



**УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
ЈЗУ УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА КАРДИОЛОГИЈА**

**- МАГИСТЕРСКИ ТРУД (поднесок) -**

**ВЛИЈАНИЕ НА ПРИМЕНЕТИОТ ТЕРАПЕВТСКИ ТРЕТМАН ВРЗ РАНИОТ  
КЛИНИЧКИ ТЕК КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АКУТЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ СО СТ-  
СЕГМЕНТ ЕЛЕВАЦИЈА ОД ИСТОЧНИОТ РЕГИОН НА РЕПУБЛИКА  
МАКЕДОНИЈА**

**Ментор**

**Проф.д-р Сашко Кедев**

**Изработил**

**д-р Гордана Камчева**

**Скопје, 2011 година**

**Посветено на моите родители**

## **СОДРЖИНА**

<b>1. ВОВЕД</b>	<b>5</b>
1.1 Дефиниција на АМИ/СТЕМИ	
1.2 Патогенеза на АМИ/СТЕМИ	
1.3 Ризик фактори за коронарна артериска болест (КАБ) и СТЕМИ	
1.4 Дијагноза и третман на АМИ со ST- сегмент елевација (СТЕМИ)	
1.4.1 Прв контакт со лекар и ургентен третман/тријажа на пациентите	
1.4.2 Прехоспитален и ран хоспитален третман (иницијација на активна реперфузиона терапија - фармаколошка или механичка, што е можно побргу)	
1.4.2.1 Фибринолитична терапија	
1.4.2.2 Перкутани коронарни интервенција (ПКИ)	
1.4.3 Понатамошен хоспитален третман што се однесува на компликациите и нивните последици	
1.4.4 Иницијација на мерки за секундарна превенција пред испис од болница	
1.5 Избор на третман на СТЕМИ во Европа	
1.6 Статистички податоци за Република Македонија	
1.6.1 Статистички податоци за Источен регион на Р.Македонија	
1.7 Избор на третман на СТЕМИ во источен регион на Р. Македонија	
<b>2. МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО</b>	<b>30</b>
<b>3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО</b>	<b>31</b>
<b>4. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО</b>	<b>32</b>
4.1 Дизајн на студија	
4.2 Методологија на собирање на податоците	
4.3 Протокол за работа	
4.4 Статистичка обработка	
<b>5. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА</b>	<b>35</b>
5.1 Демографски карактеристики на пациентите	
5.2 Ризик фактори и коморбидитети	
5.3 Вид на добиениот третман	
5.4 Времетраење на хоспитализацијата	

- 5.5 Временски интервали
- 5.6 Електрокардиографски обележја
- 5.7 Ангиографски обележја
- 5.8 Перипроцедурални компликации
- 5.9 Ран интрахоспитален морбидитет
- 5.10 Вид на транспорт на пациентите
- 5.11 Ран интрахоспитален морталитет

<b>6. ОСВРТ НА РЕЗУЛТАТИТЕ СО ДРУГИ КЛИНИЧКИ СТУДИИ</b>	<b>89</b>
<b>7. ОГРАНИЧУВАЊА И ПРЕДНОСТИ НА СТУДИЈАТА</b>	<b>102</b>
<b>8. КОРИСТ ОД СТУДИЈАТА</b>	<b>103</b>
<b>9. ЗАКЛУЧОК</b>	<b>105</b>
<b>10. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>108</b>

## **ВОВЕД**

Коронарната артериска болест, со нејзината доминантно препознатлива акутна клиничка манифестација – Акутниот миокарден инфаркт, продолжува да биде водечка причина за смрт во развиените, но уште повеќе во транзициските и земјите во развој. Дури 30% од годишната смртност на глобално ниво се должи на кардиоваскуларен морталитет, а значаен дел од него е морталитетот кој се јавува при акутен инфаркт на миокардот. Се предвидува дека до 2020 година ќе биде главна причина за смрт во целиот свет. **(1,2)**

Миокардниот инфаркт преставува огромен општествен проблем, од медицински, социјален и економски карактер. Тој инволвира значаен медицински проблем, од аспект на што порана дијагноза и третман на болеста. Од друга страна, овие постапки вклучуваат современи и скапи терапевтски постапки, вклучително и постапка на повторно воспоставување на протокот во “инфарктната артерија” со перкутани коронарни интеревентни процедури. Во подоцнежната фаза секундарната превенција, лекувањето, потребата од хируршка миокардна реваскуларизација (која се јавува како нужност кај дел од пациентите) и медицинската рехабилитација претставуваат значаен економски товар, кој уште повеќе се зголемува доколку се знае дека овие пациенти имаат долги боледувања и предвремено пензионирање. Социјалниот момент е уште позначаен ако се додаде фактот дека голем дел од овие пациенти имаат потреба и од социјална рехабилитација во периодот кој следува по акутната фаза на болеста. **(3)**

