно най-рано да бъде започната интензивна статинова терапия, като тя трябва да бъде продължена дългосрочно.	I	A
Препоръчват се прицелни стойности на LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или понижаване с най-малко 50%, ако базалните стойности на LDL-C са 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL).	I	B
ACE се препоръчват, като се започват през първите 24 часа на STEMI, при пациенти с данни за сърдечна недостатъчност, LV систолна дисфункция, диабет или преден инфаркт.	I	A
ARB, за предпочитане валсартан, е алтернатива на ACE инхибиторите при пациенти със сърдечна недостатъчност и/или LV систолна дисфункция, по-специално при тези, които не носят ACE инхибитори.	I	B
MRA се препоръчват при пациенти с LVEF ≤40% и сърдечна недостатъчност или диабет, които вече получават ACE инхибитор и бета-блокери, при условие че нямат бъбречна недостатъчност или хиперкалиемия.	I	B
Препоръки за поведение при LV дисфункция и остра сърдечна недостатъчност при STEMI		
ACE инхибиторна терапия (или при непоносимост с ARB) е показана веднага след постигане на хемодинамична стабилизация при всички пациенти с данни за LVEF ≤40% и/или сърдечна недостатъчност с цел намаляване на риска от хоспитализация и смърт.	I	A
Терапия с бета-блокери се препоръчва при пациенти с LVEF ≤40% и/или сърдечна недостатъчност след стабилизация с цел намаляване на риска от смърт, рекурентен MI и хоспитализация за сърдечна недостатъчност.	I	A
MRA се препоръчва при пациенти със сърдечна недостатъчност и LVEF ≤40% без тежка бъбречна недостатъчност или хиперкалиемия с цел намаляване на риска от съдечно-съдова хоспитализация и смърт.	I	B

Продължава

Продължение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за поведение при STEMI в кардиогенен шок		
При пациенти в кардиогенен шок е показана незабавна PCI, ако коронарната анатомия е подходяща. Ако коронарната анатомия не е подходяща за PCI или при неуспешна PCI се препоръчва спешна CABG.	I	B
Не е показано рутинно приложение на интра-аортна балонна контрапулсация.	III	B
Препоръки за поведение при предсърдно мъждене		
Дигоксин не е ефективно средство за възстановяване на синусов ритъм при AF със скорошно начало и не е показан с цел контрол на ритъма.	III	A
Калциевите антагонисти и бета-блокери, включително и соталол, не са ефективни средства за възстановяване на синусов ритъм при AF със скорошно начало.	III	B
Профилактично лечение с антиаритмични лекарства целящо предотвратяване на AF не е показано.	III	B
Препоръки за поведение при камерни аритмии и проводни нарушения в острата фаза		
При пациенти с полиморфна VT и/или VF е показано лечение с венозен бета-блокери, ако няма противопоказания.	I	B
Профилактично лечение с антиаритмични лекарства не е показано и може да бъде вредно.	III	B
Препоръки за дългосрочен подход към камерните аритмии и оценка на риска от внезапна смърт		
Препоръчва се терапия с ICD целяща намаляване на риска от внезапна сърдечна смърт при пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-III) и LVEF ≤35%, въпреки проведената за >3 месеца оптимална медикаментозна терапия, но не по-малко от 6 седмици след преживяния MI, при които очакваната преживяемост в добър функционален статус е минимум 1 година.	I	A

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.

Включени са препоръките от клас I и III с ниво на доказателственост A или B. Вижте списъка „Съкращения и акроними“ за използваните съкращения.

14. Уеб-приложение

Всички Уеб-фигури и Уеб-таблици могат да бъдат намерени в онлайн Уеб-приложението на електронния сайт на European Heart Journal и в уебсайта на ESC: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Myocardial-Infarction-in-patients-presenting-with-ST-segment-elevation-Ma>

15. Приложение

Комитет за практически препоръки (CPG) на ESC: Stephan Windecker (Председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румъния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Русия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Jose Luis Zamorano (Испания).

Национални кардиологични дружества към ESC участвали активно в процеса на рецензиране на 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation:

Алжир: Algerian Society of Cardiology, Mohamed Chettibi; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Christophe Beauloye; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Larisa

Dizdarevic-Hudic; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Kiril Karamfiloff; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Loizos Antoniadis; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Petr Tousek; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Christian Juhl Terkelsen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Sameh Mohamad Shaheen; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Matti Niemelä; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франция:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Albrecht Elsaesser; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, Ioannis Georgios Kanakakis; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Béla Merkely; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Израел:** Israel Heart Society, Zaza Iakobishvili; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo Bolognese; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Salim Berkinbayev; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Medet Beishenkulov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Ilja Zake; **Либия:** Libyan Cardiac Society, Hisham Ben Lamin; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Olivija Gustiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Bruno Pereira; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Robert G. Xuereb; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Samir Ztot; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Полша:** Polish Cardiac Society, Jacek Legutko; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Ana Teresa Timoteo; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Gabriel Tatu-Chițoiu; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Alexey Yakovlev; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Milan Nedeljkovic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studencan; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Ana Maria Garcia de Castro; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Petur Petursson; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Raban Jeger; **Тунис:**

Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirim; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale.

