

Israrcı ST-Segment Yükselmesi Bulunan Hastalarda Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ST-Segment Elevasyonlu Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi Görev Grubu

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Frans Van de Werf, Başkan (Belçika)*, Jeroen Bax (Hollanda), Amadeo Betriu (İspanya), Carina Blomstrom-Lundqvist (İsveç), Filippo Crea (İtalya), Volkmar Falk (Almanya), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Keith Fox (İngiltere), Kurt Huber (Avusturya), Adnan Kastrati (Almanya), Annika Rosengren (İsveç), P. Gabriel Steg (Fransa), Marco Tubaro (İtalya), Freek Verheugt (Hollanda), Franz Weidinger (Avusturya), Michael Weis (Almanya)

ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi (UKK): Alec Vahanian (Başkan) (Fransa), John Camm (İngiltere), Raffaele De Caterina (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Kenneth Dickstein (Norveç), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), Irene Hellems (Hollanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarka), Keith McGregor (Fransa), Udo Sechtem (Almanya), Sigmond Silber (Almanya), Michal Tendera (Polonya), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti), José Luis Zamorano (İspanya)

Belgeyi Gözden Geçirenler: Sigmond Silber (CPG İnceleme Koordinatörü) (Almanya), Frank V. Aguirre (ABD), Nawwar Al-Attar (Fransa), Eduardo Alegria (İspanya), Felicita Andreotti (İtalya), Werner Benzer (Avusturya), Ole Breithardt (Almanya), Nicholas Danchin (Fransa), Carlo Di Mario (İngiltere), Dariusz Dudek (Polonya), Dietrich Gulba (Almanya), Sigrun Halvorsen (Norveç), Philipp Kaufmann (İsviçre), Ran Kornowski (İsrail), Gregory Y. H. Lip (İngiltere), Frans Rutten (Hollanda)

Anahtar sözcükler akut miyokard enfarktüsü • ST segment yükselmesi • iskemik kalp hastalığı • reperfüzyon tedavisi • ikincil önleme

*Yazışma adresi. Professor Dr F. Van de Werf, Department of Cardiology, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belçika.
E-posta: frans.vandewerf@uzleuven.be

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurulur, izin alınabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının, klinik açıdan karar verirken, bunların hepsini dikkate almaları tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar, sağlık çalışanlarının her bir hasta için hasta ile veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak uygun kararı vermek için gereken bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© European Society of Cardiology 2008. Bütün hakları saklıdır. İzin için e-posta adresi: journals.permissions@oxfordjournals.org

İçindekiler

A. Önsöz	3
B. Giriş	4
1. Akut miyokard enfarktüsü tanımı	4
2. ST-segment yükselmesi bulunan akut miyokard enfarktüsünün patogenezi	5
3. STEMI'nin doğal seyri	5
C. İlk tıbbi temas ve acil bakım süreci	5
1. Ön tanı ve erken risk sınıflandırması	6
2. Ağrının, nefes darlığının ve anksiyetenin giderilmesi	6
3. Kardiyak arrest	7
D. Hastane öncesinde ve hastanedeki erken evrede tedavi yaklaşımı	7
1. Koroner akışın geri getirilmesi ve miyokard dokusunda reperfüzyon sağlanması	7
a. Perkütan koroner girişimler	9
b. Fibrinolitik tedavi	12
c. Reperfüzyon tedavisi uygulanmaksızın antitrombotik tedavi	14
d. Mikrovasküler tıkanmanın ve reperfüzyon hasarının önlenmesi ve tedavisi	14
e. Koroner baypas cerrahisi	15
2. Pompalama yetersizliği ve şok	15
a. Klinik özellikler	15
b. Hafif kalp yetersizliği (Killip sınıf II)	16
c. Ağır kalp yetersizliği ve şok (Killip sınıf III ve IV)	16
3. Mekanik komplikasyonlar: kalp rüptürü ve mitral yetersizliği	17
a. Kalp rüptürü	17
b. Mitral yetersizliği	17
4. Akut fazda aritmiler ve iletim bozuklukları	17
a. Ventriküler aritmiler	18
b. Supraventriküler aritmiler	18
c. Sinüs bradikardisi ve kalp bloğu	19
5. Akut fazda rutin profilaktik tedaviler	19
a. Antitrombotik ilaçlar: aspirin, klopidogrel ve antitrombinler	19
b. Antiaritmik ilaçlar	19
c. β -blokerler	20
d. Nitratlar	20
e. Kalsiyum antagonistleri	20
f. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri	20
g. Magnezyum	20
h. Glukoz-insülin-potasyum	20
6. Özgül enfarktüs tiplerinde tedavi	20
a. Sağ ventrikül enfarktüsü	20
b. Diyabet hastalarında miyokard enfarktüsü	21
c. Böbrek işlev bozukluğu bulunan hastalar	21
E. Hastanede daha sonraki tedavi yaklaşımı	21
1. Ayağa kalkma	21
2. Hastanedeki özgül komplikasyonlara yaklaşım	21
a. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli	21
b. İnvazif olmayan izleme	21
c. İnvazif izleme	21
d. Perikardit	22
e. Geç ventriküler aritmiler	22
f. Enfarktüs sonrası angina ve iskemi	22

F. Risk değerlendirmesi	22
1. Endikasyonlar ve zamanlama	22
2. Miyokardın canlılığının değerlendirilmesi	23
3. Ani ölümü önlemeye yönelik aritmi değerlendirmesi	23
G. Rehabilitasyon ve taburculuk öncesi tavsiyeler	23
1. Psikolojik ve sosyoekonomik boyutlar	23
2. Yaşam biçimi tavsiyeleri	24
3. Fiziksel etkinlik	24
H. İkincil önleme	24
1. Sigarayı bırakma	25
2. Diyet, diyet destekleri ve vücut ağırlığının denetimi	26
3. Fiziksel aktivite	26
4. Antitrombosit ve antikoagülan tedavi	26
5. β -blokerler	27
6. Kalsiyum antagonistleri	27
7. Nitratlar	27
8. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri	27
9. Aldosteron blokajı	27
10. Kan basıncı denetimi	28
11. Diyabet tedavisi	28
12. Lipid profiline yönelik girişimler	28
13. Grip aşısı	28
14. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi	28
15. Profilaktik amaçlı implante edilebilen kardiyoverter–defibrilatör yerleştirme	28
I. Bakımın lojistiği	29
1. Hastane öncesi bakım	29
a. Hastaya bağlı gecikme	29
b. Acil sağlık hizmetleri	29
c. Kardiyopulmoner resüsitasyon konusunda toplumun eğitilmesi	29
d. Ambülans servisi	29
e. Hizmet ağları	29
f. Pratisyen hekimler	29
g. Hastaneye yatırma işlemleri	29
2. Koroner Yoğun Bakım Birimi	29
a. İnvazif olmayan izleme	30
b. İnvazif izleme	30
3. Taburcu edilme sonrası dönem	30
J. Kanıtlardaki boşluklar	30
K. Görev Grubu tarafından kılavuzun hazırlanması	30
L. Kaynaklar	31

Kısaltmalar listesi

ACE	anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACT	aktive pıhtılaşma zamanı
AF	atriyal fibrilasyon
AKÖ	ani kardiyak ölüm
aPTT	aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARB	anjyotensin reseptör blokleri
ASH	Acil sağlık hizmetleri
AV	atriyoventriküler
bpm	vuru-dakika
COX	siklooksijenaz
CPG	Uygulama Kılavuzu Komitesi
CRP	C-reaktif protein
dak	dakika
DMAH	düşük molekül ağırlıklı heparin
EF	ejeksiyon fraksiyonu
EKG	elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GA	güven aralığı
GP	glikoprotein
HDL	yüksek dansiteli lipoprotein
İABP	intraaortik balon pompası
ICD	implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör
INR	uluslararası normalleştirilmiş oran
İTT	İlk tıbbi temas
iv	intravenöz
KABG	koroner arter baypas greftleme
KRT	kardiyak resenkrizasyon tedavisi
KYB(B)	koroner yoğun bakım (birimi)
LDL	düşük dansiteli lipoprotein
LV	sol ventrikül
MBG	miyokardiyal boyanma (blush) gradı
MRG	manyetik rezonans görüntülemesi
NSAİİ	steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar
NYHA	New York Kalp Birliği
OO/OR	olasılık oranı
PDA	kişisel dijital asistan
PET	pozitif emisyon tomografisi
PKG	perkütan koroner girişim
s	saniye
sa	saat
SPECT	tek foton emisyonu tomografisi
STEMI	ST segment yükselmesi olan miyokard enfarktüsü
t-PA	doku plazminojen aktivatörü
TIMI	miyokard enfarktüsünde tromboliz
VF	ventriküler fibrilasyon
VKİ	vücut kitle indeksi
VT	ventriküler taşikardi

A. Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri, hekimlere, belirli bir tanı ya da tedavi yönteminin risk/yarar oranının yanı sıra, sonlanım üzerindeki etkisini de göz önüne alarak, belirli bir durumdan mustarip tipik bir hastaya yönelik en iyi tedavi stratejilerinin seçiminde yardımcı olmak amacıyla, belirli bir konu hakkında mevcut bütün kanıtları özetler. Kılavuzlar, konuya ilişkin temel kitapların yerini tutmaz. Tıbbi kılavuzların yasal açıdan taşıdığı anlam, daha önce tartışılmıştır.

Geçen yıllarda, diğer dernekler ve örgütlerin yanı sıra Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC: European Society of Cardiology) tarafından çok sayıda Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgesi yayımlanmıştır. Kılavuzların klinik uygulama üzerindeki etkisi nedeniyle, alınan bütün ka-

rarların kullanıcı için şeffaflaştırılmasını sağlamak amacıyla kılavuzların geliştirilmesine ilişkin kalite ölçütleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzları ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin hazırlanması ve yayımlanması ile ilgili tavsiyelere ESC'nin internet sitesinden (<http://www.escardio.org/guidelines>) ulaşılabilir.

Kısaca özetlemek gerekirse, belirli bir alandan seçilen uzmanlar, belirli bir durumun tedavisi ve/veya önlenmesine ilişkin yayımlanmış bütün kanıtları kapsamlı biçimde inceler. Risk-yarar oranının değerlendirilmesi de dahil, tanı ve tedavi işlemlerinin eleştirel değerlendirmesi yapılır. Daha büyük toplumlarda, veri mevcutsa, beklenen sağlık sonuçlarının tahminleri de değerlendirmeye dahil edilir. Belirli tedavi seçenekleri ile ilgili kanıt düzeyi ve tavsiyenin gücü, *Tablo 1* ve *2*'de anahatlarıyla belirtilen, önceden tanımlanmış ölçeklere göre değerlendirilerek derecelendirilir.

Metni oluşturan panellere katılan uzmanlar, gerçek ya da olası çıkar çatışması kaynakları olarak algılanabilecek bütün bağlantılar için bir açıklama sunar. Bu açıklama formları, ESC'nin merkezi olan Avrupa Kalp Meclisi'ndeki (European Heart House) dosyalarda saklanır. Kılavuz metninin oluşturulma süreci boyunca, çıkar çatışmaları ile ilgili herhangi bir değişiklik ESC'ye bildirilmelidir. Görev Grubu raporu mali açıdan bütünüyle Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından desteklenmiştir ve farmasötik endüstrinin herhangi bir katkısı olmamıştır.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK), Görev Grupları, uzman grupları ve görüş birliği panelleri tarafından hazırlanan yeni Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin denetimi ve koordinasyonundan sorumludur. Komite ayrıca, Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin ya da bildirimlerin onaylanmasından da sorumludur. Belge son şeklini aldıktan ve Görev Grubu'nda rol alan bütün uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, gözden geçirilmek üzere dışarıdan uzmanlara gönderilir. Belge yeniden incelenir ve son olarak UKK tarafından onaylanmasını takiben yayımlanır.

Kılavuzun yayımlanmasından sonra, mesajın yayılması çok önemlidir. Cepte taşınabilen versiyonların ve kişisel dijital erişime olanak tanıyan, internet üzerinden indirilebilir versiyonların hazırlanması bu açıdan yarar sağlar. Bazı anketler, son kullanıcıların kılavuzların varlığından haberdar olmayabileceğini ya da bunları, uygulamada kullanmadıklarını göstermiştir. Bu nedenle, yeni kılavuzlar için uygulama programlarının hazırlanması, bilginin dağılımında önemli bir bileşendir. Toplantılar ESC tarafından düzenlenir ve Avrupa'daki üye derneklerle ve fikir öncülerine yönlendirilir. Kılavuzlar, ESC'ye üye dernekler tarafından onaylandıktan ve kullanılacağı ülkenin diline tercüme edildikten sonra, uygulama toplantıları ülke düzeyinde de gerçekleştirilebilir. Klinik tavsiyelerin doğru biçimde uygulanmasının hastalığın sonlanımını olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir ve bu nedenle, uygulama programlarına gereksinim vardır.

Buna bağlı olarak, Kılavuzları ya da Uzman Görüş Birliği Belgeleri'ni kaleme alma görevi, yalnızca en yeni araştırma sonuçlarının entegrasyonunu değil, aynı zamanda tavsiyelere yönelik eğitim araçlarının ve uygulama programlarının oluşturulmasını da içerir. Klinik araştırma ile kılavuzların yazılması ve bunların klinik uygulamada kullanılması arasındaki halka sadece, gerçek yaşamdaki günlük uygulamanın kılavuzlarda tavsiye edilenlerle uyumlu olup olmadığını doğrulamak amacıyla yapılan anketler ve tutulan kayıtlarla tamamlanır. Bu anketler ve kayıtlar, kılavuzların uygulanmasının hasta sonlanımları üzerindeki etkisinin de değerlendirilmesine olanak tanır. Kılavuz ve

Tablo 1 Tavsiye sınıfları

Tavsiye sınıfları	Tanım
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kârlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı.
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkin olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşlerin varlığı.
<i>Sınıf IIa</i>	Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik yönünde.
<i>Sınıf IIb</i>	Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkinliği daha az destekliyor.
Sınıf III	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkin olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği.

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

Kanıt Düzeyi A	Veriler birden çok sayıda randomize klinik çalışma ya da meta-analizden elde edilmiştir.
Kanıt Düzeyi B	Veriler tek bir randomize klinik çalışma veya randomize olmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir.
Kanıt Düzeyi C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları.

tavsiyeler, gündelik uygulamalarında hekime karar vermesinde yardımcı olmalıdır, ancak her hastanın bireysel tedavisi ile ilgili nihai karar, o hastanın tedavisini üstlenen hekime aittir.

Bu belgenin kolayca incelenebilmesini ve uygulamada hekimlere yararlı olmaya devam etmesini sağlamak için, kılavuzlarda temel alınan çalışmalar, özellikle de yayımlanmalarının üzerinden hayli uzun süre geçenler ayrıntılı olarak tartışılmamıştır. Ayrıntılar için okurların kaynaklar listesindeki yayımlara başvurmaları önerilir.

Öte yandan, mükemmel klinik çalışmalarda bile sonuçların yorumu açık olduğu ve tedavi seçeneklerinin kaynaklarla sınırlandırıldığı gözden kaçırılmamalıdır. Görev Grubu, tavsiye edilen muayene ve tedavi seçeneklerine bütün ülkelerde erişim olanağı bulunamayabileceğini ya da bu tedavilerin karşılanabilir düzeyde olmayabileceğinin farkındadır. Zengin ülkelerde bile tedavi stratejilerine ilişkin kararlarda maliyet-etkinlik her geçen gün daha önemli olmaya başlamıştır. Her zamanki gibi, bu kılavuzlar da betimleyici metinler değildir. Hastalar birbirinden çok farklı olduğu için bireysel bakım son derece önemlidir; ayrıca, klinik muhakeme, deneyim ve sağduyu günümüzde de önemini korumaktadır.

2003 kılavuzuyla karşılaştırıldığında, güncel belgede yapılan en önemli değişiklikler antitrombotik tedavilerle ve mekanik ya da farmakolojik reperfüzyon seçimiyle ilgilidir.

B. Giriş

1. Akut miyokard enfarktüsü tanımı

Akut miyokard enfarktüsü klinik, elektrokardiyografik (EKG), biyokimyasal ve patolojik özelliklerine göre farklı birçok perspektiften tanımlanabilir.¹ Bu kılavuzda iskemik semptomlar ve EKG'de ısrarcı ST-segment yükselmesi (STEMI) ile başvuran hastalar üzerinde durulmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda biyobelirteçler miyokard nekrozunu düşündüren tipik yükselmeler görülür ve Q dalgası miyokard enfarktüsüne ilerlerler. Öte yandan, bir başka ESC Görev Grubu tarafından iskemik semptomlarla başvuran, ancak ısrarcı ST-segment elevasyonu bulunmayan hastalarla ilgili ayrı bir kılavuz geliştirilmiştir.²

2. ST-segment yükselmesi bulunan akut miyokard enfarktüsünün patogenezi

Olguların çoğunda STEMI'ne majör koroner arterlerden birinin tıkanması neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akışındaki azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak ayrılması sonucu tıkaçıcı trombus oluşmasına bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon da bir ölçüde bulunabilir. Daha seyrek olarak, endotel çeperindeki yüzeysel bir erozyona bağlı trombus oluşabilir.

Plak ayrılması riskinde plağın bileşimi ve hassasiyeti (plak tipi) ve stenoz derecesi (plak büyüklüğü) belirleyicidir.³ Enfarktüsle ilişkili trombusların dörtte üçünün, yalnızca hafif ya da orta şiddette stenozla neden olan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter ağacının anjiyografik ölçütlere göre normal sayılan bölümlerinde bile önemli boyutlarda ateroskleroz saptanmaktadır. Özellikle, dışa doğru önemli boyutlarda yeniden biçimlenme ya da 'kompansatuar genişleme' bulunan plaklarda lümeneye taşmayan, ince fibröz başlılar ve geniş lipid havuzları bulunabilir.⁴ Bununla birlikte, hafif stenozlar kadar, şiddetli stenozlarda da enfarktüse yol açan plaklar gelişebilmektedir.⁵ Genellikle plak rüptürü ile bunun klinik sonuçları arasında (2 haftaya kadar süren) bir zaman aralığı vardır.⁶ Enflamasyon, plak dengesizliğinde, buna bağlı olarak da akut koroner sendromların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 gibi enflamatuar belirteçlerin dolaşımdaki düzeyleri ile akut koroner sendromun klinik seyri ve sonlanımı arasında bağlantı vardır.⁷⁻⁹

STEMI'nin sirkadyen değişkenlik göstermesi ve sabahın erken saatlerinde daha sık görülmesi, β-adrenerjik uyarı (vasküler tonus ve kan basıncı artışı), kanda hiperkoagülabilité ve trombosit hiperreaktivitesinin ortak etkisiyle açıklanabilir. Fiziksel ve duygusal stres gibi sempatik uyarı ve vazokonstriksiyonda artışla bağlantılı aktiviteler de plak yırtılmasını ve koroner trombozu tetikleyebilir.¹⁰

Tam koroner arter tıkanmaya bağlı miyokard nekrozu 15–30 dakika süren şiddetli iskeminin (ileriye doğru ya da kollateral akış olmaması) ardından gelişmeye başlar ve zamana bağlı bir biçimde endokarddan subepikarda doğru ilerler ('dalga-cephe fenomeni'). Kollaterallerin devreye girmesi de dahil olmak üzere reperfüzyon gerçekleşirse, risk altındaki miyokarda nekroz gelişmesi önlenir ve kritik düzeyin altında olsa bile kan akışının devam etmesi durumunda miyokardın kurtarılması için gerekli pencere dönemi uzayabilir.

Plak yırtılmasına karşı trombotik yanıt dinamikdir: çoğu zaman vazospazmla bağlantılı olan tromboz ve pıhtı erimesi eşzamanlı gerçekleşir ve kan akışında aralıklı tıkanmalara ve distal embolizasyona neden olabilir.¹¹ Yaşlanan bir plağın tam iyileşmemesi (eksik reendotelizasyon) ve trombus oluşumu ani tıkaçıcı koroner tromboz oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Birincil perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastaların yaklaşık %25–30'unda ilk anjiyografide enfarktüsle ilişkili arterin açık olduğu saptanır.¹² Bu hastalarda, anjiyografi öncesinde kendiliğinden endojen lizis gerçekleştiği varsayılmaktadır.

Süregiden bir koroner trombusün seyrinde hem trombositler, hem de fibrin rol oynamaktadır. Trombosit adezyonu ve agregasyonu damar çeperinde trombus oluşumunu başlatır; erken ve kırılğan

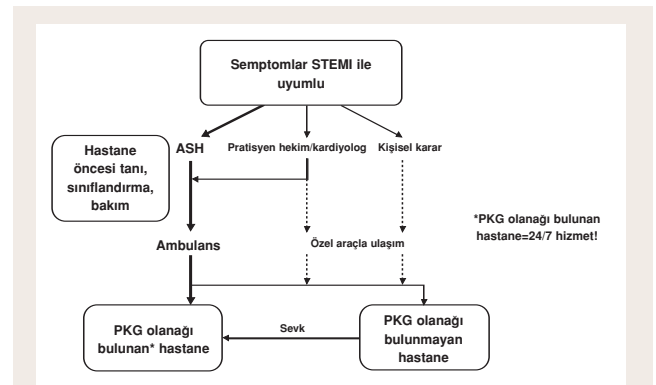
trombosit trombusünün daha sonra stabilize olmasında ise fibrinin rolü önemlidir.

3. STEMI'nin doğal seyri

STEMI'nin gerçek doğal seyrini belirlemek birkaç nedenle güçtür: sessiz enfarktüslerin yaygın olması, hastane dışında ani ölümlerin sık olması ve bu durumun tanısında farklı yöntemlerin ve tanımların kullanılması. Toplum çalışmalarında tutarlı bir biçimde, miyokard enfarktüsü ya da akut koroner sendrom bulunduğu varsayılan hastalarda toplam olgu ölüm hızının ilk ayda %50 dolaylarında olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 2 saat içinde gerçekleştiği gösterilmiştir.¹³ Bulgular hastane mortalitelerinin aksine, başlangıçtaki bu yüksek mortalitenin son yıllarda pek az değiştiğini düşündürmektedir.¹⁴ Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede muazzam bir düşüş gerçekleşmiştir. 1960'larda koroner bakım birimlerinin uygulamaya sokulmasından önce, hastanedeki ortalama mortalitenin yaklaşık %25–30 arasında değiştiği sanılmaktadır. Reperfüzyon çağı öncesinde, 1980'lerin ortalarında gerçekleştirilen mortalite çalışmalarının sistematik olarak incelendiği bir derlemede, o dönemde hastanedeki ortalama ölümlerin yaklaşık %16 olduğu belirlenmiştir. Koroner girişimlerin, fibrinolitik ilaçların, antitrombotik tedavinin ve ikincil önlemin yaygınlaşmasıyla birlikte, hiç değilse geniş kapsamlı randomize çalışmalara katılan ve fibrinolitik ve/veya koroner girişim uygulamalarına uygun olan hastalarda 1. aydaki toplam mortalite %4–6'ya düşmüştür.^{15,16} Bununla birlikte, kayıtların temel alındığı çalışmalarda mortalite çok daha yüksektir; bu da randomize çalışmalara¹⁷ katılan hastalarda riskin gerçek yaşamda- kinden daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

C. İlk tıbbi temas ve acil bakım süreci

Optimal STEMI tedavisinde, teknolojik düzeyleri birbirinden farklı ve iyi işleyen bir ambulans (ya da helikopter) servisiyle birbirlerine bağlanmış hastaneleri kapsayan bir hizmet ağının işlemlerini sağlayan bir acil sağlık hizmetleri (ASH) sistemi uygulaması temel alınmalıdır (Şekil 1).



Şekil 1 Hastane öncesi yaklaşım. ASH = acil sağlık hizmetleri; STEMI = akut ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü; PKG = perkütan koroner girişim; 24/7 hizmet = haftanın 7 günü 24 saat hizmet. Kalın oklar, tercih edilen; kesik oklar, kaçınılması gereken akışı göstermektedir.

Böyle bir hizmet ağından beklenen başlıca özellikler şunlardır: kapsanan coğrafi alanların iyi tanımlanması, risk sınıflandırmasını temel alan ortak protokollere uyulması ve ulaşımın uygun donatıma ve personele sahip ambulans (ya da helikopter) ile sağlanması. Kılavuzun "I" bölümünde böyle bir hizmet ağına lojistiği ele alınmaktadır. Hastane öncesi tanı ve sınıflandırmanın ve hızla en uygun kuruma naklin temel alındığı, iyi işleyen bir bölgesel sistem, başarıda belirleyici rol oynayacak ve sonlanımı anlamlı ölçüde iyileştirecektir.^{18,19}

Reperfüzyon stratejisinin seçimi için bkz. *Şekil 2*.

1. Ön tanı ve erken risk sınıflandırması

Akut göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda erken girişimlerle sonlanımın iyileştirilebileceği hastaları saptayabilmek için, hızla tanı konulması ve erken evrede risk sınıflandırılmasının yapılması önemlidir. Öte yandan, STEMI tanısı dışlandıktan sonra, başlangıçtaki semptomların aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve perikardit gibi kalple ilgili olan ya da olmayan diğer nedenlerinin saptanması üzerinde yoğunlaşma olanağı bulunabilecektir. Önce STEMI geçici tanısı konulmalıdır (*Tablo 3*). Bu tanıda genellikle 10–20 dakika ya da daha uzun süren (ve nitrogliserine tam yanıt vermeyen) göğüs ağrısı/göğüste rahatsızlık hissi temel alınır. Epigastrik ya da interskapüler alan gibi başka lokalizasyonlar da mümkündür. Daha önce koroner arter hastalığı öyküsünün olması ve ağrının boyna, alt çeneye ya da sol kola yayılması önemli ipuçlarını oluşturur. Ağrı şiddetli olmayabilir ve özellikle yaşlılarda halsizlik, dispne, bayılma hissi ya da senkop gibi başka bazı tablolar da yaygındır. STEMI tanısına özgü fiziksel bulgular yoktur, ancak birçok hastada otonom sinir sisteminin daralması gibi kanıtlar saptanır. Diğer özellikler arasında nabız düzensizlikleri, bradikardi ya da taşikardi, üçüncü kalp sesi ve bazal raller gözlemlenebilir. Mümkün olduğunca erken EKG çekilmelidir. Erken evrede bile EKG'nin normal olması çok seyrek bir bulgudur. STEMI ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanması durumunda, reperfüzyon tedavisi uygulanması ve bu tedavinin başlatılması için gerekli önlemlerin elden geldiğince çabuk alınması gerekir. Bununla birlikte, ilk saatlerde EKG kesin sonuç vermeyebilir ve kanıtlanmış bazı enfarktüs olgularında bile klasik ST-segment elevasyonu ve yeni Q-dalgaları tablosu hiç ortaya çıkmayabilir. EKG yinelenmeli ve mümkünse son alınan EKG öncekilerle karşılaştırılmalıdır. Bazı olgularda V_7-V_8 ya da V_{4R} derivas-

yonlarında ek kayıtlar tanıda yararlı olabilir (sırasıyla, gerçek posterior enfarktüs ya da sağ ventrikül enfarktüsü). Yaşamı tehdit edici nitelikte aritmileri saptamak için, bütün hastalarda mümkün olduğunca çabuk monitörlü EKG izlemi başlatılmalıdır. Yavaş ya da te reddütlü ilerleyen miyokard enfarktüsü bulunan hastalarda, gelişme halindeki enfarktüsü saptamak için seri halinde EKG kayıtları yapılmalıdır. Akut evrede serumda nekroz belirteçlerini araştırmak için rutin olarak kan örnekleri alınır, ancak reperfüzyon tedavisinin başlatılması için bu sonuçlar beklenmemelidir. Nekroz belirteçlerinde yükselme bulgusu bazen (örn. sol dal bloğu bulunan hastalarda) koroner anjiyografi kararı alınmasına yardım edebilir. İki boyutlu ekokardiyografi akut göğüs ağrısı bulunan hastaların sınıflandırılmasında yararlı bir hastabaşı tekniği olmaya başlamıştır. Nekrozdan çok önce, koroner tıkanmayı izleyen saniyeler içinde bölgesel duvar hareketi anormallikleri gelişmektedir. Bununla birlikte, duvar hareketi anormallikleri STEMI'ye özgü değildir ve iskemiye ya da eski bir enfarktüse de bağlı olabilir. İki boyutlu ekokardiyografi ise özellikle STEMI tanısının kesin olmadığı ve akut aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon ya da pulmoner emboli gibi diğer göğüs ağrısı nedenlerinin değerlendirildiği durumlarda yararlıdır. Ekokardiyografi yapılması, tedavinin başlatılmasında gecikmeye neden olmamalıdır. Öte yandan, duvar hareketi anormalliklerinin olmaması majör miyokard iskemisini dışlar.