### **Дефиниција на АМИ/СТЕМИ**

Акутниот миокарден инфаркт може да се дефинира од голем број различни перспективи зависно од клиничките, електрокардиографските (ЕКГ), биохемиските и патолошките карактеристики. **(4,5)** Пациентите кои презентираат симптоми на исхемија и перзистентна СТ-сегмент елевација на ЕКГ се класифицираат како пациенти со Акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (СТЕМИ). Повеќето од овие пациенти ќе имаат и типичен пораст на биохемиските маркери показатели на миокардна некроза и ќе прогредираат во Q-бран миокарден инфаркт. **(5)**

Вистинската природна историја на СТЕМИ е тешко да се воспостави од голем број на причини: честата појава на “тивок” срцев удар, фреквенција на ненадејна смрт надвор од болница, како и различни методи и дефиниции кои се користат во дијагнозата на оваа состојба. Повеќе студии постојано покажуваат дека вкупната стапка на смртност кај пациенти со миокарден инфаркт или акутен коронарен синдром во првиот месец од манифестирањето е приближно околу 50%, а околу половина од нив отпаѓа на починати пациенти во рамките на првите 2 часа од

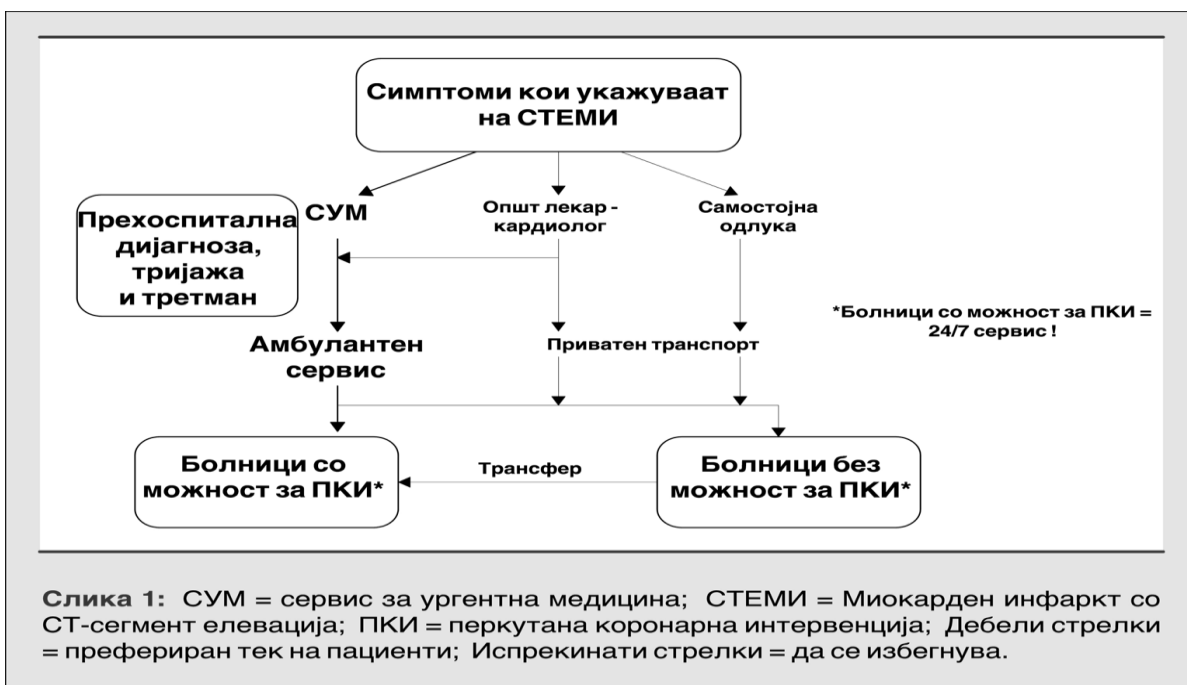
почетокот на симптомите. **(6)** Вкупниот mortalитет во заедницата, со висока почетна смртност е малку изменета во текот на последните години за разлика од интрахоспиталниот mortalитет. **(7)** Пред воведувањето на интензивни коронарни единици во 1960-тите години, интрахоспиталниот mortalитет во просек изнесувал околу 25-30%. Во пред ерата на реперфузија од средината на 1980-тите, студиите покажаа дека интрахоспиталниот mortalитет изнесувал околу 16%. Со раширената употреба на перкутани коронарни интервенции, фибринолитична терапија, антиромботична терапија и секундарна превенција, вкупниот 1-месечен mortalитет оттогаш е намален на 4-6%, кај оние пациенти кои учествуваа во најновите рандомизирани големи испитувања и квалификувани за фибринолиза и / или перкутани коронарни интервенции. **(8,9)** Сепак, вкупниот mortalитет кај пациенти во реалниот свет е многу повисок, отколку кај пациентите вклучени во регистарските студии. **(10)**