16. Източници

- 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.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borgers 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.
- 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.
- 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, Lochan 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.
- 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, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek 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.
- 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, Nihoyanopoulos 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.
- 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.
- 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, Nieminen MS, Gheorghiadu 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, Vasilieva EJ, Mendis S, ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**(20):2551–2567.
- 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 non-obstructive 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McManus DD, Gore J, Zarzebski 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.
- Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.
- 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, Harikainen J, Huber K, Kala P, Klinceva 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniadou L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleau 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.
- Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrom T, Grande T, 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, Gerds 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 under-treated 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, Thaysen P, Sindby E, Hojbjerg 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 A, 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-Strobus 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-Chitoui 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, Rostykus 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 pre-hospital 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 DJ, 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-1 (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 bundle-branch 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, Rokytka 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, Bilikova 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 = 5.0 mm in V1-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-1 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, Allegrone 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. Hobl EL, Stimpf 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, Xanthopoulos 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 IMPRESSION 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**(618):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. Moolaert 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, Gutteridge 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, Stammel 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, Langorgren 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, Kurola J, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Lund V, Reinikainen M, Kiviniemi O, Silvast T, Kuusma 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, Tascón 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, Maestro 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 PW. 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. Bjorklund E, Stenestrand 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, Cristofini 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, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Vienna 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 JJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen 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, Stenestrand 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, Tærkelsen CJ, Nielsen T, Thuesen L, Kruse LR, Thyssen 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, EU-COMED 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, Valenti 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, Stasek 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, Thyssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Kruse LR, Hagfeldt 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, Regelín 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 elevations 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, Zaher 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, Gasparidone 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 NORDESTIMI (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 IJ, 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, Schuhen 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, Knatterud 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, Zurkowski 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, Szkodziniski 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, Krusell 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, Lioy 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, Tieraia I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttrop 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, Massotti 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. Bona 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, Wilsaard 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, Ferrier N, Dubreuil O, Zemour 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, Kofeod KF, Lønborg J, Ahtarovski K, Vejlsstrup N, Botker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raungaard 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, Todd 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, Panchoy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska 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, Panchoy 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, Mahmood 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, Greenwald JP, Sasikaran 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, Raungaard 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, Hennersdorf 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. Intraaortic 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 ST-segment 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, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett 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, Schersten 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 pre-treatment 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, Weerakody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI38 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, TRILLOGY 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, Tenders 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 AW, Dill T, Heestermaans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma 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, Witzencbichler 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, Patters R, 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, Chouihed 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, Zavalloni-Parenti D, Esposito G, Tresoldi S, Zingarelli A, Rigattieri S, Palmieri C, Liso A, Abate F, Zimarino M, Comoglio 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, Cattani 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, Faneburg 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, Tenders 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, Heidebuchel 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 Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis

- sis 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 PW, 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, Higginson 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-Messa 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 postfibrinolytic 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 Cardiopat6.a Isque.mica Aguda) Investigators. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;**28**(8):949–960.
245. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Beriali S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL, ASSENT2 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, Jeppsson 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 cost-effectiveness 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, Hoortje 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, Balasubramanian 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, Guttman 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 ACCA-CIA 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 antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;**294**(24):3108–3116.
276. Bueno H, Batriu 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, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART 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, Stadius 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, Nicolaou 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 PLATOlet 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 management 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 follow-up 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 echo-cardiography 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, Cecconi 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 K, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard 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 (PARR2). *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, Wohrle 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, Vejlstrop 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, Moye 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 STsegment-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, Hildebrandt 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, Willeit 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 counseling 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, Buchholz 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, Kimmell 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 KM, 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, Sevvick 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 poly-pill 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, Reizman 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 poly-pill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**(20):2071–2082.
324. Nieuwlaar R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoristas 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, Spinar 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, Lanus 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 studyY 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-Bruno 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, Jiang 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, Jiang 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 aneurysms: 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 placebo-controlled 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, Albaran 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, Albaran 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, Pun-Garcia 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. Roolink V, Ibanez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, Dambink JH, Escalera N, Lipsic E, Albaran 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 C, 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, Messeri FH, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in patients 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, Trinic 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, Pfeffer 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 JR, 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/ucm256581.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, Tereshakovec 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, Avena 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. ISIS4: 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, Hjalmarson 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, Hurler 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. Girend 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, Rouleau V, Roubille F, Delarche N, Silvain J, Van Belle E, Belle L, Galinier M, Motreff P, Cornillet L, Collet JP, Furber 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, Wetterlev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;**127**(10):939–953.
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 Isarel 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, Thorgerisson 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, Mohacsy 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, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Muller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis 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, Kikert 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 tilarginine 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, Flackshamp 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, Heng 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, Ofli 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, Ebelt 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, Raviela E, Santini M, Tiz 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, Alexander 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, Schali J, 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, Kovoor 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, Barney C, Furber A, Mabo P, Bernard P, Blanc JJ, Jouven X, Le Heuzey JY, Charbonnier B, Ferrieres 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, Svernlund 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, Tchong 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. Enjoly 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, Baritusio 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.