Klinik çalışmalarda²⁰ ve kayıtlarda erken mortaliteye işaret eden en önemli bağımsız tahmin göstergelerinin ileri yaş, yüksek Killip sınıfı, yüksek kalp hızı, düşük sistolik kan basıncı ve anterior enfarkt lokalizasyonu olduğu belirlenmiştir.^{17,21} Bu özellikler, prognoz konusunda ilk tıbbi temas sırasında erişim olanağı bulunan klinik verilerle ulaşılabilecek bilgilerin çoğunu kapsamaktadır. Diğer bağımsız tahmin göstergeleri arasında daha önce geçirilmiş enfarktüs, boy, tedaviye kadar geçen süre, diyabet, vücut ağırlığı ve sigara içme durumu bulunmaktadır.²⁰

2. Ağrının, nefes darlığının ve anksiyetenin giderilmesi

Ağrının giderilmesi, yalnızca insani nedenlerle değil, ağrının vazokonstriksiyona yol açan ve kalbin işyükünü artıran sempatik aktivasyonla bağlantılı olması nedeniyle de son derece önemlidir. Bu bağlamda en yaygın kullanılan analjezikler i.v. opioidlerdir (örn. 4–8 mg morfin uygulanır ve ağrı kesilene kadar 5–15 dakika arayla 2 mg dozunda tekrarlanır); kas içi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (*Tablo 4*).

Tablo 3 Ön Tanı

Göğüste ağrı/rahatsızlık hissi öyküsü
İsrarcı ST-segment elevasyonu ya da (tahmini) yeni sol dal bloğu. Genellikle tekrarlanan EKG kayıtları gerekir.
Miyokardiyal nekroz belirteçlerinde (CK-MB, troponinler) yükselme. Reperfüzyon tedavisini başlatmak için bu sonuçlar beklenmemelidir.
Majör akut miyokard iskemisini ve göğüste ağrı/rahatsızlık hissine yol açan diğer nedenleri dışlamak için 2-D ekokardiyografi yapılmalıdır.

CK-MB = kreatin kinaz MB formu.

Tablo 4 Ağrının, nefes darlığının ve anksiyetenin giderilmesi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
i.v. opioidler (4–8 mg morfin) ve 5–15 dakika aralıklarla ilave 2 mg'lık dozlar	I	C
Nefes darlığı ya da diğer kalp yetersizliği bulguları varsa O ₂ (2–4 L/dak)	I	C
Sakinleştiriciler—çok endişeli hastalarda	Ila	C

^a Tavsiye sınıfı

^b Kanıt düzeyi

Yan etkiler arasında bulantı ve kusma, hipotansiyon ile birlikte bradikardi ve solunum baskılanması bulunabilir. Opioidlerle eşzamanlı olarak antiemetikler de uygulanabilir (örn. i.v. 5–10 mg metoklopramid). Hipotansiyon ve bradikardi genellikle atropine yanıt verir (i.v. 0.5–1 mg, toplam doz 2 mg'a kadar), solunumun baskılanması ise ventilasyon desteği gerektirebilir. Nefes darlığı çeken ya da kalp yetersizliği ya da şok bulguları olan hastalara oksijen uygulanmalıdır (maske ya da nazal kanül ile dakikada 2–4 L) (ayrıca bkz. Tablo 15). İnvazif olmayan yöntemle kanda oksijen satürasyonunun izlenmesi, oksijen desteği, ağır olgularda da ventilasyon desteği uygulamaya gerek olup olmadığına karar vermede çok yararlıdır. Olası protrombotik etkileri nedeniyle, ağrının giderilmesinde nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmamalıdır.

Anksiyete ağrıya ve kalp krizinin yol açtığı ortama verilen doğal bir yanıtır. Hastanın ve yakınlarının rahatlatılması büyük önem taşır. Hasta aşırı ölçüde rahatsız olursa bir sakinleştirici uygulanabilir, ancak çoğu zaman opioid uygulanması yeterli olacaktır.

3. Kardiyak arrest

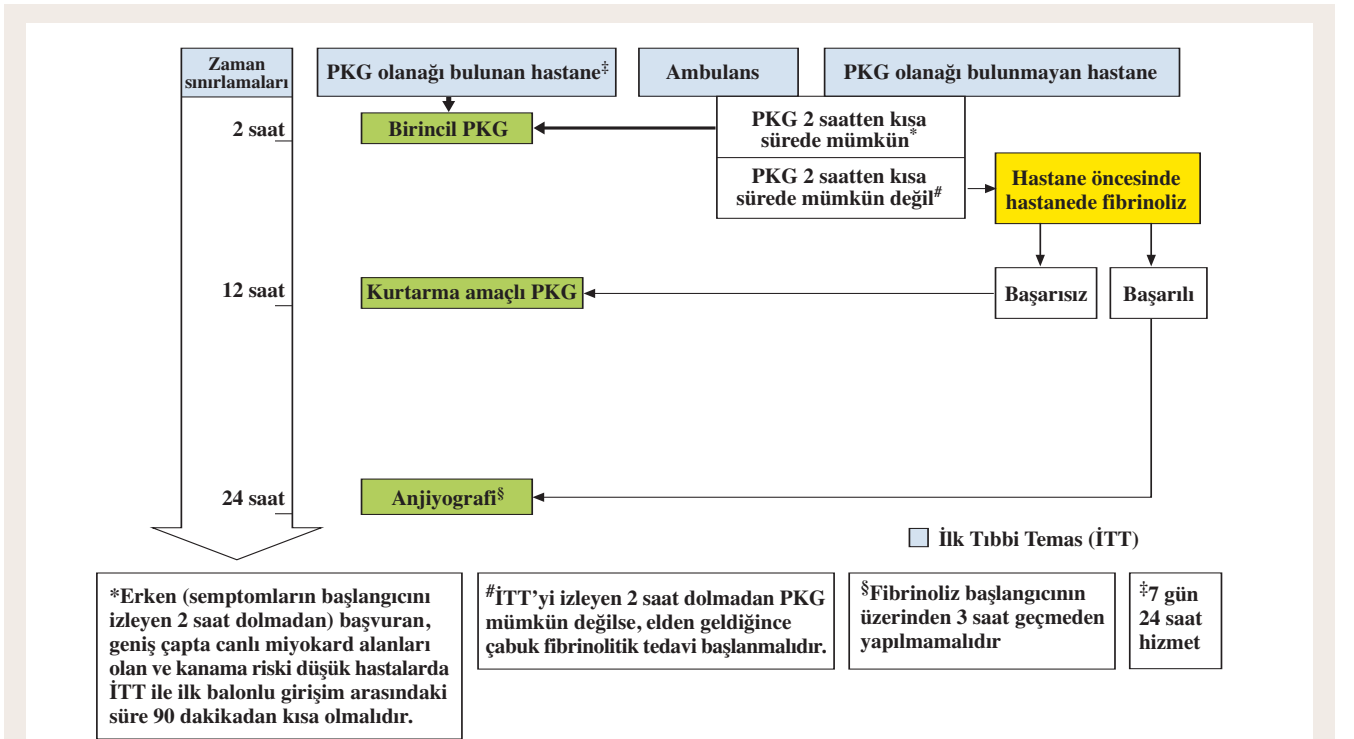
STEMI'yi izleyen ilk birkaç saat içinde ventriküler fibrilasyona (VF) bağlı çok sayıda ölüm olur. Derhal kardiyopulmoner resüsitasyon, gerekirse erken evrede defibrilasyon ve etkili ileri kardiyak yaşam desteği sunulabilmesi için, hastane dışında kardiyak arrestin üstesinden gelmeye olanak veren bir organizasyon kurmak belirleyici önem taşımaktadır. Otomatik eksternal defibrilatörlere erişim olanağı sağkalımın artırılmasında büyük önem taşır. Okurların Avrupa Resüsitasyon Konseyi tarafından hazırlanan kardiyopulmoner resüsitasyon kılavuzuna başvurması önerilir.²²

D. Hastane öncesinde ve hastanedeki erken evrede tedavi yaklaşımı

1. Koroner akışın geri getirilmesi ve miyokard dokusunda reperfüzyon sağlanması

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran ve israrlı ST-segment elevasyonu ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede mekanik (PKG) ya da farmakolojik reperfüzyon uygulanmalıdır.

Semptomların ne zaman başladığı genellikle tam olarak bilinmediği için, hastaya göre semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varsa reperfüzyon tedavisi (birincil PKG) üzerinde durulması gerektiğine ilişkin genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Bununla birlikte, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıt bulunmaması durumunda, PKG'nin semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş hastalarda da yararlı olup olmadığı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Semptom başlangıcından 12 ile 48 saat sonra israrlı semptomları olmaksızın başvuran STEMI hastalarının incelendiği randomize bir çalışmada (n=347), PKG'nin miyokardın anlamlı ölçüde kurtarılmasıyla bağlantılı olduğunun gösterilmesi, bu gibi hastalarda invazif strateji uygulanmasını belli ölçüde desteklemektedir; bununla birlikte, bu hastalarda klinik sonuçlar daha iyi değildir.²³ Semptomların başlangıcından 3 ile 28 gün sonra enfarktüsle ilgili tıkalı bir damar saptanan 2166 stabil hastanın incelendiği OAT çalışmasında, PKG ile klinik sonuçlarda düzelme olmamıştır;²⁴ bunlar arasında enfarktüs başlangıcından 24 ile 72 saat sonra randomize edilen 331 hastanın yer aldığı bir alt



Şekil 2 Reperfüzyon stratejileri. Kalın ok tercih edilen stratejiyi göstermektedir.

Tablo 5 Reperfüzyon tedavisi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
12 saatten kısa süredir göğüs ağrısı/göğüste rahatsızlık hissi öyküsü olan ve ısıracı ST-segment yükselmesi ya da yeni (olduğu tahmin edilen) sol dal bloğu bulunan bütün hastalara reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır	I	A
Halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıt bulunması durumunda, semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile reperfüzyon tedavisi üzerinde durulmalıdır	IIa	C
Semptom başlangıcının üzerinden >12 ile 24 saat geçtikten sonra karşılaşılan stabil hastalarda PKG ile reperfüzyon uygulanması düşünülebilir	IIb	B
İskemi bulguları olmayan stabil hastalarda tam olarak tıkalı bir enfarkt arterine semptom başlangıcının üzerinden 24 saatten daha uzun süre geçtikten sonra PKG uygulaması	III	B
Birincil PKG		
İTT'den sonra deneyimli bir ekip tarafından mümkün olduğunca çabuk uygulanması durumunda tercih edilen tedavidir	I	A
İTT'den balon anjiyoplastiye kadar geçen süre bütün olgularda 2 saatten az, büyük bir enfarkt ile erken (örn. <2 saat) başvuran kanama riski düşük hastalarda ise 90 dakikadan az olmalıdır	I	B
Şoktaki hastalarda ve fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonları bulunanlarda gecikme süresi ne olursa olsun PKG endikedir	I	B
Eşzamanlı antitrombosit tedavisi^c		
Aspirin	I	B
NSAİİ ve seçici COX-2 inhibitörleri	III	B
Klopidogrel yükleme dozu	I	C
GPİIb/IIIa antagonisti		
Absiksimab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
Eptifibatid	IIb	C
Antitrombin tedavi^c		
Heparin	I	C
Bivalirudin	IIa	B
Fondaparinuks	III	B
Yardımcı cihazlar		
Trombüs aspirasyonu	IIb	B
Kurtarıcı PKG		
Fibrinolitik başarısız olduğu büyük enfarkt bulunan hastalarda başlangıcı izleyen 12 saat içinde yapılırsa	IIa	A
Fibrinolitik tedavi^c		
Kontrendikasyon yoksa (bkz. Tablo 7) ve tavsiye edilen süre içinde birincil PKG yapılmıyorsa (bkz. yukarıya ve Şekil 2)	I	A
Fibrine özgü ilaç kullanılmalıdır	I	B
Fibrinolitik tedavi hastane öncesinde başlatılmalıdır	IIa	A
Eşzamanlı antitrombosit tedavisi^c		
Halen aspirin tedavisi uygulanmayan hastalarda oral (çözünür ya da çiğnenebilir/enterik kılıfsız) ya da i.v. aspirin dozu artı 75 yaş ve altındaki hastalarda klopidogrel oral yükleme dozu	I	B
75 yaşın üzerindeki hastalarda idame dozuyla başlayın	IIa	B
Eşzamanlı antitrombin tedavisi^c		
alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz ile:		
enoksaparin i.v. bolus, ardından 15 dakika sonra ilk subkütan doz; 75 yaşın üzerindeki hastalarda i.v. bolus uygulamayın ve tedaviye azaltılmış subkütan dozla başlayın	I	A
enoksaparin yoksa: vücut ağırlığına uyarlanmış bolus olarak i.v. heparin, ardından vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. infüzyonla devam edin, 3 saat sonra ilk aPTT kontrolü	I	A
streptokinaz ile:		
i.v. bolus olarak fondaparinuks, 24 saat sonra subkütan doz	IIa	B
ya da enoksaparin i.v. bolus, ardından 15 dakika sonra ilk subkütan doz; 75 yaşın üzerindeki hastalarda i.v. bolus uygulamayın ve tedaviye azaltılmış subkütan dozla başlayın	IIa	B
ya da vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. heparin, ardından vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. infüzyonla devam edin	IIa	C

^a Tavsiye sınıfı.^b Kanıt düzeyi.^c Dozlar için bkz. Tablo 8, 9 ve 10.

grup da bulunmaktadır.²⁵ Güncel verilerin sınırlı olması nedeniyle, bu konuda kesin bir tavsiye sunmak mümkün değildir (*Tablo 5*).

Şekil 2'de farklı reperfüzyon stratejileri görülmektedir. Bu şekilde görüldüğü gibi, reperfüzyon tedavisinin uygulanabileceği yer, hiç değilse teoride ilk tıbbi temasın gerçekleştiği mekandır (ambulans ya da hastane). Şemada farklı reperfüzyon stratejileri için (giderek artan) zaman sınırları da verilmiştir.

a. Perkütan koroner girişimler

STEMI'yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir: birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan 'kurtarıcı PKG'. Daha önce bütün PKG endikasyonlarını kapsayan ayrı bir ESC Kılavuzu yayımlanmıştır.²⁶

Birincil PKG ve gecikme süreleri

Birincil PKG daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir (*Tablo 5*). Deneyimli bir ekip-te yalnızca girişimci kardiyologlar değil, aynı zamanda deneyimli destekleyici personel de bulunmalıdır. Bu da, STEMI belirti ve bulgularıyla başvuran hastalarda rutin tedavi yaklaşımı olarak birincil PKG'nin, yalnızca yerleşik (haftada 7 gün 24 saat) kardiyoloji programı olan hastanelerde uygulanması gerektiği anlamına gelir. PKG uygulama sayısının yüksek olduğu merkezlerde birincil PKG uygulanan hastalar arasında mortalitenin daha düşük olduğu gözlemlenmektedir.^{27,28} Birincil PKG koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve fibrinolitik bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan birincil PKG'lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, deneyimli merkezlerde uygulanan birincil PKG ile damarların daha etkili bir biçimde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının daha düşük, rezidüel sol ventrikül (LV) işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir.²⁹ STEMI hastalarına rutin olarak koroner stent uygulanması hedef damarlarda revaskularizasyon gereksinimini azaltmaktadır, ancak birincil anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden enfarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır.^{30,31} Bunun yanında, STEMI hastalarının orta vadede izlendiği birkaç randomize klinik çalışmada ilaç salan stentlerle yeniden girişim riskinin çıplak metal stentlerden daha düşük olduğu, ancak stent trombozu riski, yineleyen miyokard enfarktüsü ve ölüm üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı gösterilmiştir.³²⁻³⁴ Koroner arter hastalığıyla ilişkili diğer klinik tablolarda olduğu gibi, STEMI hastalarında ilaç salan stentlerin etkinlik ve güvenliliğine ilişkin uzun dönemli verilere olan ihtiyaç sürmektedir.

Gerek randomize çalışmalarda, gerekse kayıtlarda birincil PKG'ye kadar geçen sürenin uzamasının daha olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu gözlemlenmektedir.^{35,36} Gecikme süresi birkaç şekilde tanımlanabilir: semptomların başlangıcından ilk tıbbi temasın (İTT) başlamasına kadar geçen süre, İTT'den kateter laboratuvarına varışa kadar geçen süre, İTT'den kateter yerleştirilmesine kadar geçen süre, İTT'den balon anjiyoplastiye kadar geçen süre. 'PKG ile ilişkili gecikme süresi' İTT ile balon anjiyoplasti arasında geçen süreden İTT ile fibrinolitik tedavi arasında geçen sürenin çıkarıl-

masıyla hesaplanan teorik değerdir (= 'kapı-balon' süresi eksi 'kapı-iğne' süresi). PKG ile ilişkili gecikme süresinin, PKG'nin fibrinolitik üstünlüğünü ne ölçüde ortadan kaldırdığı sorusu birçok analize ve tartışmaya konu olmuştur. Özgül olarak bu konuyu ele almak üzere tasarlanmış herhangi bir çalışma bulunmaması nedeniyle, bu *post hoc* analizlerin sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır. Randomize çalışma sonuçları temelinde PKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak³⁹ 60³⁷ dakika ile 110 dakika³⁸ arasında değiştiği hesaplanmıştır. Bu çalışmaların bir başka analizinde, PKG ile ilişkili gecikme süresinin 120 dakika olmasına kadar birincil PKG'nin fibrinolitik tedaviye üstünlük gösterdiği hesaplanmıştır.⁴⁰ NRM1 2-4 kayıtlarındaki 192 509 hastada,⁴¹ 114 dakikalık PKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve enfarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur: bu süre semptom başlangıcının üzerinden 2 saat geçmeden başvuran anterior enfarktüs 65 yaşın altındaki bir hastada 1 saatten daha kısayken, semptom başlangıcının üzerinden 2 saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir enfarktüs hastasında neredeyse 3 saattir. Bu bulguların, bir kaydın *post-hoc* analizinden derlenmiş olmasına ve bazen bildirilen gecikme sürelerinin yanlış olmasına rağmen, bu çalışma kısa sürede PKG yapılamayan hastalarda optimal reperfüzyon yaklaşımının seçiminde tek tip yaklaşımdan çok, kişiye özgü bir yaklaşımın daha uygun olabileceğini düşündürmektedir. Yukarıda sözü edilen çalışmalar ve kayıtlar göz önüne alındığında, bütün hastalarda birincil PKG'nin (balon anjiyoplasti) İTT'yi izleyen 2 saat içinde yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Erken başvuran ve büyük bir miyokard bölgesinin risk altında olduğu hastalarda gecikme süresi daha kısa olmalıdır. Özgül çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, bu hastalarda İTT'den sonra yalnızca 90 dakikalık bir maksimum gecikme süresi tavsiye etmek akla uygun olacaktır.

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda morbidite ve mortalite, fibrinolitik tedaviye uygun hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarda birincil PKG başarıyla gerçekleştirilebilir.⁴² Şoktaki hastalarda da tercih edilen tedavi birincil PKG'dir.⁴³ Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında, akut müdahale koşullarında yalnızca tablodan sorumlu lezyon dilate edilmelidir. Tablodan sorumlu olmayan lezyonların tam revaskularizasyonu, geriye kalan iskemi alanına göre daha sonraki bir girişimde gerçekleştirilebilir.

Kolaylaştırılmış PKG

Kolaylaştırılmış PKG, planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein (GP)IIb/IIIa inhibitörüyle birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına GPIIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir.^{16,12,44,45} Litik ilaçların temel alındığı tedavilerde PKG öncesinde sağlanan açıklık oranları daha yüksek olmakla birlikte, mortalite açısından yarar gösterilememiş ve kanama komplikasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. PKG öncesinde, absiksimab ile ya da tek başına bolus olarak yüksek doz tirofiban ile ulaşılan açıklık oranlarının plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda test edildiği şekliyle kolaylaştırılmış PKG tavsiye edilemez.

Kurtarıcı PKG

Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolitik invazif olmayan yöntemle saptanması halen zordur, ancak giderek artan bir şekilde gösterge olarak fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60–90 dakika sonra ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST-segmentteki gerilemenin %50'nin altında olması temel alınmaktadır. Kurtarıcı PKG'nin verimli sonuç verdiği ve görece güvenli olduğu gösterilmiştir. Dört yüz yirmi yedi hastanın katıldığı randomize bir çalışmada (REACT), başarısız fibrinolitik ardından kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağkalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ REACT çalışmasını da kapsayan yeni bir meta-analizde, koruyucu stratejiyle karşılaştırıldığında kurtarıcı PKG'nin kalp yetersizliği ve yeniden enfarktüs oluşum oranlarında anlamlı bir azalmayla ve bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma yönünde bir eğilimle bağlantılı olduğu, ancak bu yararlar için ödenen bedel olarak inme riskinde ve kanama komplikasyonlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir.⁴⁷ Klinik bulgular ve ST-segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz (<%50) olması temelinde fibrinolitik başarısız olduğu hastalarda, büyük enfarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa ve bu işlem kabul edilebilir bir gecikmeyle (semptomların başlamasını izleyen 12 saat içinde) yapılıyorsa, kurtarıcı PKG üzerinde durulmalıdır.

Yardımcı antitrombotik tedavi ve cihazlar (Tablo 6 ve 9)

Aspirin, NSAİİ, COX-2 inhibitörleri. STEMI olasılığı kabul edildikten sonra bütün hastalara elden geldiğince çabuk aspirin verilmelidir. Aspirin için pek az kontrendikasyon vardır, ancak aşırı duyarlılık öyküsü, aktif gastrointestinal kanama, pıhtılaşma bozuklukları öyküsü ya da şiddetli karaciğer hastalığı bulunan kişilere aspirin verilmemelidir. Astımlı hastalarda aspirin seyrek olarak bronkospazmı tetikleyebilir. Aspirine çığnenebilir tablet olarak 150–325 mg dozunda başlanmalıdır (etkisi geç başladığı için, enterik kaplı aspirin verilmemelidir). Oral yoldan alınması mümkün değilse, bir seçenek de 250–500 mg

Tablo 6 Reperfüzyon tedavisi uygulanmaksızın antitrombotik tedavi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzey ^b
Eşzamanlı antitrombotik tedavi^c		
Halen aspirin tedavisi uygulanmayan hastalarda oral (çözünür ya da çığnenebilir/enterik kaplı olmayan) ya da oral yoldan verilemiyorsa i.v. aspirin dozu	I	A
Oral klopidogrel yükleme dozu	I	B
Eşzamanlı antitrombin tedavisi		
İ.v. bolus olarak fondaparinux, 24 saat sonra subkütan doz	I	B
Fondaparinux yoksa: enoksaparin i.v. bolus, ardından 15 dakika sonra ilk subkütan doz; 75 yaşın üzerindeki hastalarda i.v. bolus uygulamayın ve tedaviye azaltılmış subkütan dozla başlayın veya	I	B
Vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. heparin, ardından vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. infüzyonla devam edin, 3 saat sonra ilk aPTT kontrolü	I	B

^a Tavsiye sınıfı.^b Kanıt düzeyi.^c Dozlar için bkz. Tablo 9 ve 10.**Tablo 7 Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları****Mutlak kontrendikasyonlar**

Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme
 Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme
 Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi
 Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/kafa travması (son 3 hafta içinde)
 Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama
 Bilinen kanama bozukluğu
 Aort diseksiyonu
 Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)

Göreceli kontrendikasyonlar

Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak
 Oral antikoagulan tedavisi
 Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum
 Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)
 İlerlemiş karaciğer hastalığı
 Enfektif endokardit
 Aktif peptik ülser
 Resüsitasyona yanıt alınmaması

dozunda aspirinin i.v. yoldan uygulanmasıdır, ancak bu stratejinin daha üstün olduğuna ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu aşamadan sonra ömür boyunca oral yoldan daha düşük günlük doz (75–160 mg) aspirin uygulanmaktadır.

STEMI hastalarında NSAİİ'ler (aspirin dışında) ve seçici siklooksijenaz (COX-2) inhibitörleri ile ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu, kardiyak rüptür ve diğer komplikasyon risklerinin arttığı gösterilmiştir: STEMI sırasında bu ilaçların kesilmesi gereklidir.^{48,49}

Klopidogrel. Birincil PKG tedavisi uygulanan STEMI hastalarında klopidogrel daha az araştırılmış olmakla birlikte, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak bu ilacın aspirinden daha yararlı olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt bulunmaktadır.^{50–52} Bu veriler temelinde, PKG uygulanmakta olan bütün STEMI hastalarına elden geldiğince çabuk klopidogrel uygulanmalıdır. İlaça yükleme dozu olarak en az 300 mg ile başlanır, ancak 600 mg'lık yükleme dozuyla trombosit kümeleşmesi daha hızlı ve daha güçlü inhibe edilmektedir.^{53,54} Bunun ardından günlük doz olarak 75 mg ile devam edilmelidir.