### Дијагноза и третман на АМИ со ST- сегмент елевација (СТЕМИ)

Според препораките на Европското кардиолошко здружение **(5)**, дијагнозата и третманот на акутен миокарден инфаркт со СТ сегмент елевација може да се подели на четири фази:

#### А. Прв контакт со лекар и ургентен третман/тријажа на пациентите

Оптимален третман на СТЕМИ треба да се базира на имплементација на Систем за ургентна медицина (СУМ) кој има супервизија врз мрежата на болници со различно ниво на технологија, конектирани со ефикасен амбулантен сервис.



Слика 1. Прехоспитална тријажа на СТЕМИ пациенти, адаптирана од: *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945)

Главните карактеристики на таквата мрежа се: јасно дефинирање на географските области на интерес, заеднички протоколи базирани на ризик стратификација и превоз со соодветно опремени и екипирани амбулантни сервиси. Добро функционирачки регионален систем на заштита се базира врз основа на прехоспиталната дијагноза и тријажа на пациентите со СТЕМИ и брз транспорт до најсоодветниот објект (болница со можност за ПКИ) што претставува клуч за успех во лекувањето и значително подобрување на исходот. **(11, 12)**

Акутна болка во градите, брзата дијагноза и раната ризик стратификација на пациентите е важна за да се идентификуваат пациентите кај кои порано изведените интервенции можат да го подобрат исходот.

Потребно е најпрво да се постави работна дијагноза на СТЕМИ кај пациентите (Слика 2).

**Слика 2: Иницијална дијагноза и рана ризик стратификација**

Анамнеза за градна болка / дискомфорт  
Перзистентна СТ-сегмент елевација или (сомнеж за) нов блок на лева гранка.  
Често се потребни повеќе последователни електрокардиограми.  
Покачени маркери за миокардна некроза (СК-МВ, тропонини). Не треба да се чека на резултати за да се започне реперфузиона терапија.  
2-Д ехокардиографија за да се издвои акутна миокардна исхемија од други причини за градна болка / дискомфорт.

СК-МВ = креатин киназа МВ форма

Слика 2. Иницијална дијагноза и рана ризик стратификација кај СТЕМИ, адаптирана од: *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945)

Иницијална дијагноза се поставува обично врз основа на историја на болка во градите / непријатност која трае 10-20 минути или повеќе (и болката не се намалува со нитроглицерин). Претходна историја на коронарна артериска болест, зрачењето на болката кон вратот, долната вилица, или левата рака или можат да бидат значајни во поставувањето на дијагнозата. Болката не мора да биде тешка и локализирана, особено кај стари лица, може да се присутни други симптоми, како што се замор, отежнато дишење, малаксаност, или синкопа. Не постојат одделни физички знаци дијагностички за СТЕМИ, но многу пациенти имаат знаци на активација на автономниот нервен систем (бледило, потење), или хипотензија

или слаб пулсен притисок. Можат да се појават и неправилности на пулсот, брадикардија или тахикардија, трет срцев тон, и базални кркори. ЕКГ треба да се направи што е можно побрзо. Дури и во рана фаза, ЕКГ-то е ретко нормално. Во случај на STEMI или нов или (сомнеж) за нов блок на лева гранка, активна реперфузиона терапија треба да се примени што е можно поскоро. Сепак, ЕКГ може да биде нетипичен во раните утрински часови, а дури и да се докаже миокарден инфаркт тој никогаш не мора да ги покаже класичните карактеристики на ST-сегмент елевација и нови Q-бранови. Повторени ЕКГ снимки треба да се направат и, кога е можно, најновиот ЕКГ треба да се во спореди со претходните записи. ЕКГ мониторинг треба да се индицира што е можно поскоро кај сите пациенти со цел да се откријат аритмии опасни по живот. Кај пациенти со постепено развивање на миокардниот инфаркт, сериски ЕКГ записи треба да се прават за да се детектира развојот на миокардниот инфаркт. Земањето на крв за маркери на некроза рутински се врши во акутната фаза, но не треба да се чекаат резултатите за да се индицира активна реперфузиона терапија. Откритието на покачени маркери на некроза понекогаш може да биде корисно во одлучувањето за изведување на коронарна ангиографија (на пример, кај пациенти со блок на лева гранка). Дво-димензионалната ехокардиографија е корисна во тријажа на пациентите со акутна болка во градите. Регионални абнормални движење на сидот се случуваат во рамките на неколку секунди по коронарната оклузија, пред некрозата. Сепак, абнормалните движења на сидот не се специфични за STEMI и може да се должат на исхемија или на стар миокарден инфаркт. Дво-димензионалната ехокардиографија е од особено вредност кога дијагнозата на STEMI е неизвесна, а други причини за болка во градите се можни, поради акутна аортна дисекција, перикарден излив, или белодробна емболија. Изведбата на ехокардиографија не треба да го одложи започнувањето на реперфузиониот третман. **(5)**