GPIIb/IIIa antagonistleri. Trombosit GPIIb/IIIa inhibitörleri trombosit kümeleşmesi sürecinin son adımını bloke etmektedir. STEMI hastalarında GPIIb/IIIa antagonistlerinin rolünün incelendiği çalışmaların çoğunda absiksimab üzerinde durulmuş, bu ailenin diğer iki üyesi olan tirofiban ve eptifibatid daha az araştırılmıştır. Birkaç randomize çalışmada bu hastalarda girişimle bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulamasına ek i.v. absiksimab uygulamasının yararı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların incelendiği sistematik bir derlemede absiksimab ile 30 günlük mortalitenin %32 azaldığı, buna karşılık kanamalı inme ve majör kanama riskinin yükselmediği gösterilmiştir.⁵⁵ Absiksimab enfarkt ile ilişkili damarların açıklığı üzerinde anlamlı bir etki yapmıştır ve planlanan bir PKG girişiminin öncesinde uygulanmasının katter laboratuvarında uygulanmasına üstün olmadığı belirlenmiştir.⁴⁴

Tablo 8 Fibrinolitik ilaç dozları

	Başlangıç tedavisi	Özgül kontrendikasyonlar
Streptokinaz (SK)	30–60 dakikada uygulanmak üzere i.v. 1.5 milyon ünite	Daha önce SK ya da anistreplaz uygulanmış olması
Alteplaz (t-PA)	i.v. bolus olarak 15 mg 30 dakikada uygulanmak üzere i.v. 0.75 mg/kg, ardından 60 dakikada uygulanmak üzere i.v. 0.5 mg/kg Toplam doz 100 mg'ı geçmemelidir	
Retep plaz (r-PA)	30 dakika arayla i.v. bolus olarak 10 U + 10 U	
Tenekteplaz (TNK-tPA)	Tek i.v. bolus olarak <60 kg ise 30 mg 60 ile <70 kg ise 35 mg 70 ile <80 kg ise 40 mg 80 ile <90 kg ise 45 mg ≥90 kg ise 50 mg	

Tablo 9 Eşzamanlı antitrombosit tedavi dozları

Birincil PKG uygulamasında	
Aspirin	Oral yoldan 150–325 mg ya da oral uygulama mümkün değilse, i.v. 250–500 mg
Klopidogrel	Oral yükleme dozu olarak en az 300 mg, tercihen 600 mg
GPIIb/IIIa inhibitörleri	Absiksimab: i.v. bolus olarak 0.25 mg/kg, ardından dakikada 0.125 µg/kg infüzyon (12 saat boyunca maksimum 10 µg/dakika)
Fibrinolitik tedavi uygulamasında	
Aspirin	Oral yoldan 150–325 mg ya da oral uygulama mümkün değilse, i.v. 250 mg
Klopidogrel	Yükleme dozu olarak 75 yaşa kadar 300 mg, 75 yaşın üzerinde 75 mg
Reperfüzyon tedavisi uygulanmaması durumunda	
Aspirin	Oral yoldan 150–325 mg
Klopidogrel	Oral yoldan 75 mg

Absiksimab i.v. yoldan bolus olarak 0.25 mg/kg, ardından da infüzyonla dakikada 0.125 µg/kg dozunda uygulanmaktadır (12 saat boyunca dakikada maksimum 10 µg/dakika). Bununla birlikte, PKG öncesinde optimal klopidogrel tedavisi uygulanan STEMI hastalarında absiksimab ile ek yarar sağlanıp sağlanmadığı henüz bilinmemektedir. On-TIME 2 çalışmasında (n=984) hastane öncesinde aspirin, klopidogrel (600 mg) ve heparin ile birlikte bolus yoluyla yüksek doz tirofiban başlatılmasıyla ST-segment yükselmesinde plaseboya göre daha fazla gerileme olmuştur, ancak buna enfarkt damarının daha fazla açık olması ya da anlamlı düzeyde net klinik yarar eşlik etmemiştir.⁴⁵

Heparin. Heparin PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. STEMI hastalarında PKG sırasında heparin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamasının nedeni, bu işlem sırasında antikoagülasyon tedavisinin zorunlu olduğuna inanılmasıdır. Heparin i.v. bolus olarak başlatılmakta ve alışılmış başlangıç dozu olan 100 U/kg vücut ağırlığı uygulanmaktadır (GPIIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 60 U/kg). Bu girişimin aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kılavuzluğunda uygulanması tavsiye edilmektedir: uygulanan heparin dozu ACT değerinin 250–350 saniye (GPIIb/IIIa anta-

gonistleri kullanılıyorsa 200–250 saniye) düzeyinde tutulmasını sağlamalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) birincil PKG uygulanan az sayıda STEMI hastasında incelenmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda heparin yerine DMAH kullanmayı destekleyen kanıt azdır.

Bivalirudin. Doğrudan trombini inhibe eden bivalirudin, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak incelenmiştir. HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction, Akut Miyokard enfarktüsünde Revaskülarizasyon ve Stent Sonlanımlarını Uyumlaştırma) çalışmasında, PKG uygulanan 3602 hasta körleştirme uygulanmaksızın rastgele yöntemle geçici GPIIb/IIIa inhibitörü ile birlikte bivalirudin ya da heparin (ya da enoksaparin) artı bir GPIIb/IIIa inhibitörü uygulanan gruplara ayrılmıştır.⁵⁶ Birincil son nokta olan 30 günlük bileşik majör istenmeyen kardiyak olay ya da majör kanama insidansı bivalirudin ile anlamlı ölçüde azalmış, bu azalma majör kanama riskinde %40 azalma sayesinde gerçekleşmiştir (P <0.001). Otuz günlük bütün nedenlere bağlı mortalite %1 düşük bulunmuştur (P <0.0047), ancak akut stent trombozu daha sık gerçekleşmiştir (P <0.001). Bivalirudin i.v. bolus olarak 0.75 mg/kg dozunda başlatılmakta, ardından saatte 1.75 mg/kg infüzyonla devam ettirilmektedir; ACT'ye göre doz ayarı yapılmamakta ve girişim tamamlandığında genellikle tedavi sona erdirilmektedir.

Fondaparinuxs. Bir faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuxs, fibrinolitik ilaç tedavisi ya da PKG uygulanan ya da reperfüzyon tedavisi uygulanmayan 12 092 STEMI hastasında heparin ya da plasebo ile karşılaştırılmıştır.⁵⁷ PKG alt grubunda, 30. günde fondaparinuxsun ölüm ya da enfarktüs yinelenmesi insidansında %1'lik anlamlı olmayan bir artışla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında bu bulgular birincil PKG uygulanan hastalarda tek antikoagülan olarak fondaparinuxs kullanılmasını desteklememektedir.

Yardımcı cihazlar. Birçok randomize çalışmada distal embolizasyonun önlenmesine yönelik yardımcı cihazlar araştırılmıştır. Bu çalışmalar kapsayan meta-analizlerin sonuçları heterojendir ve anjiyografik distal embolizasyon oranının düşük olmasına karşın, genelde klinik yarar gösterilememektedir.⁵⁸ Yeni bir randomize çalışmada, 1071 hastada konvansiyonel PKG ile karşılaştırıldığında PKG öncesinde

Tablo 10 Eşzamanlı antitrombin tedavisi dozları**Birincil PKG uygulamasında**

Heparin	Alışılmış başlangıç dozu olan i.v. bolus olarak 100 U/kg-vücut ağırlığı (GPIIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa, 60 U/kg). Uygulama aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kılavuzluğunda gerçekleştiriliyorsa, heparin idame dozu ACT değeri 250–350 saniye (GPIIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa, 200–250 saniye) olacak şekilde sürdürülür. İşlemin sonunda infüzyon durdurulmalıdır.
Bivalirudin	i.v. bolus olarak 0.75 mg/kg, ardından infüzyonla saatte 1.75 mg/kg; ACT'ye göre doz ayarlaması gerekmez ve uygulama işlem sonunda durdurulur.

Fibrinolitik tedavi uygulamasında

Enoksaparin	75 yaşın altındaki ve kreatinin düzeyleri ≤ 2.5 mg/mL ya da 221 $\mu\text{mol/L}$ (erkek) veya ≤ 2 mg/mL ya da 177 $\mu\text{mol/L}$ (kadın) olan hastalarda: i.v. bolus olarak 30 mg, ardından 15 dakika sonra başlanmak koşuluyla taburcu olana kadar maksimum 8 gün boyunca subkütan yoldan 12 saatte bir 1 mg/kg. İlk subkütan dozda 100 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır. 75 yaşın üzerindeki hastalarda: i.v. bolus uygulanmaz; subkütan doz olarak 0.75 mg/kg ile başlanır ve ilk 2 subkütan dozda maksimum 75 mg uygulanır. Yaştan bağımsız olarak kreatinin klirens değeri < 30 mL/dakika olan hastalarda subkütan dozlar 24 saatte bir tekrarlanır
Heparin	Maksimum 4000 U olmak koşuluyla i.v. bolus olarak 60 U/kg, ardından saatte maksimum 1000 U olmak koşuluyla 24–48 saat boyunca i.v. infüzyon olarak 12 U/kg. Hedef aPTT değeri: 50–70 saniye; 3., 6., 12. ve 24. saatlerde kontrol edilmelidir
Fondaparinux	2.5 mg i.v. bolus, ardından kreatinin ≤ 3 mg/mL ya da 265 $\mu\text{mol/L}$ ise 8 gün boyunca ya da hastaneden taburcu edilene kadar günde bir kez subkütan yoldan 2.5 mg

Reperfüzyon tedavisi uygulanmaması durumunda

Fondaparinux	Fibrinolitik tedaviyle aynı doz
Enoksaparin	Fibrinolitik tedaviyle aynı doz
Heparin	Fibrinolitik tedaviyle aynı doz

trombüs aspirasyonunun doku reperfüzyonunun [miyokardiyal boyanma gradlarının (MBG)] düzelmesiyle ve 1. yılda sağkalımda yükselmeye bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^{59,60} Ayrıca bkz. bölüm D.1.d. ve Tablo 13.

b. Fibrinolitik tedavi*Yarara ilişkin kanıtlar*

Fibrinolitik tedavinin yararı çok iyi bilinmektedir:⁶¹ tedavi edilen her 1000 hastayla yaklaşık 30 erken ölüm önlenmekte ve semptom başlangıcını izleyen ilk 7 ve 12 saatte GPIIb/IIIa antagonistleri ile tedavi edilen her 1000 hastada 20 ölüm önlenmektedir. Genelde en büyük mutlak yarar en yüksek risk altındaki hastalarda sağlanmaktadır, ancak yarar orantısal olarak benzer olabilir. Semptom başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI ya da dal bloğu ile başvuran 75 yaş ve üzerindeki 3300 hastayı kapsayan bir alt grupta fibrinolitik tedavi ile mortalitede anlamlı düşüş sağlanmıştır.⁶²

Tedaviye kadar geçen süre

Altı binin üzerinde hastanın hastane öncesi ya da hastanede fibrinolitik uygulanan gruplara randomize edildiği çalışmaların analizinde hastane öncesi tedaviyle erken mortalitede anlamlı (%17) bir azalma olduğu gösterilmiştir.⁶³ Yirmi iki çalışmanın incelendiği bir meta-analizde,⁶⁴ ilk 2 saatte tedavi edilen hastalarda sağlanan mortalite azalmasının, daha sonra tedavi uygulanan hastalardan çok daha önemli boyutlarda olduğu görülmüştür. Bu veriler, bu reperfüzyon stratejisinin endike olması durumunda fibrinolitik tedavinin hastane öncesinde başlatılmasını desteklemektedir. Çeşitli randomize çalışmaların incelendiği daha yeni bazı *post hoc* analizlerle ve kayıtlardan sağlanan verilerle hastane öncesi fibrinolitik klinik yararı doğrulanmıştır.^{16,65–67} Girişim gereken kişilere erken anjiyografi ve PKG uygulanması koşuluyla, bu çalışmaların çoğunda bildirilen sonlanım verileri birincil PKG'ye benzer düzeydedir. Bununla birlikte, erken başvuran hastalarda hastane

öncesi fibrinolitikle sağlanan klinik sonlanımın birincil PKG'ye benzer ya da daha iyi olup olmadığını değerlendiren, yeterli sayıda hastanın bulunduğu ileriye dönük randomize çalışmalar yapılmamıştır.

Fibrinolitik tehlikeleri

Fibrinolitik tedavi inme sıklığında küçük olmakla birlikte anlamlı bir artışla bağlantılıdır⁶¹ ve bu tehlike özellikle tedaviyi izleyen ilk gün için geçerlidir. Erken inmeler genellikle serebral kanamaya bağlıdır; geç inmeler ise daha çok tromboz ya da emboliyle bağlantılıdır. İnttrakraniyal kanama açısından ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, cinsiyetin kadın olması, serebrovasküler hastalık öyküsü ve hastaneye yatışta sistolik ve diyastolik hipertansiyon anlamlı tahmin göstergeleridir.⁶⁸ Son çalışmalarda, incelenen topluluğun toplam %0.9–1.0'ında inttrakraniyal kanama gerçekleşmiştir.^{69,70} Tedavi edilen hastaların %4–13'ünde serebral olmayan majör kanamalar (kan transfüzyonu gerektiren ya da yaşamı tehdit edici nitelikte kanama komplikasyonları) gelişebilmektedir.^{69,71} En yaygın kanama nedenleri girişimle ilişkilidir. Serebral olmayan kanamalar için bağımsız tahmin göstergeleri ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, cinsiyetin kadın olmasıdır ve bunlar PKG uygulanmayan hastaları da kapsamaktadır.

Streptokinaz tedavisi hipotansiyonla bağlantılı olabilir, ancak şiddetli alerjik reaksiyonlar seyrekler. Rutin hidrokortizon uygulaması endike değildir. Hipotansiyon gelişmesi durumunda infüzyonun geçici olarak durdurulması, hastanın sırt üstü yatırılması ve ayakların yükseltilmesi yoluyla bu giderilebilir. Zaman zaman atropin uygulanması ya da intravasküler hacmin genişletilmesi gerekli olabilir. *Streptokinaz aktivitesini önleyen antikorlar ve alerjik reaksiyon riski nedeniyle, asla yeniden uygulanmamalıdır.*

Fibrinolitik ilaçların karşılaştırılması

GUSTO Çalışmasında⁷² streptokinaz ile karşılaştırıldığında, hızlandırılmış infüzyon olarak fibrine özgü bir ilaç olan t-PA'nın (tissue plas-

minogen activator, doku plazminojen aktivatörü; alteplaz) ve aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değerine göre dozu ayarlanan i.v. heparinin eşzamanlı uygulandığı her 1000 hastada 10 ölüm azalmış, ancak bu yaklaşımın bedeli 3 yeni inme olmuştur. Ancak, t-PA tedavisinin net klinik yararı (nörolojik defisit olmaksızın sağkalm) değerlendirilirken, bu ek inme olgularından yalnızca birinin hayatta kaldığı, onda da rezidüel nörolojik defisit olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmalarda birden çok t-PA varyantı incelenmiştir. Çift bolus olarak uygulanan r-PA (reteplaz), uygulama kolaylığı dışında herhangi bir açıdan hızlandırılmış t-PA'ya üstün değildir.⁷⁰ Tek bolus olarak vücut ağırlığına uyarlanarak uygulanan TNK-tPA (tenekteplaz) 30 günlük mortalite açısından hızlandırılmış t-PA tedavisine eşdeğer niteliktedir ve serebral olmayan kanama riskinin anlamlı ölçüde düşük olmasıyla ve kan transfüzyonu gereksiniminin azalmasıyla bağlantılıdır.⁶⁹ Bolus fibrinolitik tedavinin hastane öncesi koşullarda uygulanması daha kolaydır.

Klinik yorumlar

Uygun olanaklar ve yerinde yapılan EKG'yi analiz etme ya da kaydın anında hastanede değerlendirilmesini sağlama olanaklarına sahip eğitilmiş tıbbi ya da paramedikal personel mevcutsa, fibrinolitik tedavinin en uygun reperfüzyon stratejisi olması koşuluyla hastane öncesi fibrinolitik tavsiye edilen bir yaklaşımdır. Hedef, ambulansın gelişini izleyen 30 dakika içinde fibrinolitik tedaviyi başlatmaktır (Tablo 5). Hastaneye gelen hastalarda, ilk 30 dakika içinde (kapı-igne süresi) fibrinolitik uygulanması gerçekçi bir hedef olacaktır.

Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları (Tablo 7)

Tablo 7'de mutlak ve görece fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları gösterilmiştir. Resüsitasyonun başarılı olduğu hastalarda diyabet (özellikle de diyabetik retinopati) fibrinolitik tedavi için kontrendikasyon oluşturmaz. Resüsitasyona yanıt vermeyen hastalara fibrinolitik tedavi uygulanmamalıdır.⁷³

Fibrinolitik tedavinin yenilenmesi

İsrarcı tıkanma, yeniden tıkanma ya da yeniden ST-segment yükselmeli enfarktüs kanıtları varlığında, hasta derhal PKG olanakları bulunan bir hastaneye sevk edilmelidir. Kurtarıcı PKG olanağı yoksa,

enfarktın büyük olduğu ve kanama riskinin yüksek olmadığı hastalarda ikinci kez immünojen olmayan bir fibrinolitik ilaç uygulanması düşünülebilir,⁷⁴ ancak REACT çalışmasında fibrinolitik tedavinin yenilenmesinin koruyucu tedaviye üstün olmadığı gösterilmiştir.⁴⁶

Fibrinolitik rejimler (Tablo 8, 9 ve 10)

Fibrinolitik tedaviden sonra anjiyografi (Tablo 11)

Fibrinolizin başarılı sonuç verme işaretleri mevcutsa (60.–90. dakikalar arasında ST-segment yükselmesinde %50'nin üzerinde gerileme olması, tipik reperfüzyon aritmisi, göğüs ağrısının kaybolması) ve kontrendikasyon yoksa anjiyografi tavsiye edilmektedir. CARESS çalışmasında, daha koruyucu bir stratejiyle hastaların yalnızca fibrinolizin başarılı olmaması durumunda anjiyografiye gönderilmesinin, bütün hastalara anjiyografi ve (endikasyon varsa) PKG uygulanmasına göre daha olumsuz klinik sonuçlarla bağlantılı olduğu belirlenmiştir.⁷⁵ Hem fibrinolizi izleyen protrombotik dönemde erken bir PKG uygulamasından kaçınmak, hem de yeniden tıkanma riskini en aza indirmek için başarılı bir fibrinolitik ardından 3–24 saatlik bir pencere dönemi tavsiye edilmektedir.^{16,76–78}

Yardımcı antikoagülan ve antitrombosit tedavi (Tablo 5, 9 ve 10)

ISIS-2 çalışmasında aspirinin etkili olduğunu gösteren ikna edici kanıtlar elde edilmiş,⁷⁹ aspirin ve streptokinazın aditif yarar sağladığı gösterilmiştir. İlk doz olarak çiğneyerek 150–325 mg alınmalı (etkisi geç başladığı için enterik kaplı aspirin kullanılmamalıdır), daha sonra da oral yoldan daha düşük bir dozla (75–100 mg) günlük uygulamaya geçilmelidir. Oral yoldan verilmesi mümkün değilse, aspirin i.v. yoldan da verilebilir (250–500 mg). CLARITY çalışmasında, standart fibrinolitik tedavi rejimi uygulanan 75 yaş ve altındaki hastalar aspirin tedavisi yanında, anjiyografi günü de dahil olmak üzere maksimum 8 gün boyunca (ortalama 3 gün) klopidogrel (300 mg yükleme dozu, ardından günde 75 mg) ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Klopidogrel tedavisi kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, yineleyen miyokard enfarktüsü ya da yineleyen iskemi, bileşik son noktasına ulaşma olasılığını otuzuncu güne kadar düşürerek, acil revaskülarizasyon gereksiniminin %20 azalmasını sağlamıştır. Her iki grupta da majör kanama ve intrakraniyal kanama oranları birbirine benzemektedir.⁵² COMMIT çalışmasında,⁸⁰ miyokard enfarktüsü kuşkusu olan (%93'ü STEMI) her yaşta (ancak 75 yaş üzeri hasta sayısı 1000'in altında) 45 852 Çinli hasta aspirin yanında klopidogrel 75 mg (yükleme dozu yok) ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiştir. Klopidogrel grubunda ölüm, miyokard enfarktüsü ya da inme bileşik son noktasına ulaşma olasılığı anlamlı ölçüde düşmüş ve yaklaşık 2 hafta tedavi edilen her 1000 hastada 9 olay eksilmiştir. Bu da, akut evrede rutin klopidogrel kullanılmasını destekleyen güçlü bir olgudur.

Geniş kapsamlı iki randomize çalışmada yarım doz fibrinolitik tedavi ve tam doz absiksimab kombinasyonu ile mortalitede azalma sağlanamamış, ancak tam doz litik tedavi ile karşılaştırıldığında bu yaklaşımın, özellikle yaşlı hastalarda kanama komplikasyonu riskinde artışla bağlantılı olduğu görülmüştür.^{81,82}

Heparin fibrinolitik öncesinde ve sonrasında, özellikle alteplaz ile birlikte yaygın biçimde kullanılmıştır. Heparin pıhtı erimesini hemen artırmamaktadır, ancak fibrinolitik alteplaz uygulanan hastalarda beraberinde i.v. heparin ile tedaviyi izleyen saatlerde ya da günlerde daha iyi koroner açıklık sağlandığını düşündüren bulgular vardır.⁸³ Subkütan ya da i.v. heparin ve streptokinaz tedavisi uygulanan hastalarda damar açıklığı açısından belirgin bir yarar sağlanamamıştır.⁸⁴ Anjiyogra-

Tablo 11 Fibrinolitik tedaviden sonra ve reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastalarda hastanede yatış sırasında anjiyografi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzey ^b
Fibrinolizin başarısız olduğunu gösteren kanıt bulunması ya da başarının kesin olmaması durumunda: derhal	Ila	B
Yineleyen iskemi, ilk fibrinolitik ardından yeniden tıkanma: derhal	I	B
Fibrinolizin başarılı olduğunu gösteren kanıt bulunması durumunda: fibrinolitik tedavi başlangıcını izleyen 3–24 saat içinde	Ila	A
Reperfüzyon tedavisi uygulanmayan stabil olmayan hastalarda: derhal	I	C
Reperfüzyon tedavisi uygulanmayan stabil hastalarda: taburcu edilmeden önce	Ilb	C

^a Tavsiye sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

fik açıdan başarılı olduğu kanıtlanmış koroner fibrinolitik ardından taburcu edilene kadar i.v. heparin uygulamasının yeniden tıkanmayı önlediği gösterilememiştir.⁸⁵ Fibrinolitik tedavi ardından uygulanan heparin infüzyonu 24–48 saat sonra kesilebilir. Öte yandan, i.v. heparin tedavisinin yakından izlenmesi zorunludur; aPTT değerlerinin 70'in üzerine çıkması mortalite, kanama ve yeniden enfarktüs oluşumu olasılığının artmasıyla bağlantılıdır.⁸⁶ Vücut ağırlığına uyarlanmış tam doz heparin ile serebral olmayan kanama komplikasyonu riskini azaltmak mümkün olabilir.⁸²

ASSENT-3 çalışmasında (n=6095), tenekteplaz ile birlikte maksimum 7 gün boyunca standart DMAH enoksaparin dozu uygulanan hastalarda⁸² hastanede yeniden enfarktüs oluşumu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha düşük olmuştur. Bununla birlikte, ASSENT-3 PLUS çalışmasında (n=1639),⁸⁷ hastane öncesinde aynı dozda enoksaparin uygulanması yaşlı hastalarda intrakraniyal kanama oranının anlamlı ölçüde artmasına yol açmıştır. Geniş kapsamlı ExTRACT çalışmasında (n=20 506), 75 yaşın üzerindeki ve böbrek işlev bozukluğu olan (tahmini kreatinin klirens <30 mL/dakika) hastalara daha düşük doz enoksaparin uygulanmıştır. Vücut ağırlığına uyarlanmış heparin ile karşılaştırıldığında, enoksaparin tedavisi 30. güne kadar ölüm ve yeniden enfarktüs oluşumu riskinde anlamlı bir azalmayla bağlantılıdır, ancak bunun bedeli olarak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artış görülmektedir. Net klinik yarar (ölüm, ölümcül olmayan enfarktüs ya da intrakraniyal kanaması olmaması) açısından değerlendirildiğinde, enoksaparinin üstün olduğu görülmektedir. Bu yarar, kullanılan fibrinolitik ilaç tipinden ve hastanın yaşından bağımsızdır.^{88,89}

Geniş kapsamlı OASIS-6 çalışmasında fibrinolitik tedavi uygulanmış 5436 hastada, sentetik bir indirekt anti-Xa ilaç olan düşük doz fondaparinuxun ölüm ve yeniden enfarktüs oluşumunu önleme açısından plasebo ya da heparine üstün olduğu belirlenmiştir.⁵⁷ Ancak eşzamanlı heparin uygulaması endikasyonu olduğu kanısına varılan 1021 hastayı kapsayan bir alt grupta, ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu ya da majör kanama komplikasyonlarını önlemede fondaparinux heparine üstün değildir.⁹⁰

Streptokinaz ile yürütülen geniş kapsamlı bir çalışmada,⁹¹ heparin ile karşılaştırıldığında 48 saat boyunca direkt bir antitrombin olan bivalirudin uygulamasının 30. günde mortalite azalması sağlamadığı, ancak yeniden enfarktüs oluşumu olasılığını anlamlı ölçüde düşürdüğü görülmüştür, ancak bunun bedeli olarak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı düzeye ulaşmayan bir artış görülmüştür. Bivalirudin fibrine özgü ilaçlarla birlikte araştırılmamıştır. Direkt trombin inhibitörlerinin fibrinolyze yardımcı tedavi olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir.

c. Reperfüzyon tedavisi uygulanmaksızın antitrombotik tedavi

Semptom başlangıcını izleyen 12 saat içinde başvuran ve reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastalarda ve 12. saatten sonra başvuran hastalarda elden geldiğince çabuk aspirin, klopidogrel⁸⁰ ve bir antitrombin ilaç (heparin, enoksaparin ya da fondaparinux) uygulanmalıdır (Tablo 8).^{92–94} OASIS-6 çalışmasında, 1641 hastadan oluşan bir alt grupta fondaparinuxun heparine üstün olduğu ve bu endikasyonda tercih edilen antitrombin olabileceği bildirilmiştir.⁹⁵ Fondaparinux uygulanan bir hastaya koroner anjiyografi/PKG yapılması gerekiyorsa, kateter trombozunu önlemek için i.v. bolus olarak 5000 U heparin tavsiye edilmektedir.

Tavsiye edilen dozlar Tablo 9 ve 10'da görülmektedir.

Başarılı fibrinolitikten sonra olduğu gibi, reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastaların çoğunda, herhangi bir kontrendikasyon yoksa hastaneden taburcu edilmeden önce anjiyografi yapılması tavsiye edilmektedir (Tablo 11).

d. Mikrovasküler tıkanmanın ve reperfüzyon hasarının önlenmesi ve tedavisi

STEMI hastalarında 'no-reflow' (akışsızlık) fenomeni, epikardiyal enfarkt ile ilişkili arterin başarıyla açılmasından sonra yeterli miyokardiyal reperfüzyon sağlanamamasıyla ayırt edilir.

Kullanılan tekniğe bağlı olarak, STEMI nedeniyle reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların %10–40'ında 'no-reflow' kanıtları saptanabilir.^{96–99}

Tablo 12 Koroner kan akışı ve miyokarda boyanma (blush) derecelendirmesi

TIMI 0	Tıkanma noktasından itibaren antegrad kan akışı hiç yok.
TIMI 1	Kontrast madde tıkanma alanının ötesine geçiyor, ancak burada "asılı kalarak" görüntü çekimi boyunca tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tam olarak dolduramıyor.
TIMI 2	Kontrast madde tıkanma noktasından geçiyor ve tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tamamen dolduruyor. Ancak, tıkanmanın distalindeki damar yatağında kontrast maddenin doluş ya da yıkanma hızı (ya da her ikisi), daha önce tıkanmış bir damardan beslenmeyen benzeri alanlardaki (örn. tıkanmanın karşısındaki koroner arterden beslenen bölgedeki ya da tıkanmanın proksimalindeki koroner arter yatağındaki) kontrast madde giriş ya da çıkışından fark edilecek kadar yavaş.
TIMI 3	Tıkanmanın distalindeki damar yatağına antegrad kan akışı, tıkanmanın proksimalindeki antegrad kan akışı kadar hızlı ve kontrast maddenin tıkanmayla ilgili damar yataklarından çekilme hızı aynı damarla beslenen ancak tıkanmadan etkilenmeyen ya da karşı arterle beslenen alanlardaki kadar hızlı.
MBG 0	Miyokard boyanmıyor ya da (boyanın ekstravasküler boşluğa sızmasına bağlı) boya lekesi yok
MBG 1	Miyokarda minimal düzeyde boyanma var
MBG 2	Orta derecede miyokardiyal boyanma var, ancak enfarktla ilişkisi olmayan kontralateral ya da ipsilateral bir arterin anjiyografisinde gözlemlenenden daha az
MBG 3	Miyokard, enfarktla ilişkisi olmayan kontralateral ya da ipsilateral bir arterin anjiyografisinde gözlemlenene benzer düzeyde, normal boyanıyor

TIMI grubunun enfarktla ilişkili damardaki akış gradları temel alınmıştır.¹⁰⁶

Miyokardiyal boyanma gradı (MBG), yeterince uzun süre X ışını uygulamasıyla elde edilen, sanjyede 25 karelik görüntüde miyokardiyal doku düzeyindeki perfüzyonun boyanma (blush) ya da 'buzlu cam' görünümünü almasını temel alan densitometrik, yarı kantitatif bir parametredir. MBG ölçümü TIMI 3 kan akışı olan hastalarda yapılmaktadır ve işlevsel olarak korunmuş mikrovasküler yatağın verilen kontrast maddenin arteriyel koroner dolaşımdan kolayca venöz koroner dolaşıma geçmesine izin vereceği ve bunun miyokard düzeyinde belirgin bir boyanma ile kendini belli edeceği ilkesini temel alır.¹⁰⁷

Tablo 13 Akışsızlığın (no-reflow) önlenmesine ve tedavisine yönelik tavsiyeler

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Önleme		
Trombüs aspirasyonu	IIa	B
Absiksimab, bolus olarak 0.25 mg/kg ve 12–24 saat boyunca infüzyon olarak 0.125 µg/kg/dak	IIa	B
Tedavi		
Adenozin: PKG sırasında ve sonrasında üç saatte i.v. yoldan 70 µg/kg/dak.	IIb	B
Adenozin: PKG sırasında intrakoroner bolus olarak 30–60 µg	IIb	C
Verapamil: PKG sırasında intrakoroner bolus olarak 0.5–1 mg	IIb	C

^a Tavsiye sınıfı.^b Kanıt düzeyi.

‘No-reflow’ trombotik ya da ateromatöz (lipidden zengin) debris ile aşağı doğru mikrovasküler embolizasyon, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler hasar, endotel işlev bozukluğu, enflamasyon ve miyokardiyal ödem sonucunda oluşabilir.^{100,101}

‘No-reflow’ uzun süreli miyokard iskemisine neden olarak, ciddi aritmilere ve kritik düzeyde hemodinamik bozulmaya yol açabilir ve klinik komplikasyon riskinde anlamlı artışla bağlantılıdır.^{97,102} ‘No-reflow’ fenomeninin giderilmesiyle bölgesel kontraktıl işlevde anlamlı düzleme sağlanamasa bile, bunun LV’deki yeniden biçimlenme üzerindeki etkisi olumludur.¹⁰³

PKG’den sonra ‘no-reflow’ fenomeninin saptanmasına olanak veren tanısal teknikler arasında, anjiyografi¹⁰⁴ ile enfarktüsle ilişkili koroner damardaki akış ve ‘miyokardiyal boyanma’ derecelerinin saptanması (bkz. *Tablo 12*) ve Doppler akım teli¹⁰⁵ ile koroner akış hızı ölçümü (diyastolik akış hızının hızla azalması) bulunmaktadır. Bu alanda kullanılmış invazif olmayan teknikler arasında ise ST-segment yükselmesindeki gerileme analizi, kontrastlı ekokardiyografi, tek foton emisyonu tomografisi, pozitron emisyonu tomografisi (PET) ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sayılabilir. ‘No-reflow’ tanısı genellikle girişim sonrasında TIMI (thrombolysis in myocardial infarction, miyokard enfarktüsünde tromboliz) akışının 3’ün altında olması durumunda ya da TIMI akışının 3 olmasına karşın MBG değerinin 0 ya da 1 olması durumunda ya da girişimi izleyen 4 saat içinde ST yükselmesindeki gerilemenin %70’den az olması durumunda konulur.¹⁰²

Birincil PKG sırasında ya da sonrasında intrakoroner olarak adenozin, verapamil, nikorandil, papaverin ve nitroprusid gibi vazodilatatörlerin uygulanması durumunda enfarkt ile ilişkili koroner arterdeki kan akışının ve miyokard perfüzyonunun düzeldiği ve/veya enfarktün küçüldüğü gösterilmiştir, ancak somut klinik sonuçların analizi edildiği geniş kapsamlı ileriye dönük randomize çalışmalar bulunmamaktadır.^{104,108} Yüksek dozda i.v. adenozin infüzyonu da enfarktün küçülmesiyle bağlantılıdır, ancak klinik sonuçlarında anlamlı düzleme sağlanamamıştır (*Tablo 13*).¹⁰⁹

GPIIb/IIIa reseptör antagonisti absiksimab ile doku perfüzyonunda düzleme olduğu belirlenmiştir^{110,111} ve birincil PKG ile eşzamanlı antitrombotik tedavi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm D.1.a.). Kılavuzun D.1.d bölümünde distal embolizasyonu önlemede kullanılan yardımcı cihazlar tartışılmaktadır.

Tablo 14 Hemodinamik durumlar

Normal	Kan basıncı, kalp hızı ve solunum hızı normal, periferik dolaşım iyi
Hiperdinamik durum	Taşikardi, kalp sesleri güçlü, periferik dolaşım iyi
Hipotansiyon	
Bradikardi	‘Sıcak hipotansiyon’, bradikardi, venöz dilatasyon, jüğüler venöz basınç normal, doku perfüzyonunda azalma. Genellikle inferiyor enfarktüste görülür, ancak opiatlarla da tetiklenebilir. Atropin tedavisi ya da pacing’e yanıt verir
Sağ ventrikül enfarktüsü	Jüğüler venöz basınç yüksek, doku perfüzyonu zayıf ya da şok, bradikardi, hipotansiyon
Hipovolemi	Venöz konstriksiyon, jüğüler venöz basınç düşük, doku perfüzyonu zayıf. Sıvı tedavisine yanıt verir
Pompalama yetersizliği	
Pulmoner konjesyon	Taşikardi, taşipne, bazal raller
Pulmoner ödem	Taşikardi, taşipne, akciğer alanlarının %50’den fazlasında raller
Kardiyojenik şok	Perfüzyon yetersizliğini gösteren klinik bulgular (oligüri, bilinç azalması), hipotansiyon, dar nabız basıncı, taşikardi, pulmoner ödem

e. Koroner baypas cerrahisi

Akut evrede koroner arter baypas greftleme (KABG) cerrahisi gerekli olan hasta sayısı sınırlıdır, ancak başarısız PKG, PKG ile giderilemeyecek nitelikte koroner tıkanma, PKG’den sonra tedaviye dirençli semptomlar ya da kardiyojenik şok bulunan hastalarda ya da ventrikül rüptürü, akut mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlar gelişmesi durumunda KABG uygulanması gerekli olabilir.^{112,113}

Acil olarak sorumlu lezyona stent uygulanması gereken, ancak yakın gelecekte başka cerrahi revaskülarizasyon girişimleri gerekebileceği tahmin edilen STEMI hastalarında, akut perioperatif stent trombozu sorunundan kaçınmak için ilaç salan stentler yerine çıplak metal stentlerin kullanılması tavsiye edilmektedir. Örneğin çoklu damar hastalığı gibi nedenlerle KABG endikasyonu olan enfarktüste, ilişkili lezyonun PKG ile tedavi edilmesi, KABG girişiminin ise daha sonra, hastanın durumu stabilizeince yapılması tavsiye edilmektedir.

2. Pompalama yetersizliği ve şok

a. Klinik özellikler

Kalp yetersizliği genellikle miyokard hasarına bağlıdır, ancak aritmi sonucunda ya da mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlara bağlı olarak da gelişebilir. STEMI’nin akut evresinde kalp yetersizliği gelişmesi, kısa ve uzun dönemde kötü prognozla bağlantılıdır.¹¹⁴ Klinik özellikler nefes darlığı, sinüs taşikardisi, üçüncü kalp sesi ve genellikle akciğer tabanlarında saptanan, ancak her iki akciğerin bütün alanlarında da işitilebilen rallerdir. Kalp yetersizliğinin derecesi Killip sınıflandırmasına göre gruplara ayrılabilir: sınıf 1, ral ya da üçüncü kalp sesi yok; sınıf 2, akciğer alanlarının %50’den azında rallerle birlikte pulmoner konjesyon ya da üçüncü kalp sesi; sınıf 3, akciğer alanlarının %50’den fazlasında rallerle bir-

Tablo 15 Pompalama yetersizliği ve kardiyojenik şok tedavisi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Hafif kalp yetersizliği tedavisi (Killip sınıf II)		
O ₂	I	C
Kıvrım diüretikleri, örn. furosemid: i.v. yoldan 20–40 mg, gerekiyorsa 1–4 saatte bir tekrarlanabilir	I	C
Hipotansiyon yoksa nitratlar	I	C
Hipotansiyon, hipovolemi ya da böbrek yetersizliği yoksa ACE inhibitörü	I	A
ACE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB (valsartan)	I	B
Ağır kalp yetersizliği tedavisi (Killip sınıf III)		
O ₂	I	C
Kan gazlarına göre ventilasyon desteği	I	C
Furosemid: yukarıya bkz.	I	C
Hipotansiyon yoksa nitratlar	I	C
İnotrop ilaçlar: dopamin ve/veya dobutamin	IIb IIa	C B
Balon flotasyon kateteriyle hemodinamik değerlendirme	IIb	B
Erken revaskülarizasyon	I	C
Şok tedavisi (Killip sınıf IV)		
O ₂	I	C
Kan gazlarına göre mekanik ventilasyon desteği	I	C
Balon flotasyon kateteriyle hemodinamik değerlendirme	IIb	C
İnotrop ilaçlar: dopamin ve dobutamin	IIb IIa	B C
İntraaortik balon pompası	I	C
LV destek cihazları	IIa	C
Erken revaskülarizasyon	I	B

^a Tavsiye sınıfı.^b Kanıt düzeyi.

likte pulmoner ödem; sınıf 4, şok. *Tablo 14'*te STEMI ardından gelişebilecek hemodinamik durumlar görülmektedir.

Genel önlemler arasında monitörle aritmilerin izlenmesi, elektrolit anormalliklerinin ve valvüler işlev bozukluğu ya da pulmoner hastalık gibi eşzamanlı durumların araştırılması bulunmaktadır. Pulmoner konjesyon portatif göğüs röntgeni cihazlarıyla değerlendirilebilir. Ekokardiyografi tanıda belirleyici rolü olan bir yöntemdir ve miyokarddaki hasarın boyutlarını ve mitral yetersizliği ve ventriküler septal defekt gibi olası komplikasyonları değerlendirmek üzere uygulanmalıdır.

b. Hafif kalp yetersizliği (Killip sınıf II)

Erken evrede maskeyle ya da nazal kanülle oksijen uygulanmalı, ancak kronik akciğer hastalığı varsa dikkatli olunmalıdır. Kanda oksijen saturasyonunun izlenmesi gerekir.

Hafif kalp yetersizliğinde çoğu zaman nitratlara ve diüretiklere, örneğin i.v. yoldan yavaş olarak önce 20–40 mg uygulanan, daha sonra gerektiğinde 1–4 saatte bir tekrarlanan furosemide hızla yanıt

alınır. Böbrek yetersizliği olan ya da önceden diüretik kullanmakta olan hastalarda daha yüksek dozlar gerekli olabilir. Hipotansiyon yoksa, nitratlar i.v. yoldan uygulanmalıdır. Kan basıncı izlenerek nitrat dozu ayarlanmalı ve hipotansiyon önlenmelidir. Hipotansiyon, hipovolemi ya da önemli düzeyde böbrek yetersizliği yoksa, ilk 24 saat içinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri [ya da ACE inhibitörleri tolere edilemiyorsa bir anjiyotensin reseptör blokeri (ARB)] başlatılmalıdır (*Tablo 15*). Ayrıca bkz. bölüm D.5.

c. Ağır kalp yetersizliği ve şok (Killip sınıf III ve IV)

Oksijen uygulanmalı ve pulse oksimetri ile oksijen saturasyonu izlenmelidir. Kan gazları düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir; kesintisiz pozitif havayolu basıncı uygulanması ya da endotrakeal entübasyonla ventilasyon desteği sağlanması gerekli olabilir. Akut kardiyojenik pulmoner ödem gelişen bütün hastalarda mümkün olduğunca erken evrede invazif olmayan ventilasyon desteği üzerinde durulmalıdır. Entübasyon ve mekanik ventilasyon, yalnızca oksijen maskesi ya da invazif olmayan ventilasyon desteği ile yeterli oksijenasyon sağlanamayan hastalara ve hiperkapni değerlendirmesi temelinde respiratuar tükenme bulguları saptanması durumunda uygulanmalıdır.¹¹⁵

Hasta hipotansif değilse, i.v. nitroglicerine uygulanmalı, tedaviye dakikada 0.25 µg/kg dozuyla başlanmalı ve sistolik kan basıncında ≥30 mmHg düşüş gözlemlenene ya da sistolik kan basıncı 90 mmHg düzeyinin altına düşene kadar her 5 dakikada bir doz artırılmalıdır. Hipotansiyon varsa inotrop ilaçlar yararlı olabilir. Kan basıncı çok düşükse, dakikada 5–15 µg/kg dozunda dopamin uygulanması tercih edilmektedir. Renal hipoperfüzyon bulguları varsa, dopamin dozunun dakikada 3.0 µg/kg'ın altına çekilmesi gerekli olabilir. Bu alanda yeterli klinik çalışma kanıtları bulunmamaktadır (*Tablo 15*).

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda pulmoner arter kateterizasyonu üzerinde durulabilir.

Akut kalp yetersizliği hastalarında miyokardiyal *stunning* (sersemleme) (reperfüzyon sağlanmasına karşın, kontraktıl toparlanmada gecikme) ya da canlı miyokarda hipoperfüzyon olabilir. Miyokardın canlı olduğunun saptanması ve ardından revaskülarizasyon sağlanmasıyla LV işlevi düzelebilir.

Kardiyojenik şok

Kardiyojenik şok sistolik kan basıncının 90 mmHg düzeyinin altında, santral dolum basıncının da (kama basıncı) 20 mmHg düzeyinin üzerinde olmasıyla ya da kardiyak indeksin 1.8 L/dak/m² düzeyinin altına inmesiyle ayırt edilen, canlı miyokard dokusunun çok azalmasına bağlı bir klinik hipoperfüzyon durumudur. Sistolik kan basıncını 90 mmHg düzeyinin üzerinde, kardiyak indeksin de 1.8 L/dak/m² düzeyinin üzerinde tutabilmek için i.v. inotrop ilaçlar ve/veya intraaortik balon pompası (İABP) uygulanması gereken hastalarda da şok olabileceği varsayılmaktadır.

Hipovolemi, vazovagal reaksiyonlar, elektrolit bozuklukları, farmakolojik yan etkiler, tamponad ya da aritmiler gibi diğer hipotansiyon nedenleri dışlanan hastalarda kardiyojenik şok tanısı konulmalıdır. Bu durum genellikle yaygın LV hasarıyla bağlantılıdır, ancak sağ ventrikül enfarktüsünde de gelişebilir (yukarıya bkz.). LV işlevi ve bununla bağlantılı mekanik komplikasyonlar acil olarak iki boyutlu Doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilmelidir. Balon flotasyon kateteriyle hemodinamik değerlendirme üzerinde durulmalıdır. Dolum basıncının (pulmoner kama basıncı) en az 15 mmHg, kardiyak indeksin de dakikada 2 L/kg değerinin üzerinde olması hedef-

lenmelidir. Bazı kardiyojenik şok olgularında inotrop ilaç tedavisi ile ilerleyici hemodinamik kollaps riski altındaki hastalarda stabilizasyon sağlanabilir ya da bu tedavi sonraki kesin tedaviye kadar yaşamın sürdürülmesini sağlayan bir köprü oluşturabilir. Böbrek işlevini iyileştirmek için, dakikada 3 µg/kg dozunun altında dopamin uygulanabilir. Hemodinamik durumu iyileştirmek ya da stabilize etmek için, daha yüksek dozlarda dopamin ya da dakikada 5–20 µg/kg dobutamin uygulanabilir.

Mekanik girişimlere kadar yaşamı sürdürücü köprü oluşturmak amacıyla, balon pompası ile destekleyici tedavi tavsiye edilmektedir.

Acil PKG ya da cerrahi girişim yaşam kurtarıcı olabilir ve erken evrede bu seçenek üzerinde durulmalıdır.^{43,116} Bunların ikisine de erişim olanağı yoksa ya da bunlar yalnızca uzun bir gecikmeden sonra mümkünse, fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır.

Standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, transplantasyona köprü niteliğinde bir yaklaşım olarak İABP de dahil olmak üzere LV destek cihazları kullanılmıştır, ancak deneyimler sınırlıdır.^{117–119}

3. Mekanik komplikasyonlar: kalp rüptürü ve mitral yetersizliği

a. Kalp rüptürü

Akut serbest duvar rüptürü

Bu durum kardiyovasküler kollaps ve buna eşlik eden elektromekanik disosiyasyonla, bir başka deyişle elektriksel aktivite sürerken kardiyak debi ve nabızın yok olmasıyla ayırt edilir. Genellikle birkaç dakika içinde ölümle sonuçlanır ve standart kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermez. Hastayı ameliyata alacak kadar zaman pek az olguda vardır.

Subakut serbest duvar rüptürü

Bu olguların yaklaşık %25'inde tablo subakuttur (trombüs ya da adezyonlar rüptürü kapatmıştır); bu da girişime kadar zaman kazandırır. Ağrının yinelenmesi ve yeniden ST-segment yükselmesi nedeniyle, klinik tablo yeniden enfarktüs oluşumunu taklit edebilir, ancak daha sık olarak ani hemodinamik bozulma ve geçici ya da kalıcı hipotansiyon gelişir. Klasik kalp tamponadı bulguları vardır ve bu ekokardiyografi ile doğrulanabilir. Ekokardiyografiyle rüptür yerinin gösterilmesi her zaman mümkün olmamakla birlikte, perikarddaki sıvı ve varsa tamponad bulguları gösterilebilir. Akut miyokard enfarktüsü ardından görece sık görüldüğü için, tek başına perikardda sıvı saptanması subakut serbest duvar rüptürü tanısı için yeterli değildir. Tipik bulgu perikard boşluğunda pıhtıyla uyumlu ekodens kitle görülmesidir (hemoperikard). Acil cerrahi girişim üzerinde durulmalıdır.

Ventriküler septal rüptür

Hastanın klinik durumunun aniden ağırlaşması nedeniyle kuşku edilen ventriküler septal rüptür tanısını doğrulamak, güçlü bir sistolik üfürüm gelişmesiyle, ekokardiyografiye ve/veya sağ ventrikülde oksijen satürasyonunda artış saptanmasıyla mümkündür. Ekokardiyografi ventriküler septal defektin yerini ve büyüklüğünü ortaya koyar; soldan sağa şant renkli Doppler ile saptanabilir ve daha sonra pulse Doppler tekniğiyle ölçülebilir. Kardiyojenik şok yoksa, nitroglicerinin gibi vazodilatörlerle farmakolojik tedavi uygulanarak belli ölçüde düzelleme sağlanabilir, ancak hasta ameliyata hazırlanırken dolaşım desteğini sürdürmede en etkili yöntem intraaortik balon pompası uygulamasıdır. Kardiyojenik şokla seyreden enfarktüs sonrası vent-

riküler septal defektte yegane sağkalım şansı acil cerrahi girişimle mümkündür.^{120,121} Hemodinamik dengesizlik olmasa bile, defekt büyüyebileceği için cerrahi girişimin genellikle erken uygulanması gerekir.¹²² Bununla birlikte, kırılğan nekrotik doku koşullarında erken cerrahi onarımın güç olması nedeniyle, optimal cerrahi onarım zamanı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Defektin perkütan yoldan başarıyla kapatılabildiği bildirilmiştir, ancak bu yaklaşımın tavsiye edilebilmesi için daha fazla deneyime gereksinim vardır.

b. Mitral yetersizliği

Mitral yetersizliği yaygın bir bulgudur ve genellikle 2–7 gün sonra gelişir. Bu koşullarda akut mitral yetersizliği gelişmesinde üç mekanizma rol oynar: (i) LV dilatasyonu ve işlev bozukluğu sonucunda mitral kapakta anulus dilatasyonu; (ii) genellikle inferiyor miyokard enfarktüsü sonucunda papiller kas işlev bozukluğu; (iii) papiller kas gövdesinde ya da ucunda rüptür. Hastaların çoğunda akut mitral yetersizliği, rüptürden çok papiller kas işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Papiller kasta en yaygın kısmı ya da tam rüptür nedeni, sağ ya da sirkumfleks koroner arterden beslenen posteromedial papiller kasta küçük bir enfarkt gelişmesidir.¹²³ Papiller kas rüptürü tipik olarak ani hemodinamik bozulmayla kendini belli eder. Sol atriyum basıncındaki ani yükselmeye bağlı olan üfürüm genellikle zayıftır. Toraks grafisinde pulmoner konjesyon görülür (tek taraflı olabilir). Mitral yetersizliğinin varlığı ve şiddeti en iyi renkli Doppler ekokardiyografiyle değerlendirilebilir. Başlangıçta hiperdinamik bir sol ventrikül gözlemlenebilir. Genellikle sol atriyum normal boyutlardadır ya da biraz büyümüştür. Bazı hastalarda kesin tanı için transözofageal ekokardiyografi gerekli olabilir. Hastanın tedavisine yön vermede pulmoner arter kateteri yararlı olabilir; pulmoner kapiler kama basıncı izlendiğinde geniş V dalgaları görülebilir.

Akut mitral yetersizliği gelişen hastaların çoğunda tablo ansızın ağırlaşabileceği için, erken cerrahi girişim yapılmalıdır. Şiddetli mitral yetersizliği ile birlikte kardiyojenik şok ve pulmoner ödem bulunması acil cerrahi girişim gerektirir. Koroner anjiyografi ve cerrahi girişime hazırlanırken, hastaların çoğuna İABP yerleştirilmesi gereklidir.

Papiller kas rüptüründe tercih edilen cerrahi girişim kapak replasmanıdır, ancak seçilmiş bazı olgularda kapak onarımı da denenebilir.¹²⁴

4. Akut fazda aritmiler ve iletim bozuklukları

İskeminin ilk bulgusu ventriküler taşikardi (VT), VF ve total atriyoventriküler (AV) blok gibi yaşamı tehdit edici nitelikte bir aritmi olabilir ve aritminin derhal düzeltilmesi gerekir. Akut iskemik sendrom gelişen hastalarda bildirilen ani kardiyak ölümlerin (AKÖ) çoğundan bu aritmilerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. STEMI ile başvuran hastalarda VF ya da süregen VT bildirilme oranı %20'ye ulaşmaktadır.¹²⁵

Akut iskemi sırasında gelişen aritmilerin mekanizması kronik stabil iskemik kalp hastalığı sırasında görülenlerden farklı olabilir. Çoğu zaman aritmiler altta yatan ve önlem alınmasını gerektiren süregen iskemi, pompalama yetersizliği gibi ciddi bir bozukluğun ya da anormal potasyum düzeyleri, otonom dengesizlikler, hipoksi ve asit-baz dengesizliği gibi endojen faktörlerin belirtisidir. Aritminin tedavi edilip edilmeyeceği kararında ve tedavinin acilliğinde, esas olarak ritim bozukluğunun hemodinamik sonuçları temel alınmalıdır. *Tablo 16* ve *17*'de bu konudaki tavsiyeler görülmektedir.

Tablo 16 Akut evrede aritmilerin ve iletim bozukluklarının tedavisi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Hemodinamik açıdan stabil olmayan VT ve VF		
DC kardiyoversiyon	I	C
DC kardiyoversiyona yanıt vermeyen hemodinamik açıdan stabil olmayan, süregen monomorfik VT		
i.v. amiodaron	IIa	B
i.v. lidokain ya da sotalol*	IIa	C
Kardiyoversiyona yanıt vermiyorsa ya da antiaritmik ilaçlara rağmen sık sık yineleme varsa transvenöz kateter pacing ile sona erdirilmesi	IIa	C
Süregen olmayan semptomatik monomorfik VT ataklarının tekrarlama		
i.v. amiodaron, sotalol* ya da başka bir β -bloker*	IIa	C
Polimorfik VT		
Başlangıçta QT normale		
i.v. sotalol* ya da diğer bir β -bloker*, amiodaron ya da lidokain	I	C
Başlangıçta QT uzaması varsa		
Elektrolitleri düzeltin, magnezyum verilmesini düşünün, 'overdrive pacing', izoproterenol ya da lidokain	I	C
Acil anjiyografi üzerinde durulmalıdır	I	C
Atriyal fibrilasyonda hız kontrolü		
i.v. β -blokerler ya da dihidropiridin dışı kalsiyum antagonistleri (örn. diltiazem, verapamil) [#] . Klinik kalp yetersizliği, bronkospazm (yalnızca β -blokerler için) ya da AV blok bulguları yoksa	I	C
Hızlı ventrikül yanıtını yavaşlatmak ve LV işlevini düzeltmek için, i.v. amiodaron	I	C
Şiddetli LV işlev bozukluğu ve/veya kalp yetersizliği varsa, i.v. dijital	IIb	C
Şiddetli hemodinamik bozukluk ya da düzilemeyen iskemi varsa ya da farmakolojik ajanlarla yeterli hız kontrolü sağlanamazsa, elektriksel kardiyoversiyon	I	C
Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon		
i.v. terapötik dozda heparin ya da bir DMAH uygulaması	I	C
Hipotansiyonla bağlantılı sinüs bradikardisi		
i.v. atropin	I	C
Atropine yanıt alınmazsa geçici pacing	I	C
Hipotansiyon ya da kalp yetersizliğine neden olan bradikardiye eşlik eden AV blok II (Mobitz 2) ya da AV blok III		
i.v. atropin	I	C
Atropine yanıt alınmazsa geçici pacing	I	C

Tavsiye edilen antiaritmik ilaç dozları *Tablo 17*'de verilmiştir.

^a Tavsiye sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

*EF düşükse, i.v. sotalol ya da diğer β -blokerler uygulanmamalıdır.

Negatif inotrop etkileri nedeniyle bu kalsiyum antagonistleri kalp yetersizliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalı ya da kullanılmamalıdır.

AV = atriyoventriküler; DC = direct current, doğru akım; i.v. = intravenöz; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin; LV = left ventricular, sol ventrikül; VT = ventriküler taşikardi.

a. Ventriküler aritmiler

STEMI başlangıcını izleyen 48 saat içinde gelişen VF insidansının, reperfüzyon ve β -bloker uygulamalarının artmasıyla, giderek azalıyor olabileceği tahmin edilmektedir.¹²⁶ STEMI ardından erken gelişen VF hastanedeki mortalitenin artmasıyla bağlantılandırılmıştır, ancak uzun dönemde mortalite artışıyla bağlantılı değildir. Ani ölüm riskinde belirleyici rol oynayan başlıca etmenler, ventriküler aritmilerin sıklığı ya da tipinden çok, kalp hastalığının ağırlık derecesiyle ilişkilidir.^{127,128}

STEMI hastalarında profilaktik β -bloker uygulamasıyla VF insidansı düşmektedir.¹²⁹ Bunun gibi, elektrolit bozuklukları VF'ye katkı yaptığı için, hipomagnezemi ve hipokaleminin düzeltilmesi de teşvik edilmektedir. Lidokain profilaksisi VF insidansını azaltabilmektedir, ancak bu uygulama tahminen bradikardi ve asistoli sonucunda mortalite artışıyla bağlantılı olduğu için terk edilmiştir. Genelde tedavi uygulamaları potansiyel morbiditeyi önlemek ya da ani ölüm riskini azaltmak için endikedir. Potansiyel yarar yoksa asemptomatik ventriküler aritmilerin tedavi edilmesine gerek yoktur.

Ventriküler ektoşik ritimler

Ventriküler ektoşik vurular ilk evrede sık görülür. Karmaşıklıklarına karşın (multiform QRS kompleksleri gözlemlenen vurular, kısa salvar halinde ventriküler vurular ya da 'R on T fenomeni'), bunların VF açısından tahmin göstergesi olarak rolleri tartışmalıdır. Bunlar özgül tedavi gerektirmez.

Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon

STEMI koşullarında gerek süregen olmayan VT (30 saniyeden kısa süren), gerekse akselere idioventriküler ritim (genellikle reperfüzyon sonucu ventrikül hızının 120 bpm'in altında olduğu zararsız bir durumdur) erken VF açısından güvenilir bir tahmin göstergesi değildir. Bu nedenle, bu aritmiler profilaktik antiaritmik tedavi gerektirmez. Öte yandan, *Tablo 16*'da özetlendiği ve ventrikül aritmi kılavuzunda açıklandığı gibi, süregen VT'de ve/veya hemodinamik bozukluğa yol açan VT'de (olguların yaklaşık %3'ü) baskılayıcı tedavi uygulanması gerekir.¹³⁰ Nabızsız VT ve VF ise resüsitasyon kılavuzlarına uygun olarak tedavi edilmelidir.²² Resüsitasyondan sonra profilaktik tedavi olarak amiodaron ile birlikte bir β -bloker infüzyonu devam ettirebilir.

b. Supraventriküler aritmiler

STEMI olgularının %10–20'sinde komplikasyon olarak gelişen atriyal fibrilasyon (AF) yaşlı hastalarda ve ağır LV hasarı ve kalp yetersizliği bulunan kişilerde daha sık görülür. STEMI ve AF bulunan hastalarda inme oranı, AF bulunmayan hastalardan daha yüksektir. AF hastanedeki mortalitede artışla da bağlantılıdır.¹³¹ STEMI koşullarında AF hastalarının tedavisine ilişkin özgül tavsiyeler esas olarak görüş birliğine dayanmaktadır.¹³²

Olguların çoğunda aritmi iyi tolere edilir ve tedavi gerektirmez. Ancak bazı olgularda yüksek kalp hızı kalp yetersizliğini ağırlaştırır ve derhal tedavi edilmesi gerekir (*Tablo 16*). Sınıf IC antiaritmik ilaçlar kullanılmamalıdır. Hastaya henüz uygulanmıyorsa, antikoagülan tedavisi başlatılması gerekir.

Diğer supraventriküler taşikardiler seyrek görülür ve genellikle kendiliğinden geçer. Bunlar karotis sinüs stimülasyonuna yanıt verebilir. Kontrendikasyon yoksa, β -blokerler etkili olabilir. Hemodinamik durum stabilize i.v. adenozin düşünülebilir; uygulama sırasında EKG izlenmelidir.

Tablo 17 Tavsiye edilen antiaritmik/antibradikardik ilaçların intravenöz dozları

İlaç	Bolus	İnfüzyonla idame dozu
Amiodaron	10 dakikada uygulanmak üzere 150 mg. Yineleyen aritmilerde 10–30 dakikada bolus olarak 150 mg'lık ek dozlar uygulanabilir, ancak bunların 24 saatlik toplamları hiçbir zaman 6– 8 ek bolus dozunu geçmemelidir	Başlangıçtaki bolus dozdan sonra ilk 6 saat için dakikada 1 mg, ardından da dakikada 0.5 mg uygulanması gerekli olabilir
Esmolol	1 dakikada uygulanmak üzere 500 µg/kg, ardından 4 dakikada uygulanmak üzere dakikada 50 µg/kg	Dakikada 60–200 µg/kg
Metoprolol	2 dakikada uygulanmak üzere 2.5– 5 mg; üç doza kadar	–
Atenolol	5– 10 mg (1 mg/dak)	–
Propranolol	0.15 mg/kg	–
Digoksin	2 saatte bir 0.25mg, 1.5 mg'a kadar çıkılabilir	–
Lidokain	0.5– 0.75 mg/kg	–
Sotalol	10 dakikada uygulanmak üzere 20–120 mg (0.5–1.5 mg/kg). Altı saat sonra tekrarlanabilir (maksimum 24 saatte 640 mg)	–
Verapamil	2 dakikada uygulanmak üzere 0.075–0.15 mg/kg	–
Diltiazem	2 dakikada uygulanmak üzere 0.25 mg/kg	–
Atropin	Hızlı bolus olarak en az 0.5 mg, toplam 1.5–2.0 mg (0.04 mg/kg) dozuna kadar tekrarlanabilir	–
İzoproterenol	Dakikada 0.05–0.1 µg/kg, dakikada 2 µg/kg'a kadar çıkılabilir. Kalp hızına ve kalp ritmine göre doz ayarlanmalıdır	–

c. Sinüs bradikardisi ve kalp bloğu*Sinüs bradikardisi*

Özellikle inferiyor enfarktüste ilk saat içinde sinüs bradikardisi sık görülür (%9–25).¹³³ Bazı olgularda bundan opioidler sorumludur. Hemodinamik durumda bozulmayla bağlantılıysa tedavi edilmelidir (Tablo 16).

AV blok

Geniş kapsamlı dört randomize çalışmanın verileri STEMI olgularının neredeyse %7'sinde AV blok,¹³⁴ %5.3'ünde ise ısrarcı dal bloğu ge-

liştigini düşündürmektedir.¹³⁵ Enfarktüsle bağlantılı AV blok hastalarında hastanede ve geç mortalite, AV iletiminin korunduğu hastalardan daha yüksektir.¹³⁴ Mortalitedeki artış kalp bloğunun kendisiyle değil, kalp bloğu gelişmesi için gerekli olan yaygın miyokard hasarıyla ilişkilidir.

Pacing ile uzun dönemli sağkalım artışı gösterilememiş olmakla birlikte, STEMI ile bağlantılı semptomatik bradiaritmilerde gerekli olabilir.¹³⁶

Birinci derece AV blok tedavi gerektirmez. Inferiyor duvar enfarktüsüyle bağlantılı AV blok genellikle geçicidir ve 40 bpm'in üzerinde dar bir QRS *escape* ritmi olan bu tipte mortalite düşüktür; oysa yaygın miyokard nekrozu nedeniyle, anterior duvar enfarktüsüyle bağlantılı AV bloğun AV nodunun altında yer alma olasılığı daha fazladır ve bu tipte stabil olmayan, geniş bir QRS kaçış ritmi görülür.

Yeni gelişmiş sol dal bloğu genellikle yaygın anterior enfarktüsle işaret eder ve bu gibi olgularda tam AV blok ve pompalama yetersizliği gelişme olasılığı yüksektir. Önleyici amaçla geçici *pacing* elektrodu yerleştirilmesi gerekli olabilir. Fibrinolitik ardından ya da antitrombin tedavi uygulanan hastalarda subklavyan yol kullanılmamalıdır.

STEMI'ye bağlı ısrarcı iletim bozuklukları (≥14 gün) nedeniyle kalıcı kardiyak *pacing* uygulanmasına ilişkin tavsiyeler, kardiyak *pacing* konusundaki ESC Kılavuzu'nda özetlenmiştir.¹³⁷

5. Akut fazda rutin profilaktik tedaviler

Tavsiyeler Tablo 18'de özetlenmiştir.

a. Antitrombotik ilaçlar: aspirin, klopidogrel ve antitrombinler
Bkz. reperfüzyon tedavisi (Tablo 5).

b. Antiaritmik ilaçlar

Profilaktik amaçla rutin olarak kullanılmaları doğru değildir.

Tablo 18 STEMI'nin akut evresinde rutin profilaktik tedaviler

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Aspirin: idame dozu 75–100 mg	I	A
Klopidogrel: idame dozu 75 mg	I	A
COX-2 grubundan seçici olmayan ve seçici ilaçlar	III	C
i.v. β-bloker	IIb	A
Oral β-bloker	I	A
ACE inhibitörü: kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda ilk günden başlayarak oral formül yüksek riskli hastalarda	IIa	A
	I	A
Nitratlar	IIb	A
Kalsiyum antagonistleri	III	B
Magnezyum	III	A
Lidokain	III	B
Glukoz–insülin–potasyum infüzyonu	III	B

^a Tavsiye sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

Tablo 19 Miyokard enfarktüsünden sonrasına ilişkin çalışmalarda renin–anjyotensin–aldosteron sistemi inhibitörü dozları

	Başlangıç dozu	Hedef doz
GISSI-3 ¹⁴³ lisinopril	Başlangıçta 5 mg	Günde 10 mg'a kadar
ISIS-4 ¹⁴⁴ kaptopril	Başlangıçta 6.25 mg, 2 saat sonra 12.5 mg, 10.–12. saatlerde 25 mg	Günde iki kez 50 mg'a kadar
CHINESE ¹⁴⁶ kaptopril	Başlangıçta 6.25 mg, tolere ediliyorsa 2 saat sonra 12.5 mg	Günde üç kez 12.5 mg'a kadar
SMILE ²¹⁴ zofenopril	Başlangıçta 7.5 mg, 12 saat sonra tekrarlanır, tolere ediliyorsa tekrarlar da doz iki katına çıkarılır	Günde iki kez 30 mg'a kadar
AIRE ²¹³ ramipril	Günde iki kez 2.5 mg, tolere ediliyorsa günde iki kez 5 mg'a çıkarılır	Günde iki kez 5 mg'a kadar
SAVE ²¹² kaptopril	Test olarak 6.25 mg, tolere ediliyorsa günde üç kez 25 mg'a çıkarılır	Günde üç kez 50 mg'a kadar
TRACE ²¹⁵ trandolapril	Test olarak 0.5 mg	Günde 4 mg'a kadar
VALIANT ²²¹ valsartan	Başlangıçta 20 mg, dört aşamada doz yükseltilir	Günde iki kez 160 mg'a kadar
OPTIMAAL ²²⁰ losartan	12.5 mg	Günde 50 mg'a kadar
EPHESUS ²²² epleron	Başlangıçta 25 mg	Günde 50 mg'a kadar

c. β-blokerler

STEMI ardından uzun dönemli β-bloker tedavisinin yararları iyi bilinmektedir (aşağıya bkz.), ancak rutin olarak erken evrede i.v. uygulama konusu bu kadar kesin değildir. Fibrinolitik uygulanan hastalarda i.v. β-bloker tedavisinin araştırıldığı 2 randomize çalışmada,^{138,139} hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle bir sonuca varılamamıştır. GUSTO-I çalışmasında atenolol kullanımına ilişkin *post hoc* analizde ve sistematik bir derlemede elde edilen sonuçlar ise, erken evrede rutin i.v. β-bloker kullanımını desteklememektedir.^{140,141}

COMMIT CCS 2 çalışmasında¹⁴² enfarktüs kuşkusıyla tedavi edilen 45 852 hastada i.v. metoprolol uygulanmasının, ardından da bu tedavinin hasta taburcu edilene kadar ya da 4 hafta boyunca oral yoldan sürdürülmesinin sağkalım açısından plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Metoprolol grubunda yeniden enfarktüs oluşumu ya da VF gelişen hasta sayısı daha düşüktür, ancak buna kardiyojenik şok olgularında anlamlı bir artış eşlik etmektedir. Hipotansiyon ya da konjestif kalp yetersizliği klinik bulguları olan hastalara erken evrede i.v. β-bloker uygulanması açıkça kontrendikedir. Düşük riskli, hemodinamik açıdan stabil hastalarda erken uygulama bir ölçüde yararlı olabilir. Ancak hastaların çoğunda oral β-bloker tedavisini başlatmak için hastanın stabilleşmesini beklemek ihtiyatlı bir yaklaşım olacaktır.

d. Nitratlar

GISSI-3¹⁴³ çalışmasında 19 394 hastada rutin olarak bütün hastalara transdermal nitrat uygulanmasıyla, bu tedavinin iskeminin devam ettiği seçilmiş hastalara uygulanması stratejisi karşılaştırılmıştır. Rutin uygulama ile anlamlı düzeyde bir mortalite azalması sağlanamamıştır. ISIS-4 çalışmasında da¹⁴⁴ akut evrede oral mononitrat uygulanması ve tedavinin daha sonra 1 ay boyunca sürdürülmesi herhangi bir yarar sağlamamıştır. STEMI'nin başlangıç evresinde rutin olarak nitrat uygulanmasının yararı inandırıcı bir biçimde gösterilememiştir, dolayısıyla bu tedavi tavsiye edilmemektedir.

e. Kalsiyum antagonistleri

STEMI sürecinin erken evresinde kalsiyum antagonistlerini değerlendiren çalışmaların ele alındığı bir meta-analizde, anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir istenmeyen etki eğilimi gözlemlenmiştir.¹⁴⁵ Akut evrede profilaktik amaçla kalsiyum antagonistlerinin kullanılmasını destekleyen kanıt bulunmamaktadır.

f. Anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjyotensin reseptör blokerleri

Ejeksiyon fraksiyonu bozukluğu (EF ≤%40) olan ya da kalp yetersizli-

ği gelişen hastalara erken evrede ACE inhibitörleri uygulanması gerektiği artık iyi bilinen kabul edilmiş bir yaklaşımdır. GISSI-3¹⁴³ ve ISIS-4¹⁴⁴ çalışmalarında ve Çin Çalışması'nda (Chinese Study)¹⁴⁶ ilk gün başlatılan ACE-inhibitörleriyle izleyen 4–6 haftada küçük olmakla birlikte anlamlı bir mortalite azalması sağlandığı gösterilmiştir. STEMI'nin erken evresinde ACE inhibisyonu çalışmalarının gözden geçirildiği sistematik değerlendirmede bu tedavinin güvenli olduğu, iyi tolere edildiği ve 30 günlük mortalitede küçük olmakla birlikte anlamlı bir azalmayla bağlantılı olduğu, yararın büyük bölümünün de ilk hafta içinde gözlemlendiği belirlenmiştir.¹⁴⁴ ACE inhibitörleri, herhangi bir kontrendikasyon yoksa ilk 24 saat içinde başlatılmalıdır.¹⁴⁷ ACE inhibitörlerinin bütün hastalara mı, yoksa yalnızca yüksek risk altındaki hastalara mı uygulanması gerektiği konusunda görüş ayrılıkları halen sürmektedir. ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara ARB uygulanmalıdır (bkz. Bölüm H). Dozlar *Tablo 19*'da gösterilmiştir.

g. Magnezyum

Magnezyum tüketiminin optimal düzeyde olmadığı görüşü ileri sürülmüş olmasına karşın, geniş kapsamlı ISIS-4 çalışması¹⁴⁴ magnezyum kullanılmasını desteklememektedir. Geniş kapsamlı MAGIC çalışması da STEMI hastalarına rutin olarak i.v. magnezyum uygulanmasının endike olmadığını doğrulamıştır.¹⁴⁸

h. Glukoz-insülin-potasyum

Daha küçük çaplı bazı çalışmalarda iskemik miyokard metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmesine karşın, 20 000'in üzerinde hastanın değerlendirildiği CREATE-ECLA çalışmasında yüksek doz glukoz–insülin–potasyum infüzyonu mortalite, kardiyak arrest ve kardiyojenik şok üzerinde nötr bir etki yapmıştır.⁹⁴ Dolayısıyla STEMI'de bu tedavi endike değildir.

6. Özgül enfarktüs tiplerinde tedavi**a. Sağ ventrikül enfarktüsü**

Sağ ventrikül enfarktüsünün ayırt edilmesi, kardiyojenik şok tablosuna yol açabilmesine karşın, bu enfarktüs tipinde etkili tedavi stratejisinin şiddetli LV işlev bozukluğuna bağlı şok tedavisinden oldukça farklı olması nedeniyle önemlidir.

İnferiyör STEMI bulunan bir hastada yüksek özgüllükte, ancak düşük duyarlılıkta bir klinik ölçeme olan hipotansiyon, temiz akciğer alanları ve jüğüler venöz basınç yüksekliği saptanması durumunda sağ ventrikül enfarktüsünden kuşkulabilir. V₄R derivasyonunda ST-segment yükselmesi bu tanıyı düşündüren güçlü bir bulgudur; bu

derivasyon rutin olarak incelenmediyse, inferiyor STEMI ve şok olgularının hepsinde mutlaka kaydedilmelidir. V_{1-3} derivasyonlarında Q-dalgaları ve ST-segment yükselmesi saptanması da sağ ventrikül enfarktüsünü düşündüren bir bulgudur. Ekokardiyografi ile tanı doğrulanabilir. İnferyor STEMI'de çeşitli düzeylerde sağ ventrikül tutulumu gözlemlenebilir.

Hipotansiyon ya da şokta sağ ventrikül enfarktüsünün rolü gösterilen olgularda, sağ ventrikülde önyükü sürdürmek önemlidir. Bu hastalarda opioidler, nitratlar, diüretikler ve ACE inhibitörleri/ARB'ler gibi vazodilatör etki yapan ilaçlardan (mümkünse) kaçınılmalıdır. Bir çok olguda i.v. sıvı yüklemesi etkilidir: başlangıçta hızla uygulanmalıdır. Sıvı yüklemesi sırasında hemodinamik durumun dikkatle izlenmesi gerekir. Sağ ventrikül enfarktüsünde sıklıkla AF gelişir. Bu gibi olgularda atriyumun sağ ventrikül dolumuna katkısı önemli olduğu için, AF hızla düzeltilmelidir. Bunun gibi, kalp bloğu gelişirse, çift odacıklı *pacng* uygulanmalıdır. Direkt PKG hemodinamik durumun hızla düzelmesini sağlayabilir ve mümkün olduğunca çabuk uygulanmalıdır.¹⁴⁹ Sağ ventrikül enfarktüsünde fibrinolitik tedavinin etkililiği konusunda bazı tartışmalar vardır,¹⁵⁰ ancak PKG olanağı yoksa hipotansif hastalarda bu yaklaşımın uygun olduğu düşünülmektedir.

b. Diyabet hastalarında miyokard enfarktüsü

Enfarktüs hastalarının yaklaşık %20'sinde diyabet vardır ve bu oranın giderek artması beklenmektedir.¹⁵¹⁻¹⁵³ Önemli bir bulgu olarak, diyabet hastaları atipik semptomlarla başvurabilir ve bu hastalarda kalp yetersizliği yaygın bir komplikasyondur. İsrarcı STEMI bulunan diyabet hastalarında mortalite, günümüzde de diyabeti olmayan hastaların iki katı kadardır.^{154,155} Buna rağmen, diyabet hastalarına diyabeti olmayan hastalar kadar kapsamlı bir tedavi uygulanmamaktadır. Tedavi ile ilişkili komplikasyon korkusundan kaynaklandığı tahmin edilen bu yaklaşım farklılığının daha olumsuz sonuçlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^{156,157} Diyabet hastalarında retinopati olsa bile, eğer endikasyon varsa fibrinolitikten kaçınılmamalıdır.¹⁵⁸ Kaldı ki, eldeki bulgular diyabet hastalarında statin, β -bloker ve ACE inhibitörü tedavilerinin, diyabeti olmayan hastalardaki kadar etkili ve güvenli olduğunu düşündürmektedir.^{157,159-161}

Akut koroner olay nedeniyle hastaneye yatış sırasında diyabet hastalarının glukometabolik durumunda gözlemlenen kötüleşmenin LV işlevindeki bozulmaya verilen akut stres yanıtını yansıttığı ve olumsuz sonuçlanımlarda belli ölçüde rol oynadığı tahmin edilmektedir. Nitekim, STEMI gelişen diyabet hastalarında hastaneye yatış sırasında glukoz düzeyinin yüksek olması mortalite artışıyla bağlantılıdır.^{162,163} İnsülin infüzyonu ve ardından çoklu doz insülin tedavisiyle sıkı glisemi denetimi sağlanmasına dikkat edilen diyabet hastalarında uzun dönemli mortalitenin, rutin oral antidiyabetik tedavi uygulanan hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Bununla birlikte, diyabet hastalarının akut insülin infüzyonu ardından insüline dayalı uzun dönemli glukoz denetimi, insülin infüzyonu ardından standart glukoz denetimi ya da standart glukometabolik tedavi gruplarına randomize edildiği DIGAMI-2 çalışmasının (n=1253 hasta) geçtiğimiz dönemde bildirilen sonuçlarına göre, mortalite açısından bu üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır; ancak bu sonuç söz konusu üç grupta glukoz denetimi açısından bir fark olmamasına da bağlı olabilir.¹⁶⁷ Öte yandan, bu çalışmada hipergliseminin en önemli sonuçlanım tahmin göstergelerinden biri olduğu göz önüne alındığında, diyabet hastalarında glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tut-

mak akla uygun bir yaklaşım olacaktır. Glukoz düzeylerinin 90 ve 140 mg/dL (5 ve 7.8 mmol/L) arasında tutulmasının hedeflenmesi önerilmiştir.¹⁶⁸ Bununla birlikte, akut koroner sendrom gelişen diyabet hastalarında sonuçlanım hipoglisemiye bağlı iskemiden de olumsuz etkilenebileceği için, kan glukoz düzeyinin 80-90 mg/dL (4.4-5 mmol/L) altına inmemesine özen gösterilmelidir.¹⁶⁹

c. Böbrek işlev bozukluğu bulunan hastalar

Son evre böbrek hastalığı (kreatinin klirens <30 mL/dak) bulunan STEMI hastalarında 2 yıllık mortalite genel toplumdan çok daha yüksektir;¹⁷⁰ bu da bir yandan bu gibi hastalarda kardiyovasküler risk faktörü oranının daha yüksek olmasıyla, diğer yandan yüksek kanama oranlarından ve kontrast maddeye bağlı böbrek yetersizliğinden korkulduğu için bu hastalara akut reperfüzyon stratejilerinin daha seyrek önerilmesiyle açıklanabilir.^{171,172}

Böbrek işlev bozukluğu bulunan STEMI hastalarına yönelik tavsiyeler böbrek hastalığı olmayan kişilerle özünde aynıdır, ancak birincil PKG uygulamasında kontrast madde verilirken ve ACE inhibitörleri, ARB'ler ve diüretikler gibi ilaçlar uygulanırken böbrek işlev bozukluğunun daha da ağırlaşması riski göz önünde bulundurulmalıdır.

E. Hastanede daha sonraki tedavi yaklaşımı

Hastane evresindeki tedavi yaklaşımında miyokardiyal nekroz miktarı, hastanın demografik özellikleri ve eşlik eden hastalık olup olmadığı belirleyici olacaktır. Minimum miyokardiyal hasarı bulunan asemptomatik hastalar, özellikle başarılı bir PKG gerçekleştirildikten sonra birkaç gün içinde evlerine gönderilebilirler, ancak önemli boyutlarda LV işlev bozukluğu bulunan ya da yeni olay riski taşıyan hastaların hastanede daha uzun süre yatırılmaları gereklidir.

1. Ayağa kalkma

Önemli boyutlarda LV hasarı bulunan hastaların ilk 12-24 saat boyunca, enfarktüs komplikasyonları gelişip gelişmeyeceği anlaşılana kadar sürekli yatmaları sağlanmalıdır. Komplikasyonsuz hastaların ilk günün sonlarına doğru yatak dışında oturmalarına ve portatif tuvalet kullanmalarına, kişisel bakımlarını yapmalarına ve yemeklerini yemelerine izin verilir. Hasta ertesi gün ayağa kalkabilir ve bu gibi hastalar birkaç gün içinde düz yüzeyde 200 m yürüebilir ve merdiven çıkabilirler. Kalp yetersizliği, şok ya da ciddi aritmi gelişmiş hastalar yatakta daha uzun süre tutulmalı ve fiziksel aktiviteleri semptomlara ve miyokarddaki hasar miktarına göre yavaş yavaş artırılmalıdır.

2. Hastanedeki özgül komplikasyonlara yaklaşım

a. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli

Günümüzde kalp yetersizliği nedeniyle yatakta tutulan hastalar dışında, enfarktüste bu gibi komplikasyonlar görece az görülmektedir. Bu tür hastalarda bu gibi komplikasyonların gelişmesi profilaktik DMAH dozlarıyla ve kompresyon çorapları ile önenebilir. Komplaksyon geliştiği zaman da bu komplikasyonlar terapötik DMAH dozları, ardından da 3-6 ay boyunca oral antikoagülasyon ile tedavi edilmelidir.

b. İntraventriküler tromboz ve sistemik emboli

Özellikle büyük ön duvar enfarktüsü bulunan hastalarda, ekokardiyografide intraventriküler trombüsler görülebilir. Trombüsler hareketli ya da şişkinse, önce i.v. fraksiyonlanmamış heparin ya da DMAH ile, ardından da en az 3–6 ay boyunca oral antikoagülanlarla tedavi edilmelidir.

c. Perikardit

Transmural nekroz gelişen STEMI'de akut perikardit komplikasyonu gelişebilir. Bu durum göğüs ağrısına yol açabilir ve yanlışlıkla enfarktüs yinelemesi ya da angina olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte, ağrının keskinliği, duruşla ve solunumla ilişkili olması ayırt edici bir özelliktir. Tanı perikardiyal sürtünme sesiyle doğrulanır. Ağrı rahatsız edici nitelikteyse, i.v. yüksek doz aspirin (1000 mg/24 saat) ya da NSAİİ'lerle tedavi edilebilir. Özellikle antitrombin tedavisiyle bağlantılı seyrek bir komplikasyon olarak kanamalı efüzyon ve kalp tamponadı gelişebilir. Bunlar genellikle ekokardiyografide saptanabilir. Hemodinamik durumda bozulma olursa, tedavi olarak perikardiyosentez uygulanır. Sürekli kullanılmasını gerektiren mutlak bir endikasyon yoksa, antitrombin tedavi kesilmelidir.

d. Geç ventriküler aritmiler

İlk 24–48 saat içinde VT ve VF gelişmesi, zaman içinde yeniden aritmi gelişme riski açısından zayıf bir tahmin göstergesidir. Daha sonra gelişen aritmilerin tekrar etme olasılığı vardır ve bunlar ani ölüm riskinde artışla bağlantılıdır.¹⁷³

Ventriküler taşiaritmi gelişen hastalarda kalp yetersizliğini tedavi etmek ve miyokardiyal iskemiye araştırmak ve gidermek için agresif davranılmalıdır. VF ya da polimorfik VT gelişmesi durumunda ani ölüm riskini azaltmak için, uygun hastalara miyokardiyal revaskülarizasyon girişimi yapılmalıdır.¹³⁰ Bununla birlikte, STEMI ardından miyokardiyal revaskülarizasyonun VT ya da VF üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği kontrollü çalışma yapılmamıştır. Gözlem çalışmaları LV işlevinin belirgin ölçüde anormal olduğu ya da kalıcı monomorfik VT bulunan hastalarda, orijinal aritmi geçici iskemi sonucunda ortaya çıkmış olsa bile, revaskülarizasyon ile yineleyen kardiyak arestin önlenmesi olasılığının düşük olduğunu düşündürmektedir.^{174,175}

Çok merkezli ileriye dönük birkaç klinik çalışmada, önceki enfarktüse bağlı LV işlev bozukluğu (EF < %40) bulunan yüksek risk altındaki hastalarda implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör (ICD) tedavisiyle sağkalımın düzeltilebileceği gösterilmiştir.^{176–178} Geleneksel antiaritmik ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığında, ICD tedavisinin incelenen risk grubuna bağlı olarak %23 ile %55 arasında mortalite azalmasıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla hemodinamik açıdan stabil olmayan süregen VT ile başvuran ya da ilk 24–48 saat içinde gelişmeyen VF nedeniyle resüsitasyon uygulanan ve anlamlı LV işlev bozukluğu bulunan hastalarda mortalitenin azaltılmasında birincil tedavi ICD'dir.¹³⁰ Dal bloğu *reentry* gibi tedavi edilebilen aritmiler saptanan seyrek bazı hastalarda elektrofizyolojik test ve kateter ablasyonu yararlı olabilir.

Hemodinamik dengesizliğin eşlik etmediği süregen monomorfik VT bulunan hastalarda, her zaman değilse bile çoğu zaman ani ölüm riski oldukça düşüktür (yılda %2).¹⁷⁹ Ataklar görece seyrekse, ilaç tedavisinin görece etkisiz olması ya da istenmeyen komplikasyonlara yol açması olasılıklarından kaçınmak için, başlangıçta en uygun tedavi tek başına ICD olabilir. Bu bağlamda, LV işlevi normal ya da normale yakın olan hastalarda yineleyen süregen VT tedavisinde en akla uygun

yaklaşım ICD yerleştirilmesi olabilir. Antiaritmik ilaçların etkinliğini değerlendirmek amacıyla elektrofizyolojik değerlendirme kılavuzluğunda ilaç testleri artık büyük ölçüde terk edilmiştir.

Hemodinamik dengesizlikle bağlantılı olmadığı sürece, süregen olmayan asemptomatik VT'nin baskılanmasıyla yaşamın uzatılabileceğine işaret eden herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Süregen olmayan semptomatik VT'nin β -adrenerjik blokerlere yanıt vermediği durumlarda en uygun ilaç sotalol ya da amiodaron olacaktır.

Randomize klinik çalışmalarda yaşamı tehdit edici nitelikte ventriküler aritmilerin ya da ani ölümün önlenmesinde β -blokerler dışında antiaritmik ilaçların etkisi gösterilememiştir ve birincil tedavi yaklaşımı olarak bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Özel bazı durumlarda amiodaron tedavisi düşünülebilir. SCD-HeFT çalışmasında amiodaronun New York Kalp Birliği (NYHA, New York Heart Association) işlevsel sınıf II kalp yetersizliği bulunan hastalarda yararlı olmadığı, NYHA işlevsel sınıf III kalp yetersizliği bulunan ve EF değeri \leq %35 olan hastalarda ise potansiyel olarak zararlı olabileceği bildirilmiştir.¹⁷⁶

e. Enfarktüs sonrası angina ve iskemi

Erken postenfarktüs evresinde başarılı bir fibrinolitik ya da PKG ardından angina ya da yineleyen iskemi ya da yeniden enfarktüs oluşumu acil olarak (tekrar) koroner anjiyografi ve endikasyon varsa (tekrar) PKG ya da KABG uygulanması açısından mutlak endikasyon oluşturmaktadır.

Birkaç çalışmanın analizlerinde enfarkt ile ilişkili damarın açılmasının uzun dönemde olumlu sonuçlanım açısından iyi bir gösterge olmasına karşın, tek başına damar açıklığını sağlamak amacıyla geç evrede PKG uygulamasının yararı gösterilememiştir. OAT çalışmasında 2166 stabil hastada (göğüs ağrısı ya da devam eden iskemi bulguları yok) akut olayı izleyen 3.–28. takvim günü içinde enfarkt ile ilişkili artere PKG uygulanması ile ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu ya da kalp yetersizliği sıklığında azalma sağlanamamıştır ve bu yaklaşımın 4 yıllık izleme döneminde yeniden enfarktüs oluşumu riskinde artışla bağlantılı olduğu görülmüştür.²⁴

Semptomlar diğer araçlarla denetim altına alınmazsa ya da koroner anjiyografide sol ana arterde stenoz ya da üç damar hastalığı ile LV işlev yetersizliğine yol açan lezyonlar saptanırsa, koroner arter baypas cerrahisi endike olabilir.

F. Risk değerlendirmesi**1. Endikasyonlar ve zamanlama**

Reperfüzyon öncesinde akut evrede kolayca saptanabilen parametreler temelinde birkaç risk skoru geliştirilmiştir.^{21,20,180} Reperfüzyon tedavisinden sonra yeniden enfarktüs oluşumu ya da ölüm gibi yeni olay riski yüksek olan hastaların saptanması ve bu olayların önlenmesi amacıyla gerekli girişimlerin yapılması çok önemlidir. Olay riski zamanla azaldığı için, risk değerlendirmesi erken yapılmalıdır. Akut evrede LV anjiyografisi ile belirlenemiyorsa, ilk 24–48 saat içinde ekokardiyografiyle enfarkt büyüklüğü ve dinlenme sırasında LV işlevi değerlendirilmelidir. Daha ileri incelemelerin zamanlaması yerel olanaklara ve anjiyografi ve PKG yapılıp yapılmadığına göre değişecektir. Giderek artan birincil PKG uygulamalarıyla enfarkt ile ilişkili koroner lezyonun tedavi edildiği ve diğer arterlerde önemli bir lezyon bulunmadığının değerlendirildiği varsayılabilir için, taburcu edilme öncesinde risk değerlendirmesinin önemi azalmıştır.

Tablo 20 Görüntüleme yöntemleri: zamanlama ve yararlılık

	Başvuruda	48 saat içinde	Taburcu edilmeden önce ya da sonra
Dinlenme halinde EKO	Tanı için gereklirse	LV işlevi ve trombüs olup olmadığını incelemek için	LV işlevi, kalp yetersizliği, şok ya da yeni üfürüm için
Stres EKG			İskemi için
Stres perfüzyon SPECT görüntülemesi			Miyokardın canlılığı ve iskemi, enfarkt büyüklüğü için
Stres ekokardiyografi			Miyokardın canlılığı ve iskemi için
PET (dinlenme halinde)			Miyokardın canlılığı için
MRG (dinlenme halinde, stres, kontrastlı)			LV işlevi, enfarkt büyüklüğü, miyokardın canlılığı ve iskemi için

EKO = transtorasik ekokardiyografi ya da gerekirse transözofageal ekokardiyografi; LV = left ventricular, sol ventrikül; MRG = manyetik rezonans görüntülemesi; PET = pozitron emisyon tomografisi; SPECT = single-photon emission computed tomography, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi.

Akut evrede PKG sırasında yapılan anjiyografiye rağmen enfarkt- li ya da enfarktsız alanlarda giderilemeyen iskemi olmasından kuşku- lanılırsa, 4–6 hafta içinde ayaktan egzersiz testi (bisiklet ya da yürü- yüş bandı) ya da stres görüntülemesi (sintigrafi, ekokardiyografi ya da MRG ile) yapılması uygundur (Tablo 20). STEMI sonrasında bu stres testlerinin görece avantaj ve dezavantajları kesin olarak bilin- memektedir. Başlıca endişe aritmi ise, taburcu edilme öncesinde ila- ve elektrofizyolojik testler gerekli olabilir (aşağıya bkz.).

Bütün hastalarda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, açlık trigliserid ve plazma glukoz değerleri ve böbrek işlevi dahil ol- mak üzere, metabolik risk göstergeleri ölçülmelidir. Akut koroner sendromu izleyen 4 gün içinde ortalama lipid düzeylerinin pek az değiştiği gösterilmiştir ve sonraki tedavilere ilişkin klinik kararlarda bu değerler kullanılabilir.¹⁸¹

2. Miyokardın canlılığının değerlendirilmesi

STEMI ardından gelişen LV işlev bozukluğu nekroza, enfarkt bölge- sinde geriye kalan canlı miyokarda *stunning* olgusuna, canlı miyo- kardda hibernasyon olgusuna ya da bu üçünün kombinasyonuna bağlı olabilir.^{181b} Reperfüzyon sağlandıysa, basit *stunning* genellikle akut iskemik atağı izleyen 2 hafta içinde geçecektir; ancak, iskemik atakların sürmesi durumunda yineleyen *stunning* giderek hibernas- yona dönüşür ve işlevin geri kazanılması için revaskülarizasyon uy- gulanması gerekir. Bu kavramlar en çok STEMI sonrasında LV işlevi ciddi ölçüde bozulan bir hastada kalp işlevini iyileştirmek için revas- külarizasyon gereksinimi tartışılırken göz önünde bulundurulur.

Miyokardın canlılığı tanısal birkaç teknikte saptanabilir. Bunlar arasında en kolay erişilebilenler geleneksel miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (talyum-201 ya da teknetyum-99 m işaretli kontrast mad- delerle) ya da stres ekokardiyografisidir (genellikle dobutamin ile); MRG ve PET'e erişim olanağı daha azdır.

3. Ani ölümü önlemeye yönelik aritmi değerlendirilmesi

Birincil önleme (profilaksi) terimiyle risk altında olan, ancak henüz yaşamı tehdit edici nitelikte ventriküler aritmi ya da AKÖ atağı geçir- memiş kişilerin tedavisi kastedilmektedir.

Semptomatik aritmi gelişmeyen ve EF \geq 40 olan hastalarda AKÖ riski çok düşük olduğu için ileri testler ya da profilaktik tedavi endike değildir.

EF azalması yanında, AKÖ riskine katkıda bulunduğu gösterilmiş diğer faktörler arasında süregen olmayan VT varlığı, semptomatik kalp yetersizliği ve elektrofizyolojik testlerle uyarılabilen süregen monomorfik VT bulunmaktadır. Geniş kapsamlı ileriye dönük çalış- malar bulunmaması nedeniyle, klinik hekimlerin yukarıda sözü edi- lenler dışında risk göstergeleri kullanarak hastaları katmanlandırma olanaklarının sınırlı olduğunu gözden kaçırmamak gerekmektedir. T dalga alternansı¹⁸² ve diğer EKG teknikleri (kalp hızı değişkenli- ği/türbülans, QT dispersiyonu, barorefleks duyarlılığı ve sinyal orta- lamalı EKG) yararlı olabilir, ancak farklı klinik ortamlarda AKÖ riski değerlendirmesinde bunların rolünü açıklığa kavuşturabilmek için ek bazı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

G. Rehabilitasyon ve taburculuk öncesi tavsiyeler

Rehabilitasyonda işe dönme de dahil olmak üzere, hastanın mümkün olduğunca tam olarak eski yaşamına geri döndürülmesi hedeflenir. Bunda fiziksel, psikolojik ve sosyoekonomik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. STEMI'den sonra bütün hastalara rehabilitasyon önerilmelidir. Süreç hastaneye yatar yatmaz başlatılmalı ve izleyen haftalarda ve aylarda sürdürülmelidir. Rehabilitasyon programları bir- den çok disiplini kapsamlı ve koroner arter hastalığıyla ilgili risk fak- törlerinin azaltılması hedeflenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm H¹⁸³). Evde ve hastanede yürütülen rehabilitasyon programlarının benzer ölçüde yararlı olduğu düşünülmektedir.¹⁸⁴ Rehabilitasyon programlarının ay- rıntılı ESC'nin kardiyak rehabilitasyon ve egzersiz fizyolojisi Görev Grubu'nun tutum bildirgesinde ele alınmıştır.¹⁸⁵

1. Psikolojik ve sosyoekonomik boyutlar

Gerek hastalarda, gerekse yakınlarında anksiyete neredeyse kaçınıl- maz olduğu için, rahatlatma ve hastalığın özelliklerini açıklama son derece önemlidir ve duyarlı bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Hasta ve yakınları eve dönüşten sonra sık görülen depresyon ve huzursuzluk olasılığı konusunda da uyarılmalıdır. İnkâr tutumunun yaygın olduğu

bilinmelidir; akut evrede bu koruyucu bir etki yapabilir, ancak daha sonra tanının kabul edilmesini güçleştirebilir. Geniş kapsamlı çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkla ilgili prognoz faktörleri arasında psikososyal faktörlere de yer olduğu gösterilmiştir,¹⁸⁶ enfarktüs sonrasındaki negatif prognoz faktörleri arasında en güçlü kanıtların depresyonla ilgili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, depresyonun (gelecekteki risk faktörleri açısından düzeltme yapıldıktan sonra) bağımsız bir risk faktörü olmaya devam edip etmediği henüz belli değildir ve bu faktörleri hedef alan herhangi bir girişimle prognozun düzeltilebileceğini gösteren pek az kanıt bulunmaktadır.^{187,188}

İşbaşı yapma ve diğer aktivitelere yeniden başlama konuları hasta taburcu edilmeden tartışılmalıdır.

2. Yaşam biçimi tavsiyeleri

Hastanede yatış sırasında olası koroner hastalık nedenleri hastalarla ve eşleriyle tartışılmalı ve sağlıklı beslenme, vücut ağırlığının denetim altına alınması, sigara içme ve egzersiz konularında kişiye özgü tavsiyeler verilmelidir (bkz. Bölüm H).¹⁸³

3. Fiziksel etkinlik

Akut olaydan çıkış süreci temelinde yaşları, enfarktüs öncesi etkinlik düzeyleri ve fiziksel kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak bütün

hastalara fiziksel etkinlik konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Seçilmiş bazı olgularda taburcu edilme öncesinde yapılan bir egzersiz testi bu değerlendirmeye ışık tutabilir ve yararlı bazı klinik bilgiler sağlamak yanında, çok endişeli hastaların rahatlamasını da sağlayabilir. Henüz reperfüzyon uygulamalarının başlatılmadığı dönemlere ait, egzersizin de içinde bulunduğu rehabilitasyon programlarının değerlendirildiği bir meta-analiz sonucuları mortalitede anlamlı azalma sağlandığını düşündürmektedir¹⁸⁹ ve bu bulgular 2003'e kadar gerçekleştirilen çalışmalarla güncellenen yeni bir meta-analizde doğrulanmıştır.¹⁹⁰

H. İkincil önleme

Koroner kalp hastalığı kronik bir durumdur ve STEMI sonrası iyileşen hastalarda yeni olay ve erken ölüm riski yüksektir. Enfarktüs sonrasında hastaların %8 ile %10'u taburcu edilmelerini izleyen bir yıl içinde yeniden enfarktüs geçirmektedir¹⁹¹ ve taburcu edilme sonrasında mortalite genel nüfustan çok daha yüksek olmaya devam etmektedir.

Kanıt dayalı bazı girişimlerle prognozu iyileştirmek mümkün olabilir. Gerçi bu geniş hasta grubunun uzun dönemli tedavisi pratik olan hekimlerin sorumluluğunda yürütülecektir, ancak hastanede başlatılmaları durumunda bu girişimlerin uygulanma olasılığı daha

Tablo 21 STEMI ardından uzun dönemli tedavi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Antitrombosit/antikoagülan ilaçlar		
Alerjisi olmayan bütün hastalarda daima kullanılmak üzere aspirin (günde 75–100 mg)	I	A
Akut tedaviden bağımsız olarak bütün hastalarda 12 ay boyunca klopidogrel (günde 75 mg)	IIa	C
Aspirinin kontrendike olmadığı bütün hastalarda klopidogrel (günde 75 mg)	I	B
Aspirin ve klopidogrelle tolere edemeyen hastalarda INR 2–3 dozunda oral antikoagülan	IIa	B
Klinik endikasyon varsa (örn. atriyal fibrilasyon, LV'de trombus, mekanik kapak) tavsiye edilen INR dozunda oral antikoagülan	I	A
Tromboembolik olay riski yüksek olan hastalarda düşük doz (75–100 mg) aspirine ek olarak antikoagülan (INR 2–3 dozunda)	IIa	B
Aspirin ve klopidogrelle ek olarak oral antikoagülan (yakın zamanda stent yerleştirilmesi artı oral antikoagülasyon endikasyonu) ^c	IIb	C
Aspirin ve klopidogrelle ek olarak oral antikoagülan (yakın zamanda stent yerleştirilmesi artı oral antikoagülasyon endikasyonu ve yüksek kanama riski)	IIb	C
β-blokerler		
Kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak, bu ilaçları tolere eden ve kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda oral β-bloker	I	A
ACE inhibitörü ve ARB		
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak ACE inhibitörü üzerinde durulmalıdır	IIa	A
Kontrendikasyon bulunmayan ve ACE inhibitörlerini tolere edemeyen bütün hastalarda, kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak ARB	IIa	C
Statinler		
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak elden geldiğince çabuk statin başlatılmalı ve LDL kolesterolün 100 mg/dL (2.5 mmol/L) düzeyinin altına inmesi hedeflenmelidir (ayrıca bkz. Tablo 22)	I	A
Grip aşısı		
Bütün hastalarda	I	B

^a Tavsiye sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Uzun süreli oral antikoagülasyon gerekirse, ilaç salan stent yerine, çıplak metal stent uygulanması durumunda hasta daha kısa süreli üçlü tedaviye maruz kalacak, böylece kanama riski daha düşük olacaktır.

Tablo 22 Özgül koroner risk faktörlerinin ve LV işlev bozukluğunun uzun dönemli tedavisi

Tavsiyeler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Sigaranın bırakılması		
Her görüşmede sigara içme statüsünü değerlendirmek ve sigarayı bırakma ve pasif sigara içiminden kaçınmayı tavsiye etmek	I	B
İzlemede sigara içmeye devam eden hastalara bupropion ve nikotin tedavisi	I	B
Antidepresanlar	IIa	C
Fiziksel aktivite		
Haftada en az beş kere egzersiz testi kılavuzluğunda orta yoğunlukta aerobik egzersiz	I	B
Yüksek risk altındaki hastalarda tıbbi gözetim altında rehabilitasyon programları	I	B
Diyabet tedavisi		
Yaşam biçimi değişiklikleri ve farmakoterapi ile HbA1c değerini %6.5'in altına indirmek	I	B
Diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, obezite, dislipidemi) etkili bir biçimde değiştirilmesi	I	B
Diyabet alanında uzmanlaşmış hekimle eşgüdüm sağlanması	I	C
Diyet ve vücut ağırlığının azaltılması		
VKİ 30 kg/m ² ya da daha yüksekse ve bel çevresi >102/88 cm (erkek/kadın) ise vücut ağırlığının azaltılması tavsiye edilmektedir	I	B
Tuz ve doymuş yağ alımının azaltılması ve düzenli meyve, sebze ve balık tüketimini temel alan diyet	I	B
Omega 3 yağ asidi (yağlı balık) tüketiminin artırılması	IIb	B
Yağlı balık tüketimi düşük olan kişilerde 1 g balık yağı desteği	IIa	B
Orta derecede alkol tüketimine caydırıcı yaklaşılmalıdır	I	B
Kan basıncı denetimi		
Yaşam biçimi değişiklikleri ve farmakoterapi ile kan basıncını 130/80 mmHg düzeyinin altına indirmek	I	A
Lipid tedavisi		
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak elden geldiğince çabuk statin başlatılmalı ve LDL kolesterolün 100 mg/dL (2.5 mmol/L) düzeyinin altına inmesi hedeflenmelidir	I	A
Yüksek risk altındaki hastalarda LDL kolesterol düzeyi daha da düşürülerek, 80 mg/dL (2.0 mmol/L) düzeyinin altına inilmesi üzerinde durulmalıdır	IIa	A
TG 150 mg/dL'nin (1.7 mmol/L) üzerinde ve/veya HDL kolesterol 40 mg/dL'nin (1.0 mmol/L) altındaysa yaşam biçimi değişiklikleri üzerinde durulmalıdır	I	B
Statinleri tolere edemeyen hastalarda, özellikle TG 150 mg/dL'nin (1.7 mmol/L) üzerinde ve/veya HDL kolesterol 40 mg/dL'nin (1.0 mmol/L) altındaysa, fibratlar ve omega 3 desteği üzerinde durulmalıdır	IIa	B
Kalp yetersizliği ya da LV işlev bozukluğu tedavisi		
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda oral β-blokerler	I	A
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda ACE inhibitörleri	I	A
Kontrendikasyon bulunmayan ve ACE inhibitörlerini tolere edemeyen bütün hastalarda ARB (valsartan)	I	B
EF %40 ya da daha düşükse ve kalp yetersizliği bulguları varsa, kreatinin düzeyinin erkeklerde 2.5 mg/dL'nin, kadınlarda ise 2.0 mg/dL'nin altında, potasyum düzeyinin de 5.0 mmol/L'nin altında olması koşuluyla, aldosteron antagonistleri	I	B
EF'nin %35 ya da daha düşük, QRS süresinin de 120 ms'nin üzerinde olduğu ve optimal ilaç tedavisine rağmen NYHA sınıf III–VI'te kalmaya devam eden hastalarda, miyokardiyal <i>stunning</i> (sersemleme) dışlanabilirse KRT	I	A
Ani ölümün önlenmesi		
STEMI'den en az 40 gün sonra EF %30–40 ya da daha düşükse ve NYHA sınıf II-III ya da daha yüksekse ICD	I	A
STEMI'den en az 40 gün sonra EF %30–35 ya da daha düşükse ve NYHA sınıf I ise ICD	IIa	B

^a Tavsiye sınıfı.^b Kanıt düzeyi.

TG = trigliserid.

yüksektir. Öte yandan, hastaya yaşam biçimi değişiklikleri de taburcu edilmeden önce açıklanmalı ve önerilmelidir. Bununla birlikte, yaşam boyu sürdürülmüş alışkanlıkları değiştirmek kolay değildir ve bu değişikliklerin uygulanması ve izlenmesi zaman alan bir süreçtir. Bu bağlamda, kardiyolog ile pratisyen hekim arasında yakın bir işbirliği belirleyici önem taşımaktadır. Tavsiyeler Tablo 21 ve 22'de görülmektedir.

1. Sigarayı bırakma

Sigara içen rastgele akut koroner sendrom hastalarında STEMI ile başurma olasılığı, sigara içmeyenlerden iki kat fazladır;¹⁹² bu da sigara içmenin güçlü bir protrombotik etki yaptığını göstermektedir. Gözlem çalışmalarında elde edilen kanıtlar sigarayı bırakanlarda sonraki yıllarda mortalitenin, sigaraya devam edenlerle karşılaştırıldığında

da en az üçte bir düştüğünü göstermektedir.¹⁹³ Sigaranın bırakılması ikincil önleme önlemleri arasında potansiyel olarak en etkili olanıdır ve bu hedefe ulaşmak için çok çaba harcanmalıdır. STEMI'nin akut evresinde hastalar sigara içmez ve nekahet dönemi, sağlık çalışanları için sigaranın bırakılmasını destekleme yönünden ideal dönemdir. Bununla birlikte, eve döndükten sonra sigaraya yeniden başlanması yaygındır ve rehabilitasyon sırasında desteğin ve tavsiyelerin sürdürülmesi gerekir. Nikotin yerine koyma, bupropion ve anti-depresanlar yararlı olabilir.¹⁸³ Akut koroner sendrom hastalarında nikotin flasterlerinin güvenli olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁴ Randomize bir çalışmada hemşire tarafından yönetilen programın da etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁵ Her hastanede bir sigarayı bırakma protokolü benimsenmelidir.

2. Diyet, diyet destekleri ve vücut ağırlığının denetimi

Geçtiğimiz dönemde yayımlanan sistematik bir derlemede ikincil önlemede besinlerin ve beslenmenin rolünün araştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların kanıtları yayımlanmıştır.¹⁹⁶ Güncel önleme kılavuzlarında¹⁸³ (i) çok çeşitli besinlerin yenilmesi; (ii) aşırı kiloluluktan kaçınmak için alınan kalorilerin ayarlanması; (iii) meyve ve sebze tüketiminin artırılması ve tam tahıllı ekmekek ve unlu gıdalar, balık (özellikle yağlı balık), yağsız et ve az yağlı süt ürünlerinin tüketilmesi; (iv) doymuş ve trans yağlar yerine bitkisel ve deniz ürünü kaynaklı doymamış ve çoklu doymamış yağların geçirilmesi ve tüketilen toplam yağ miktarının toplam kalori miktarının %30'undan az olması, bunun içinde de doymuş yağ payının üçte birden az olması ve (v) kan basıncı yüksekse tuz tüketiminin azaltılması tavsiye edilmektedir. İşlenmiş ve hazır gıdaların çoğunda tuz miktarı yüksektir ve yağların kalitesi kuşkuludur.

STEMI sonrasında antioksidan desteği kullanılmasını, düşük glisemik indeksli diyetleri ya da homosistein düşürücü tedavileri destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır. İkincil önlemede omega-3 yağ asidi desteğinin rolü açık değildir.¹⁸³ Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastaların incelendiği (açık yürütülen) tek randomize çalışma olan GISSI prevenzione çalışmasında, Akdeniz diyeti yanında günde 1 g balık yağı tüketilmesi yoluyla toplam ve kardiyovasküler mortalitede anlamlı azalma sağlanmıştır.¹⁹⁷ Bununla birlikte, GISSI prevenzione çalışmasının da dahil edildiği bir meta-analizde mortalite ya da kardiyovasküler olaylar üzerinde herhangi bir etki gösterilememiştir.¹⁹⁸ ve kaynağın ya da dozun sonlanımı etkilediğine ilişkin herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Obezite STEMI hastalarında giderek artan bir sorun oluşturmaktadır. Avrupa'da 65 yaşın altında akut koroner sendrom gelişen kadınların en az üçte birinde, erkeklerin de dörtte birinde vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m²'dir.¹⁹⁹ Güncel ESC kılavuzlarında¹⁸³ optimal VKİ < 25 kg/m² olarak tanımlanmakta ve kilo verme yoluyla obeziteyle ilişkili risk faktörlerinin çoğunun düzeltilebileceği göz önünde tutularak, VKİ'nin 30 kg/m² ya da daha yüksek olması, bel çevresinin ise $> 102/88$ cm (erkek/kadın) olması durumunda vücut ağırlığının azaltılması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, başlı başına vücut ağırlığının azaltılması yoluyla mortalitenin azaltılabileceği kesin olarak gösterilmemiştir.

3. Fiziksel aktivite

STEMI ardından rehabilitasyon amacıyla egzersiz tedavisi uzun zamandır kullanılmaktadır ve stabil koroner arter hastalığında dü-

zenli fiziksel egzersizin yararlı olduğu iyi bilinmektedir. Kardiyak olay sıklığının azaltılmasında dört mekanizmanın önemli rol oynadığı düşünülmektedir: (i) endotel işlevinin iyileşmesi; (ii) koroner lezyonlardaki ilerlemenin azalması; (iii) trombojenik riskin azalması ve (iv) kollateralizasyonun artması. Geniş kapsamlı bir meta-analizde koroner arter hastalığında koroner rehabilitasyon programlarının bir parçası olan egzersizlerin kardiyak mortalitede %26 azalmayla bağlantılı olduğu belirlenmiştir.²⁰⁰ Mortalite üzerindeki etkisi yanında, egzersizle rehabilitasyonun başka bazı yararlı etkileri olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Yaşlı hastalarda bile, hiç değilse egzersiz programı sırasında egzersiz kapasitesi, kardiyorespiratuar fitness ve kendini iyi hissetme açılarından da düzelme olduğu bildirilmektedir. Haftada en az beş kez 30'ar dakikalık orta yoğunlukta aerobik egzersiz tavsiye edilmektedir.¹⁸³ Fiziksel iş kapasitesinde birer basamaklık her artışa bütün nedenlere bağlı mortalite riskinde %8 ile %14 arasında azalmanın eşlik ettiği bildirilmektedir.

4. Antitrombosit ve antikoagülan tedavi

Antitrombosit Çalışmacılar İşbirliği Grubu²⁰¹ meta-analizinde enfarktüs sonrası hastalarda yeniden enfarktüs oluşumu ve ölüm riskinde yaklaşık %25 azalma sağlandığı gösterilmiştir. İncelenen çalışmalarda günlük aspirin dozları 75 ile 325 mg arasında değişmektedir. Görece düşük dozların etkili olduğunu ve bu dozlarda yan etkilerin daha az olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır.²⁰¹ Yaygın aspirin kullanımından önce gerçekleştirilen klinik çalışmalarda enfarktüs sonrasında sağkalan hastalarda oral antikoagülanların (vitamin K antagonistleri) yeniden enfarktüs oluşumu ve ölümü önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.^{202,203} Oral antikoagülasyon endikasyonu varsa (örn. atriyal fibrilasyon, LV'de trombus, mekanik kapaklar) aspirin yerine, tavsiye edilen INR (international normalized ratio, uluslararası normalleştirilmiş oran) düzeyinde oral antikoagülanlar uygulanabilir. Akut koroner sendrom geçiren hastaların 5 yıla kadar izlendiği geniş kapsamlı (> 10 000 enfarktüs hastasını kapsayan) bir meta-analizde tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında, aspirin ve oral yoldan INR 2–3 düzeyinde antikoagülasyon kombinasyonu ile tedavi edilen her 100 hastada üç majör istenmeyen olayın önlendiği ve bir majör kanamaya neden olduğu bildirilmiştir.²⁰⁴ Dolayısıyla, STEMI sonrasında sağkalan ve tromboembolik olay riski yüksek olan hastalarda bu kombinasyonun akla uygun bir tedavi olduğu düşünülebilir. Bazı hastalarda çifte antitrombosit tedavi ve oral antikoagülasyon (örn. stent yerleştirilmesi ve AF) endikasyonu vardır. İleriye dönük randomize çalışmaların bulunmadığı koşullarda kesin tavsiyelerde bulunmak mümkün değildir.^{205–207} Eldeki veriler eşzamanlı klopidogrel tedavisinin kısa sürdürülmesi ve kanama riskinin düşük olması koşuluyla, üçlü tedavinin risk–yarar oranının kabul edilebilir düzeyde olduğunu düşündürmektedir.^{205,206} Kanama riski daha yüksek olan hastalarda oral antikoagülanlar artı kısa süreli klopidogrel tedavisi alternatif bir yaklaşım oluşturabilir.²⁰⁵ En önemlisi, oral antikoagülasyon uygulanması gereken hastalarda ilaç salan stentlerden kaçınılmalıdır. Oral antikoagülanlar aspirin ya da klopidogrelle tolere edemeyen hastalarda da düşünülebilir.

Akut koroner sendrom ardından israrıcı ST segment elevasyonu olmayan 12 562 akut koroner sendrom hastasında ikincil önleme amaçlı (medyan 9 ay olmak üzere 3–12 ay boyunca aspirinle birlikte) klopidogrel uygulaması değerlendirilmiştir.²⁰⁸ On ikinci aya ka-

dar kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ya da inme bileşik son noktasında %20 görece risk azalması olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, iki grupta yaşamı tehdit edici nitelikte kanama ve kanamalı inme olguları benzer düzeyde olsa da, klopidogrel grubunda majör kanama gelişen hasta sayısı anlamlı ölçüde daha fazladır. Birincil PKG için ve fibrinolitik tedaviyle eşzamanlı olarak klopidogrel kullanılması konusu üzerinde daha önce durulmuştur (reperfüzyon tedavisi için bkz. bölüm D.1.). STEMI ardından klopidogrel için optimal tedavi süresi belirlenmemiştir. ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom hastalarında klopidogrel tedavisinin uzun dönemdeki etkilerine ilişkin CURE çalışması sonuçları ve nonSTEMI hastalarına ilişkin güncel tavsiyeler² temelinde, stent uygulansın ya da uygulanmasın 12 aylık bir tedavi süresi tavsiye edilmektedir.^{50,208} İlaç salan stent uygulanmış hastalarda daha uzun süreli tienopiridin tedavisi gerekli olabilir, ancak henüz bu konu özgül çalışmalarda açıklığa kavuşturulmamıştır.

5. β-blokerler

Birkaç çalışma ve meta-analizde enfarktüs sonrasında iyileşen hastalarda β-blokerlerin mortaliteyi ve yeniden enfarktüs oluşumunu %20–25 azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğu reperfüzyon çağından önce gerçekleştirilmiştir. Seksen iki randomize çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, STEMI sonrasında eşzamanlı olarak ACE inhibitörleri uygulansa bile uzun dönemli β-bloker tedavisiyle morbidite ve mortalite azalması sağlandığını gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır.¹⁴¹ Genel olarak kalp yetersizliğinde β-blokerlerle gözlemlenen anlamlı mortalite azalması, STEMI'den sonra bu ilaçların kullanılmasını destekleyen ek bir kanıt oluşturmaktadır. Eldeki çalışma sonuçlarının tamamında STEMI'den sonra iyileşen ve herhangi bir kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda β-blokerlerin sürekli kullanılması gerektiği görülmektedir.¹⁴¹

6. Kalsiyum antagonistleri

Verapamil²⁰⁹ ve diltiazem²¹⁰ ile yürütülen çalışmalarda bu ilaçlarla yeniden enfarktüs oluşumu ve ölümün önlenebileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır. Kalp yetersizliği bulunmayan ve fibrinolitik ilaçlarla tedavi edilen 874 STEMI hastasını kapsayan bir çalışmada, 6 ay boyunca diltiazem (günde 300 mg) ile koroner girişim olasılığında azalma sağlandığı bildirilmiştir.²¹¹ β-blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda, özellikle de obstrüktif havayolu hastalığında verapamil ve diltiazem kullanılması uygun olabilir. LV işlev bozukluğu varsa, bu tedavi dikkatli uygulanmalıdır. Dihidropiridinlerle yürütülen çalışmalarda prognozda iyileşme anlamında herhangi bir yarar gösterilememiştir; dolayısıyla bu ilaçlar yalnızca hipertansiyon ya da angina gibi açık endikasyon bulunan durumlarda uygulanmalıdır.¹⁴⁵

7. Nitratlar

Oral ya da transdermal nitrat uygulamasının prognozu iyileştirdiğine ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. ISIS-4¹⁴⁴ ve GISSI-3¹⁴³ çalışmalarında olaydan sonraki 4.–6. haftada yarar gösterilememiştir. Nitratlar angina pektoriste birinci sıra tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

8. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri

Birkaç çalışmada STEMI ardından rezidüel LV işlevi azalmış (<%40) hastalarda ACE inhibitörleriyle mortalitede düşüş sağlandığı gösterilmiştir.^{212–215} Daha sonra bu tablonun hiçbir özelliği devam etmese bile, akut evrede kalp yetersizliği gelişmiş, EF ≤%40 ya da duvar hareketi indeksi ≥1.2 olan hastalarda, herhangi bir kontrendikasyon yoksa ACE inhibitörü uygulanmasını destekleyen güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Yukarıda tartışıldığı gibi, kontrendikasyon yoksa bütün STEMI hastalarına hastaneye yatıştan itibaren ACE inhibitörü uygulanmasını destekleyen kanıtlar da bulunmaktadır.^{143,144,216} Bu yaklaşımın karşısında, akut evrede ACE inhibitörü uygulanan hastalarda hipotansiyon ve böbrek yetersizliği insidansının artması ve küçük inferiyor enfarktüs bulunan hastalar gibi görece düşük risk altındaki hastalarda yararın az olması gibi kanıtlar ileri sürülmektedir. Bu tedaviyi destekleyen kanıtlar arasında ise stabil kardiyovasküler hastalığı olan, ancak LV işlev bozukluğu bulunmayan hasta topluluklarında mortalite ve inme oranlarında azalma gibi yararlı etkiler belirtilmektedir.^{217–219} Ateroskleroz bulunan bütün hastalarda ACE inhibitörü tedavisi üzerinde durulması gerekir, ancak etkisi görece sınırlı olduğu için STEMI sonrasında kalp yetersizliği ya da sistolik LV işlev bozukluğu bulunmayan normotansif hastalarda bu ilaç grubunun uzun dönemli uygulanmasının zorunlu olduğu söylenemez.

STEMI'de ACE inhibitörlerine alternatif ARB'ler iki çalışmada değerlendirilmiştir: OPTIMAAL çalışmasında losartan (50 mg) tedavisinin kaptoprile (günde üç kez 50 mg) üstün olduğu ya da daha az etkili olmadığı gösterilememiştir.²²⁰ Tersine, VALIANT çalışmasında tek başına valsartan (günde iki kez 160 mg), tam doz kaptopril (günde üç kez 50 mg) ya da bu iki ilacın birlikte kullanılması (günde iki kez 80 mg ve günde üç kez 50 mg) karşılaştırılmıştır. Üç grupta mortalite benzer düzeydedir, ancak kaptopril grubunda tedavi daha sık yarıda bırakılmıştır.²²¹ Dolayısıyla, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen ve klinik kalp yetersizliği bulguları saptanan ve/veya EF ≤%40 olan hastalarda bu çalışmada uygulanan dozlarda valsartan tedavisi ACE inhibitörü tedavisine bir alternatif oluşturmaktadır.

9. Aldosteron blokajı

EPHESUS çalışmasında STEMI sonrasında LV işlev bozukluğu (EF ≤%40) ve kalp yetersizliği saptanan ya da diyabeti olan 6642 hasta eplerenon, bir seçici aldosteron blokajı ya da plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Ortalama 16 aylık izleme sonunda toplam mortalitede %15, ölüm ve kardiyovasküler olaylar nedeniyle hastaneye yatırılma bileşik son noktasında ise %13 düzeyinde görece azalma saptanmıştır.²²² Bununla birlikte, eplerenon uygulanan grupta ciddi hiperkalemi olguları daha fazladır. Sonuçlar STEMI sonrasında kalp yetersizliği gelişen ve EF değeri %40'ın altına düşen ya da diyabetli hastalarda, kreatinin değerinin erkeklerde 2.5 mg/dL'nin altında, kadınlarda ise 2.0 mg/dL'nin altında olması ve potasyum değerinin ≤5.0 mEq/L olması koşuluyla, aldosteron blokajı üzerinde durulabileceğini düşündürmektedir. Rutin olarak serum potasyum değerinin izlenmesi gerekmektedir ve diğer potansiyel potasyum tutucu ilaçlarla birlikte uygulanırken özel bir dikkat gösterilmelidir.

10. Kan basıncı denetimi

Arteriyel hipertansiyon tedavisine ilişkin ESC Kılavuzu'na göre, inme, miyokard enfarktüsü, böbrek hastalığı ve diyabetli kişilerde kan basıncının 130/80 mmHg değerinin altına indirilmesi hedeflenmelidir.²²³ Fiziksel aktivite ve vücut ağırlığının azaltılması gibi yaşam biçimi değişiklikleri yanında, STEMI sonrasında uygulanması tavsiye edilen ilaç tedavileri de (β -blokerler, ACE inhibitörleri ya da ARB'ler) bu hedefe ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Ancak, bunlara ek olarak farmakoterapi uygulanması gerekli olabilir.

11. Diyabet tedavisi

Koroner hastalığı bulunan kişilerde glukometabolik bozukluklar sık görülür ve aktif biçimde araştırılmalıdır. Anormal glukoz tolerans testi miyokard enfarktüsü ardından yeni kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı bir risk faktörü oluşturduğu için,²²⁴ hasta taburcu edilmeden önce ya da kısa süre sonra bu testin yapılması yararlı olabilir.²²⁵

Diyabetin kesinleştiği hastalarda, HbA1c düzeyinin \leq 6.5 olması hedeflenmelidir. Bu da farmakoterapi yanında, genellikle yoğun yaşam biçimi değişiklikleri (diyet, fiziksel aktivite, vücut ağırlığının azaltılması) uygulanmasını gerektirir. Diyabet konusunda uzmanlaşmış bir hekimle eşgüdüm içinde çalışmakta yarar vardır. Açlık glukoz düzeyi bozuk ya da glukoz tolerans bozukluğu olan hastalar için günümüzde yalnızca yaşam biçimi değişiklikleri tavsiye edilmektedir.²²⁵

12. Lipid profiline yönelik girişimler

Birkaç çalışmada koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde yeni iskemik olayların ve mortalitenin önlenmesinde uzun süreli statin tedavisinin yararları tartışmasız bir biçimde gösterilmiştir. ESC'nin Dördüncü Ortak Görev Grubu ve diğer dernekler tarafından belirlenen enfarktüs sonrasına ilişkin hedefler şöyledir: total kolesterol için 175 mg/dL (4.5 mmol/L); eğer mümkünse 155 mg/dL (4.0 mmol/L); LDL kolesterol için ise 100 mg/dL (2.5 mmol/L), eğer mümkünse 80 mg/dL (2.0 mmol/L).¹⁸³ Kalp hastalığına eşlik eden dislipidemi de ilaç tedavisiyle çok iyi sonuç alınsa da, koroner kalp hastalığı bulunan her hastada diyet temel bir önlem olmaya devam etmektedir. Lipid düşürücü tedavide üzerinde durulan en son tartışma konusu, bu hastalara yoğun tedavi mi, yoksa standart lipid düşürücü tedavi mi uygulanması gerektiği sorusudur. Farklı yoğunlukta statin tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını değerlendiren yeni bir meta-analizde koroner arter hastalığı bulunan toplam 29 395 hastayı kapsayan yedi çalışma ele alınmıştır.²²⁶ Görece daha az yoğun statin rejimleriyle karşılaştırıldığında, daha yoğun rejimlerle LDL kolesterol düzeyleri daha fazla düşmekte ve miyokard enfarktüsü ve inme riski azalmaktadır. Mortalite açısından kronik koroner arter hastalığı bulunan hastalar arasında herhangi bir etki saptanamamasına karşın [olasılık oranı (OO) 0.96, %95 güven aralığı (GA) 0.80–1.14], akut koroner sendrom tedavisinde daha yoğun statin rejimleri uygulanan hastalarda bütün nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (OO 0.75, %95 GA 0.61–0.93). Bu yedi çalışmanın hepsinde olaylar, ulaşılan LDL kolesterol düzeyi temelinde değil, randomizasyon koluna göre bildirilmiştir. Görece daha yoğun statin tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık yarısında LDL kolesterol 80 mg/dL (2.0 mmol/L) düzeyinin altına düşmemiştir ve çalışmaların hiçbirinde kombinasyon tedavileri test edilmemiştir.

tir. Bu analiz koroner arter hastalığı kesinleşmiş kişilerde daha yoğun statin rejimlerinin kullanılmasını desteklemektedir. Öte yandan, belli LDL kolesterol hedeflerine ulaşmak amacıyla lipid düşürücü kombinasyon tedavileri kullanmayı savunmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Statinleri tolere edemeyen ya da kontrendikasyon bulunan hastalarda diğer lipid düşürücü tedavilerin kullanılması uygun olabilir. Gemfibrozil (bir fibrat) ile yürütülen bir çalışmada,²²⁷ daha önce enfarktüs geçirmiş hastalardan HDL kolesterol düzeyi \leq 40 mg/dL (1.04 mmol/L) olmasına karşın, LDL kolesterol düzeyi \leq 140 mg/dL (3.6 mmol/L), trigliserid düzeyi ise \leq 300 mg/dL (7.7 mmol/L) olanlarda gemfibrozil tedavisi yararlı sonuç vermiş ve koroner arter hastalığından ölüm, ölümcül olmayan enfarktüs ve inme bileşik son noktasında %24 azalma sağlanmıştır. BIP çalışmasında daha önce enfarktüs geçirmiş ya da stabil anginası olan ve HDL kolesterol düzeyi düşük [\leq 45 mg/dL (1.2 mmol/L)] olan hastalara bezafibrat uygulamasıyla ölümcül olan ya da olmayan enfarktüs yinelemesi ya da ani ölüm insidansında anlamlılık düzeyine ulaşmayan %7.3'lük bir azalma sağlanmıştır. Başlangıçta trigliserid düzeyleri yüksek olan hastalarda bu son nokta açısından daha fazla yarar sağlandığı gözlemlenmiştir.²²⁸

Barsaktan kolesterol emilimini azaltan bir bileşik olan ezetimib LDL kolesterol (ve CRP) düzeyini düşürmektedir, ancak günümüzde bu ilacın STEMI sonrasında sağlanan hastalarda kullanılmasını destekleyen klinik veriler bulunmamaktadır.

13. Grip aşısı

Koroner arter hastalığı bulunan bütün hastalara, dolayısıyla da STEMI sonrasında sağlanan hastalara grip aşısı uygulanması endikedir.^{229,230}

14. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

NYHA sınıf III–IV aşamasında kalp yetersizliğinde optimal ilaç tedavisine rağmen semptomatik olmaya devam eden, EF değeri \leq 35 olan ve LV'de dilatasyon, normal sinüs ritmi ve geniş QRS kompleksleri (120 ms) saptanan hastalardan, makul bir işlevsel statüde 1 yıldan uzun süre sağkalım beklentisi olanlarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) kabul edilebilecek bir tedavi seçeneğidir.¹³⁷ Canlı miyokardda *stunning*'in dışlanabildiği bütün durumlarda, bu hastalar KRT uygulaması açısından değerlendirilebilir.

15. Profilaktik amaçlı implante edilebilen kardiyoverter–defibrilatör yerleştirme

Hem ani ölüm riskini, hem de toplam mortalite riskini tutarlı ve etkili bir biçimde azaltabileceği kanıtlanmış yegane özgül antiaritmik tedavi ICD'dir. Birincil önleme amaçlı ICD tedavisinin iki hasta grubunda ani ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir: (i) EF değeri \leq 40 olan ve süregen olmayan spontane VT ve elektrofizyolojik testlerle uyarılabilen süregen monomorfik VT gelişen hastalar;²³¹ (ii) en az 40 gün önce yaşanan enfarktüs sonucunda EF değeri \leq 30 olan ve kalp yetersizliği (NYHA işlevsel sınıf II ya da III semptomlar) bulunan hastalar.^{176,232–234} Bu temelde, EF değeri \leq 30 ile %35 arasında olan ve optimal ilaç tedavisinin sürdürüldüğü koşullarda NYHA işlevsel sınıf I olan hastalarda STEMI sonrasında ICD tedavisi akla uygun bir yaklaşımdır. Genelde, ICD implantasyonu akut olaydan en az 40

gün sonraya bırakılmalıdır. Öte yandan, revaskülarizasyon girişimlerinden sonra LV işlevinin geri gelmesi için yeterli süre bırakılmalı ve ICD ve implantasyon gereksinimi açısından yapılacak değerlendirmeler en az 3 ay sonraya ertelenmelidir. Mortaliteyi azaltmak için profilaktik antiaritmik ilaç tedavisi endike değildir.

I. Bakımın Lojistiği

1. Hastane öncesi bakım

a. Hastaya bağlı gecikme

STEMI'de en kritik dönem, çoğu zaman hastanın şiddetli ağrı çektiği ve kardiyak arrest riski altında olduğu en erken evredir. Ayrıca, reperfüzyon tedavisi başta olmak üzere, bazı tedaviler ne kadar erken başlatılırsa, yararlı etkileri de o kadar fazla olacaktır ("kazanılan zaman kas demektir"). Oysa çoğu zaman tıbbi yardım semptomların başlamasının üzerinden bir saat, hatta daha uzun süre geçtikten sonra talep edilmektedir. Yaşlı hastalarda, kadınlarda, diyabet hastalarında ve konjestif kalp yetersizliği hastalarında geç yardım talep etme olasılığı daha fazladır.

Koroner kalp hastalığı olduğu bilinen kişilerin eşlerini ve ailelerini kalp krizi semptomlarının neler olabileceği ve bunlara nasıl yanıt verilmesi gerektiği konusunda bilgilendirmek, tıbbi bakımın normal bir parçası sayılmalıdır. Gecikme süresini kısaltmak için toplumun eğitilmesinin yararı kesin olarak belli değildir. Ancak toplum hiç değilse acil sağlık hizmetlerine (ASH) nasıl başvurabileceğini bilmelidir.

b. Acil sağlık hizmetleri

Daha fazla gecikme olmasını önlemek için, acil tıbbi durumlarda başvurulacak iyi bilinen tek bir telefon numarasına sahip olan bir ASH sisteminin varlığı önemlidir.²³⁵ Hizmeti sunanların tıbbi eğitim düzeyleri değişkenlik gösterebilmektedir. İdeal olan kardiyolojik bir başvuru merkeziyle tele-konsültasyon olanağı bulunmasıdır, ancak bu olanak yalnızca az sayıda ülkede bulunmaktadır. Sürekli güncelleştirilen ve paylaşılan yazılı bir tedavi protokolü belirleyici önem taşımaktadır.²³⁶ ASH'nin kullanılması gecikme süresini kısaltsa da,²³⁷ birçok ülkede bu olanak, olması gerekenden daha az kullanılmaktadır.²³⁸

c. Kardiyopulmoner resüsitasyon konusunda toplumun eğitilmesi

Temel yaşam desteği teknikleri okullardaki eğitimin bir parçası olmalıdır. Polis ve itfaiye örgütleri gibi iş yaşamlarında kardiyak arrest ile karşılaşma olasılıkları en yüksek gruplar olan personeli ileri kardiyopulmoner resüsitasyon konusunda yeterince eğitilmelidir.

d. Ambülans servisi

STEMI tedavisinde ambülans (helikopter) servisinin belirleyici önemi vardır²³⁹ ve bu servis yalnızca bir nakil aracı olarak değil, başlangıçta tanı, sınıflandırma ve tedavinin uygulanacağı yer olarak da ele alınmalıdır.²⁴⁰ Ambülans, göğüs ağrısı çeken hastaların büyük çoğunluğuna çağrıyı izleyen 15 dakika içinde ulaşabilmelidir. Uygulanan bakımın kalitesi ilgili personelin eğitime düzeyine göre değişir. En basitinden bütün ambülans personeli STEMI semptomlarını tanımalı, oksijen uygulayabilmeli, ağrıyı giderebilmeli ve temel yaşam desteği sağlayabilmek üzere eğitilmelidir. Bütün acil ambülanslarında (helikopterlerinde) 12 derivasyonlu EKG kayıt cihazı ve defibrilatör bulun-

malı ve ekipten en az bir kişi ileri yaşam desteği eğitimi görmüş olmalıdır.

Ambülans personeli tanılmalı amaçlı EKG kaydı yapabilmeli ve bu kaydı ya yorumlayabilmeli, ya da deneyimli personel tarafından yorumlanmak üzere Koroner Yoğun Bakım (KYB) birimine ya da başka yere aktarabilmelidir. Hastaneye yatış öncesinde EKG kaydı hastanedeki kaydı çok hızlandırabilecek^{241,242} ve reperfüzyon tedavisi uygulanma olasılığını çok artırabilecektir.^{243,244}

Yalnızca birkaç ülkede var olan hekim de bulundurulmuş ambülanslarla, opioid ve fibrinolitik ilaç uygulamaları gibi daha ileri tanılmalı ve terapötik hizmetler verilebilir. Hastane öncesinde fibrinolitik tedavi uygulanması bu tür reperfüzyon tedavisinde gecikme süresini kısaltmanın en etkili yolu olduğu için,²⁴⁵ paramedikal personelin bu işlemleri yerine getirecek biçimde eğitilmesi tavsiye edilmektedir.²⁴⁶ Özgül bazı bölgelerde, havayolunu kullanan ambülans sistemleriyle nakildeki gecikmeler azaltılabilir ve sonuçları iyileştirilebilir.²⁴⁷

e. Hizmet ağları

Yukarıda belirtildiği gibi, verimli çalışan bir ambülans (helikopter) servisiyle birbirine bağlanan bir hastane ağının kurulması ve ortak bir tedavi protokolü uygulanması STEMI hastalarının optimal tedavisinde belirleyici önem taşımaktadır.

Böyle bir ağın kurulması durumunda, EKG'nin çekilip aktarılmasına kadar geçen sürenin 10 dakikanın altına, tele-konsültasyon süresinin en çok 5 dakikaya, ambülansın ulaşmasından fibrinolitik tedavinin başlatılmasına kadar geçen sürenin 30 dakikanın altına, ambülansın ulaşmasından ilk balon anjiyoplastiye kadar geçen sürenin ise en çok 120 dakikaya indirilmesi hedeflenmelidir. Düzenli aralıklarla bakım kalitesi, reperfüzyon tedavisinin gerektiği gibi uygulanıp uygulanmadığı, gecikme süreleri ve hasta sonuçları değerlendirilip karşılaştırılmalı ve süreci iyileştirmek için uygun önlemler alınmalıdır.

f. Pratisyen hekimler

Birçok ülkede erken STEMI tedavisinde pratisyen hekimlerin rolü önemini korumaya devam etmektedir. Bu ülkelerde çoğu zaman hastaların ilk başvurdukları merci pratisyen hekimdir. Genellikle hastayı tanıdıkları ve EKG kaydedip yorumlayabildikleri, opioid uygulayabildikleri, ambülans servisini çağırabildikleri ve gerekiyorsa defibrilasyon uygulayabildikleri için, çabuk hareket ederlerse pratisyen hekimler çok etkili olabilmektedirler.^{242,248} Ancak diğer bazı durumlarda pratisyen hekime başvuru hastane öncesindeki gecikmenin nedenlerinden birini oluşturmaktadır.^{249,250}

g. Hastaneye yatırma işlemleri

Hastaneye ulaştıklarında hastalara uygulanan işlemler hızla yapılmalı, özellikle tanı konulmasına ve endikasyon varsa fibrinolitik ilaç ya da birincil PKG uygulanmasına kadar geçen süre kısa olmalıdır. Birincil PKG adayları acil servise ya da KYB birimine uğramaksızın, doğrudan kateter laboratuvarına alınmalı, fibrinolitik uygulamasına aday hastalar ise doğrudan acil serviste tedavi edilmelidir.²⁵¹

2. Koroner Yoğun Bakım Birimi

STEMI hastaları ambülansla, acil serviste ya da kateter laboratuvarında uygulanan ilk reperfüzyon tedavisi ardından KYB birimine yatırılmalıdır. Yaşlı ve ağır hastalardaki karmaşık tablolar göz önünde tutularak, KYB birimleri yeterli donanıma sahip olmalı ve kendini mes-

leğine adanmış ve yeterli eğitimden geçmiş hekim ve hemşirelerden oluşan uygun personele sahip olmalıdır.

a. İnvazif olmayan izleme

STEMI'den kuşkulanan bütün hastalarda derhal EKG ile aritmilerin ve ST-segment değişikliklerinin izlenmesine başlanmalıdır. Bu en az 24 saat süreyle devam ettirilmelidir. EKG ile aritmilerin izlenmesine daha sonra da devam etmek gerekip gerekmediğine algılanan risk ve eldeki donanım olanakları temelinde karar verilir. Hasta KYB biriminden çıktıktan sonra, gerekiyorsa ritmin izlenmesine telemetri ile devam edilebilir. Akut evrede kalıcı kalp yetersizliği, şok ya da ciddi aritmiler gelişen hastalarda yeni olay riski yüksek olduğu için, bu gibi hastaların KYB biriminde daha uzun süre yatırılması gerekli olabilir.

b. İnvazif izleme

Bütün KYB birimleri invazif yoldan arteriyel kan basıncının ve pulmoner arter basıncının izlenmesine olanak veren beceri ve donanımına sahip olmalıdır. Arteriyel kan basıncının izlenmesi kardiyojenik şok gelişen hastalarda gereklidir. Geçmişten beri KYB birimlerinde hemodinamik açıdan stabil olmayan hastaların izlenmesinde pulmoner arter kateterleri kullanılmaktadır. Ancak yeni çalışmalarda²⁵²⁻²⁵⁴ rutin olarak bu girişimlere başvurmanın mortalite ya da hastanede yatış süresi üzerinde olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir. İnvazif izleme yöntemlerinin sınırlı olarak kullanılması tavsiye edilmektedir.

3. Taburcu edilme sonrası dönem

Multidisipliner rehabilitasyon hizmetleri oluşturulmalı ve hasta taburcu edilmeden önce ikincil önleme programının nasıl sürdürüleceği öğütlenmelidir.

J. Kanıtlardaki boşluklar

Semptom başlangıcının üzerinden 12 saatten daha uzun süre geçtikten sonra karşılaşılan STEMI hastalarında PKG uygulamasına ilişkin deneyimler sınırlıdır. Hastaların toplumdaki sağlık kuruluşlarından birincil PKG uygulanmak üzere PKG uygulanabilen bir hastaneye nakledilmesi bir sorun olmaya devam etmektedir. En iyi hizmet ağlarında bile, birçok hastaya PKG tedavisi tavsiye edilen pencere

dönemi geçtikten sonra uygulanabilmektedir. Acil sağlık hizmetlerine erken ulaşan hastalarda bu girişim tavsiye edilen pencere dönemi içinde uygulanamayacaksa, PKG uygulanabilen bir hastaneye nakil sırasında hastane öncesinde fibrinolitik tedavisi uygulanmasının yararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Toplumdaki hastanelerde çalışan kardiyologlar nakil öncesinde hangi farmakolojik tedavilerin başlatılması gerektiği konusuna henüz kesin yanıt verememektedirler. Bazı hastalarda birincil PKG ve stent uygulaması ardından oral antikoagülasyon başlatılması gerekmektedir. Bu amaçla aspirin ve/veya bir ADP antagonisti artı kumarin tedavisinin bütün hastalarda etkili ve güvenli olup olmadığı, ayrıca bu antitrombotik rejim için optimal uygulama süresinin ne olduğu bilinmemektedir. Mekanik komplikasyonlar gelişen hastalarla ilgili randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

K. Görev Grubu tarafından kılavuzun hazırlanması

Bu Görev Grubu ESC tarafından 2006'da oluşturulmuştur. Her bir üye 2003 kılavuzunun kendi uzmanlık alanlarını ilgilendiren bölümlerini güncelleştirmeye davet edilmişlerdir. Bunlar 16 Mart 2007 ve 8 Ocak 2008'de Frankfurt'ta yapılan toplantılarda tartışılmıştır. Birkaç kez gözden geçirildikten sonra, nihai belge 19 Ağustos 2008'de onaylanmak üzere Uygulama Kılavuzu Komitesi'ne sunulmuştur. Bu belgenin hazırlanmasında Veronica Dean, Karine Piellard (ESC), Krista Bogaert, Anita Meuris ve Roos Struyven'in (Leuven Üniversitesi) büyük yardımları olmuştur. Kılavuzların geliştirilme sürecine endüstri dahil edilmemiştir.

Kılavuzlardaki tavsiyeler çoğu zaman pratikte uygulanmamakta ve yararı pek az ya da yararsız tedaviler yaygın biçimde kullanılmaya devam etmektedir. Örneğin, geniş kapsamlı kayıtlar incelendiğinde, bütün STEMI hastalarının yaklaşık %30'una reperfüzyon tedavisi uygulanmadığı gösterilmiştir.²⁵⁵⁻²⁵⁷ Kılavuzların uygulanmasını güvence altına almak için sürekli tıp eğitiminin sürdürülmesi ve denetimlerin devam ettirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çabada Görev Grupları aktif bir rol oynamalıdır.

Bu belgenin elektronik sürümüne Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin sitesinden erişim olanağı bulunmaktadır: www.eskardiyo.org, 'Scientific information', Guidelines bölümü.

"İsrarcı ST-Segment Yükselmesi Olan Hastalarda Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi" adlı CME metni, Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu (EBAC: European Board for Accreditation in Cardiology) tarafından 5 saatlik Eksternal CME kredisiyle derecelendirilmektedir. Her katılımcı, eğitimsel etkinlik sırasında geçirilen kredi saatlerini belirtmelidir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS: Union of European Medical Specialists) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi'nin (EACCME: European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna göre, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlıya yol açabilecek potansiyel bir çıkar çatışmasını açıklamıştır. CME etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur. Bu makale için CME soruları şu adresten öğrenilebilir: *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj) ve European Society of Cardiology (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

Kaynaklar

- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525–2538.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;**28**:1598–1660.
- Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:937–954.
- Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, van der Ent M, Regar E, de Jaegere P, van der Giessen W, de Feyter P, Serruys PW. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006;**27**:1921–1927.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;**358**:1336–1345.
- Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;**111**:1160–1165.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1685–1695.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;**111**:3481–3488.
- Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;**105**:526–532.
- Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;**351**:1716–1718.
- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;**83**:361–366.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;**367**:579–588.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;**353**:1547–1557.
- Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006;**151**:501–507.
- Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, Todor TG, Vahanian A, Van de Werf F. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;**297**:43–51.
- Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;**367**:569–578.
- 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**:1091–1094.
- 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**:231–240.
- Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, Tubaro M, Weidinger F. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:2733–2741.
- Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;**91**:1659–1668.
- 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**:2031–2037.
- European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005;**67** Suppl 1:S3–S189.
- Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schühlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A; Beyond 12 h Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) 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**:2865–2872.
- 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, Knaterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;**355**:2395–2407.
- Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino P, Kattritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Loboz-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2008, in press.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:804–847.
- Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:1573–1580.
- Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouranche X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006;**27**:1054–1060.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;**361**:13–20.
- Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:1949–1956.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**346**:957–966.
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;**355**:1093–1104.
- Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemenij F, Slagboom T, van der Wiekem LR, Tijssen JG, Rensing BJ, Patterson M. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;**355**:1105–1113.
- Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varicchio A, Pitti 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**:2706–2713.
- De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambink JH, de Boer MJ. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:991–997.
- Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, Granger CB, Dabbous OH, Kline-Rogers E, Eagle KA. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;**93**:1552–1555.
- Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;**92**:824–826.
- Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;**95**:100–101.
- Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;**94**:772–774.
- Boersma E. 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**:779–788.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;**114**:2019–2025.
- Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schühlen H, Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schomig A. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:734–741.
- 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**:625–634.
- Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**358**:2205–2217.
- Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Gianitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial Infarction Evaluation (On-TIME)

- 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:537-546.
46. 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. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;**353**:2758-2768.
 47. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:422-430.
 48. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nosteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;**113**:2906-2913.
 49. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;**115**:326-332.
 50. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;**110**:1202-1208.
 51. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, Gabriel S, Jackson J, Chen R, Caro J, Steinhilb S, Topol E, Weintraub WS. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:761-769.
 52. 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. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1179-1189.
 53. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;**112**:2946-2950.
 54. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:931-938.
 55. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;**293**:1759-1765.
 56. Stone GW, Witzencbacher 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**:2218-2230.
 57. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;**295**:1519-1530.
 58. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GG, Trani C, Romagnoli E, Mazzari M, Mongiardo R, Siviglia M, Niccoli G, De Vita M, Porto I, Schiavoni G, Crea F. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008;**123**:313-321.
 59. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;**358**:557-67.
 60. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;**371**:1915-20.
 61. 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**:311-322.
 62. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;**356**:2028-2030.
 63. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;**283**:2686-2692.
 64. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;**348**:771-775.
 65. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;**108**:2851-2856.
 66. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg P-G, 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 J-P, Simon T, the 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**:268-276.
 67. 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 Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;**113**:2398-2405.
 68. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de Werf F, Aylward PE, Topol EJ, Califf RM. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;**92**:2811-2818.
 69. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkila J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocchetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;**354**:716-722.
 70. 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**:1118-1123.
 71. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, Armstrong PW, Topol EJ, Califf RM. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;**95**:2508-2516.
 72. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:673-682.
 73. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V for the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROIICA)-Investigators and the European Resuscitation Council (ERC) Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008, in press.
 74. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, Hudson MP, Lesaffre E, Fu Y, Goodman S, Houben K, Munsters K, Granger CB, Pieper KS, Califf RM, Topol EJ, Van de Werf F. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies. *Circulation* 2001;**103**:954-960.
 75. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue 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**:559-568.
 76. 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. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;**28**:949-960.
 77. 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**:417-424.
 78. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Ebal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:1045-1053.
 79. 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;ii:349-360.
 80. 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**:1607-1621.
 81. Topol EJ for The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1905-1914.
 82. The 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**:605-613.
 83. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, Lopez-Bescos L, Mueller E, Pfisterer M, Van de Werf F. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;**67**:122-128.
 84. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival

- after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:1615–1622.
85. Thompson PL, Aylward PE, Federman J, Giles RW, Harris PJ, Hodge RL, Nelson GI, Thomson A, Tonkin AM, Walsh WF. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 h after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Circulation* 1991;**83**:1534–1542.
 86. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, Woodlief LH, Lee KL, Bovill EG, Simes RJ, Topol EJ. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;**93**:870–878.
 87. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogart 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**:135–142.
 88. 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**:1566–1573.
 89. 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**:1066–1071.
 90. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S; for the 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**:324–331.
 91. The 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**:1855–1863.
 92. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, Krzeminska-Pakula M, Danchin N, White HD, Santopinto J, Bigonzi F, Hecquet C, Vittori L. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1348–1356.
 93. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, Bassand JP, Budaj A, Chrolavicius S, Fox KA, Granger CB, Mehta SR, Pais P, Peters RJ, Xavier D, Zhu J, Yusuf S. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2007;**29**:315–323.
 94. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. Effect of glucose–insulin–potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**293**:437–446.
 95. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, Bassand JP, Budaj A, Chrolavicius S, Fox KA, Granger CB, Mehta SR, Pais P, Peters RJ, Xavier D, Zhu J, Yusuf S; for the OASIS-6 Investigators. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008;**29**:315–323.
 96. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;**85**:1699–1705.
 97. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;**93**:223–228.
 98. Kelly RV, Cohen MG, Runge MS, Stouffer GA. The no-reflow phenomenon in coronary arteries. *J Thromb Haemost* 2004;**2**:1903–1907.
 99. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;**92**:2072–2078.
 100. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;**109**:310–315.
 101. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;**357**:1121–1135.
 102. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;**26**:667–674.
 103. Galiuto L, Barchetta S, Paladini S, Lanza G, Rebuzzi AG, Marzilli M, Crea F. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;**93**:1376–1380.
 104. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;**3**:499–506.
 105. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, Higashino Y, Okamura A, Masuyama T, Hori M, Fujii K, Minamino T. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;**94**:1269–1275.
 106. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987;**75**:817–829.
 107. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;**97**:2302–2306.
 108. Eckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;**22**:729–739.
 109. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1775–1780.
 110. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Colter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;**101**:239–243.
 111. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, Palagi C, Volterrani D, Mariani M. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;**24**:67–76.
 112. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, Mann K, Erbel R, Jakob H. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114(Suppl 1):I448–I453.
 113. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**125**:115–119.
 114. Nicod P Jr., Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, Henning H, Ross J Jr. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;**61**:1165–1171.
 115. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;**29**:2388–2442.
 116. 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. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; **285**:190–192.
 117. Leshower BG, Gleason TG, O'Hara ML, Pochettino A, Woo YJ, Morris RJ, Gardner TJ, Acker MA. Safety and efficacy of left ventricular assist device support in postmyocardial infarction cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**:1365–1370; discussion 1370–1371.
 118. Tayara W, Starling RC, Yamani MH, Wazni O, Jubran F, Smedira N. Improved survival after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock with circulatory support and transplantation: comparing aggressive intervention with conservative treatment. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**:504–509.
 119. Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2007;**28**:2057–2063.
 120. Cummings RG, Califf R, Jones RN, Reimer KA, Kong Y-H, Lowe JE. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 1989;**47**:824–830.
 121. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992;**70**:147–151.
 122. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992;**93**:683–688.
 123. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Toublou P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;**26**:330–335.
 124. Chen Q, Darlymple-Hay MJ, Alexiou C, Ohri SK, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Mitral valve surgery for acute papillary muscle rupture following myocardial infarction. *Heart Valve Dis* 2002;**11**:27–31.
 125. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998;**98**:2567–2573.
 126. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006;**151**:806–812.
 127. Huijuri H, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;**345**:1473–1482.
 128. Gardner RA, Krueger WB, Pickard JS, Celio PV. Nonsustained ventricular tachycardia in 193 U.S. military aviators: long-term follow-up. *Aviat Space Environ Med* 2000;**71**:783–790.
 129. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;**80**:35J–39J.
 130. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death— executive summary: a report of the American College of Cardiology

- ology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;**27**:2099–2140.
131. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;**101**:969–974.
 132. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijsen HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;**114**:e257–e354.
 133. Goldstein JA, Lee DT, Pica MC, Dixon SR, O'Neill WW. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2005;**16**:265–274.
 134. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;**149**:670–674.
 135. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;**94**:2424–2428.
 136. Gregoratos G Jr., Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Gregoratos G, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;**106**:2145–2161.
 137. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluz M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;**28**:2256–2295.
 138. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E, Zaret BL, Wackers FJT, Braunwald E for the TIMI Investigators. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;**83**:422–437.
 139. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, Mortelmans L, Wackers FJ, Willems GM, Heidbuchel H, Lesaffre E, Scheys I, Collen D, De Geest H. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardic agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:407–416.
 140. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brenner 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**:634–640.
 141. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;**318**:1730–1737.
 142. COMMIT (Clopipogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1622–1632.
 143. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;**343**:1115–1122.
 144. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;**345**:669–685.
 145. 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**:1295–1297.
 146. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995;**345**:686–687.
 147. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol* 1995;**75**:1173–1175.
 148. Antman E. The MAGIC trial. Presented at the XXIVth Scientific Sessions of the European Society of Cardiology in Berlin, September 2002.
 149. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Bradshaw BH, Downey WE, Pulsipher MW. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction versus left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;**99**:431–435.
 150. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, Tebbe U, Molhoek P, Schroder R. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:876–881.
 151. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765–775.
 152. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:171–179.
 153. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000;**21**:1750–1758.
 154. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:229–234.
 155. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;**249**:225–235.
 156. Roe MT, Peterson ED, Newby LK, Chen AY, Pollack CV Jr, Brindis RG, Harrington RA, Christenson RH, Smith SC Jr, Califf RM, Braunwald E, Gibler WB, Ohman EM. The influence of risk status on guideline adherence for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;**151**:1205–1213.
 157. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;**24**:838–844.
 158. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, White HD, Stebbins AL, Barbash GI, Vahanian A, Topol EJ, Califf RM. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1606–1610.
 159. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14**:28–36.
 160. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;**10**:423–428.
 161. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;**285**:430–436.
 162. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver WD. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;**96**:183–186.
 163. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;**99**:2626–2632.
 164. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:57–65.
 165. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 1996;**17**:1337–1344.
 166. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;**314**:1512–1515.
 167. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;**26**:650–661.
 168. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;**117**:1610–1619.
 169. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;**26**:1245–1248.
 170. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasike BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003;**42**:1050–1065.
 171. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;**351**:1285–1295.

172. Assali AR, Brosh D, Ben-Dor I, Solodky A, Fuchs S, Teplitsky I, Kornowski R. The impact of renal insufficiency on patients' outcomes in emergent angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;**69**:395-400.
173. Behar S, Kishon Y, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Abinader E, Agmon J, Friedeman Y, Barzilai J, Kauli N, Palant A, Peled B, Reisin L, Schlesinger Z, Zahavi I, Goldbourt U. Prognosis of early versus late ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1994;**45**:191-198.
174. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Bietru A, Mulet J, Sanz G. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:529-533.
175. Natale A, Sra J, Axtell K, Maglio C, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Jazayeri M, Akhtar M. Ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia with critical coronary artery stenosis: does bypass surgery suffice? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;**5**:988-994.
176. 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. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225-237.
177. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1573-1582.
178. Ezekowitz J, Armstrong P, McAlister F. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003;**138**:445-452.
179. Sarter BH, Finkle JK, Gerszten RE, Buxton AE. What is the risk of sudden cardiac death in patients presenting with hemodynamically stable sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:122-129.
180. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D; GRACE Investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;**93**:177-182.
181. Sitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1440-1445.
- 181b. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;**32**:375-410.
182. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, Chung ES, Menon S, Nallamothu BK, Chan PS. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1820-1827.
183. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruijlope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington P, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;**28**:2375-2414.
184. Jolly K, Lip GY, Taylor RS, Raftery JP, Mant JW, Lane D, Greenfield S, Stevens A. The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study (BRUM): a randomised controlled trial comparing home-based with centre-based cardiac rehabilitation. *Heart* 2008 Mar 10 [Epub ahead of print].
185. Giannuzzi P, Mezzani A, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, Dugmore L, Hambrecht R, Hellemans I, McGee H, Perk J, Vanhees L, Veress G; Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. European Society of Cardiology. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;**24**:1273-1278.
186. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:637-651.
187. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002902.
188. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;**27**:2763-2774.
189. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;**80**:234-244.
190. 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**:682-692.
191. Buch P, Rasmussen S, Gislason GH, Rasmussen JN, Kober L, Gadsboll N, Stender S, Madsen M, Torp-Pedersen C, Abildstrom SZ. Temporal decline in the prognostic impact of a recurrent acute myocardial infarction 1985 to 2002. *Heart* 2007;**93**:210-215.
192. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart* 2005;**91**:1141-1147.
193. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Ulvenstam G, Vedin A, Wedel H, Wilhelmsson C, Wilhelmson L. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983;**49**:416-422.
194. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;**95**:976-978.
195. Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD, DeBusk RF. Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med* 1990;**113**:118-123.
196. Mead A, Atkinson G, Albin D, Alpey D, Baic S, Boyd O, Cadigan L, Clutton L, Craig L, Flanagan C, Greene P, Griffiths E, Lee NJ, Li M, McKechnie L, Ottaway J, Paterson K, Perrin L, Rigby P, Stone D, Vine R, Whitehead J, Wray L, Hooper L. Dietary guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease—evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006;**19**:401-419.
197. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;**354**:447-455.
198. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;**332**:752-760.
199. Rosengren A, Wallentin L, A KG, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;**25**:663-670.
200. 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**:682-692.
201. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71-86.
202. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;**323**:147-152.
203. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of longterm oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;**343**:499-503.
204. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;**27**:519-526.
205. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaitinen MA, Airaksinen TJ, Niemela M, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;**28**:726-732.
206. Rubboli A, Milandri M, Castelvetri C, Cosmi B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005;**104**:101-106.
207. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, Lefkowitz J, Agnelli G, Goodman SG, Budaj A, Gulba DC, Allegro J, Brieger D for the GRACE Investigators. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007;**28**:1717-1722.
208. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494-502.
209. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;**66**:779-785.
210. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;**319**:385-392.
211. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, Whitehead A, Bertrand ME, Col JJ, Pedersen OL, Lie KI, Santoni JP, Fox KM. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;**355**:1751-1756.
212. 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. 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**:669-677.
213. 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**:821-828.
214. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;**332**:80-85.
215. 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**:1670-1676.

216. 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 randomised trials. *Circulation* 1998;**97**:2202-2212.
217. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; **368**:581-588.
218. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1576-1583.
219. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:787-796.
220. Dickstein K, Kjekshus J. 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**:752-760.
221. 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, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893-1906.
222. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gattin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309-1321.
223. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Rulope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;**28**:1462-1536.
224. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;**25**:1990-1997.
225. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piorri SG, Blenc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**:88-136.
226. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;**178**:576-84.
227. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:410-418.
228. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;**102**:21-27.
229. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;**25**:25-31.
230. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, Ksiezzycka E, Przyluski J, Piotrowski W, Maczynska R, Ruzyllo W. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;**29**:1350-1358.
231. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:1882-1890.
232. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoeks A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierrard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1115-1140.
233. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;**6**:501-508.
234. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877-883.
235. Chevalier V, Alauze C, Soland V, Cuny J, Goldstein P. Impact of a public-directed media campaign on emergency call to a mobile intensive care units center for acute chest pain. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003;**52**:150-158.
236. Terkelsen CJ, Norgaard BL, Lassen JF, Andersen HR. Prehospital evaluation in ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Electrocardiol* 2005;**38**:187-192.
237. Hutchings CB, Mann NC, Daya M, Jui J, Goldberg R, Cooper L, Goff DC Jr, Cornell C. Patients with chest pain calling 9-1-1 or self-transporting to reach definitive care: which mode is quicker? *Am Heart J* 2004;**147**:35-41.
238. Cabrita B, Bouyer-Daloz F, L'Huillier I, Dentan G, Zeller M, Laurent Y, Bril A, Jolak M, Janin-Manificat L, Beer JC, Yeguiayan JM, Cottin Y, Wolf JE, Freysz M. Beneficial effects of direct call to emergency medical services in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 2004;**11**:12-18.
239. Fukuoka Y, Dracup K, Ohno M, Kobayashi F, Hirayama H. Symptom severity as a predictor of reported differences of prehospital delay between medical records and structured interviews among patients with AMI. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2005;**4**:171-176.
240. Johansson I, Stromberg A, Swahn E. Ambulance use in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 2004;**19**:5-12.
241. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;**270**:1211-1216.
242. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992;**305**:548-553.
243. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The pre-hospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:498-505.
244. Le May MR, Davies RF, Dionne R, Maloney J, Trickett J, So D, Ha A, Sherrard H, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Stiell IG, Poirier P, Labina M. Comparison of early mortality of paramedic-diagnosed ST-segment elevation myocardial infarction with immediate transport to a designated primary percutaneous coronary intervention center to that of similar patients transported to the nearest hospital. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1329-1333.
245. Bouten MJ, Simoons ML, Hartman JA, van Miltenburg AJ, van der Does E, Pool J. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992;**13**:925-931.
246. Grijsseels EW, Deckers JW, Hoes AW, Hartman JA, van der Does E, Van Loenen E, Simoons ML. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995;**16**:325-332.
247. Hata N, Kobayashi N, Imaizumi T, Yokoyama S, Shinada T, Tanabe J, Shiiba K, Suzuki Y, Matsumoto H, Mashiko K. Use of an air ambulance system improves time to treatment of patients with acute myocardial infarction. *Intern Med* 2006;**45**:45-50.
248. Colquhoun MC, Julian DG. Treatable arrhythmias in cardiac arrests seen outside hospital. *Lancet* 1992;**339**:1167.
249. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;**114**:168-182.
250. Leslie WS, Urie A, Hooper J, Morrison CE. Delay in calling for help during myocardial infarction: reasons for the delay and subsequent pattern of accessing care. *Heart* 2000;**84**:137-141.
251. Rokos IC, Larson DM, Henry TD, Koenig WJ, Eckstein M, French WJ, Granger CB, Roe MT. Rationale for establishing regional ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks. *Am Heart J* 2006;**152**:661-667.
252. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K. PAC-Man study collaboration. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:472-477.
253. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness. The ESCAPE Trial. *JAMA* 2005;**294**:1625-1633.
254. 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**:1664-1670.
255. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;**21**:1440-1449.
256. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;**141**:190-199.
257. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, Van de Werf F, Lopez-Sendon J, Goodman SG, Quill A, Fox KAA, for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008;**29**:609-617.