Најзначајни независни параметри за раниот морталитет во клиничката пракса **(13)** и во регистрите **(10,14)** се: постара возраст, повисока Killip класификација >2, покачена срцева фреквенција, понизок систолен крвен притисок, и предна локацијата на инфаркт. Овие карактеристики содржат повеќе прогностички информации од клиничките податоци достапни за време на првиот контакт со лекар. Други независни параметри се: претходен миокарден инфаркт, времето на третманот, дијабетес, зголемена тежина, пушењето и сл. **(5,13)**

### **Б. Прехоспитален и ран хоспитален третман (иницијација на активна реперфузиона терапија - фармаколошка или механичка, што е можно побргу)**

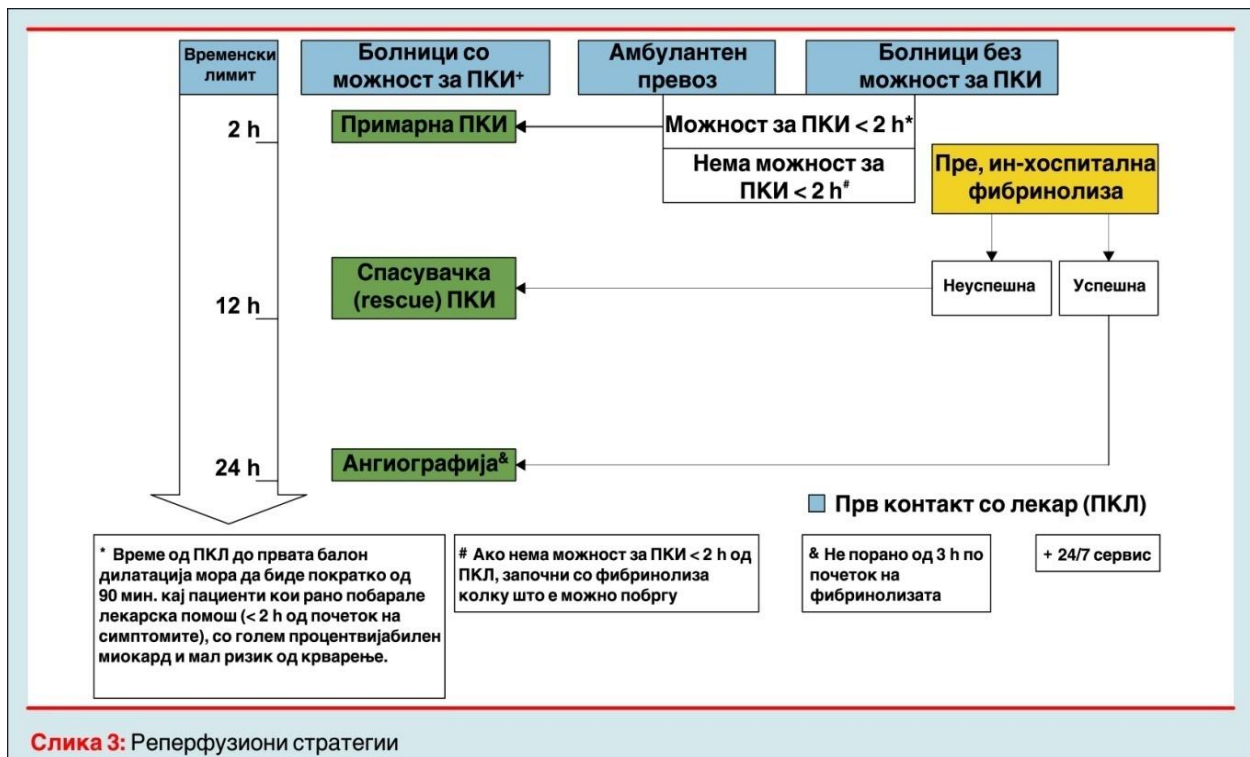
За пациенти со клиничка презентација на STEMI во рок од 12 часа од почетокот на симптомите и со постојана ST- сегмент елевација или (сомнеж за) нов блок на лева гранка, треба да биде аплицирана активна реперфузиона механичка (ПКИ)



или фармаколошка терапија. Постои општа согласност дека реперфузионата терапија (примарна ПКИ) треба да се изведе ако има клинички и / или електрокардиографски докази за тековна исхемија, дури и ако, според пациентот, симптомите се почнати пред >12 часа, како и кога почетокот на симптомите е нејасен. Сепак, не постои консензус дали ПКИ е исто така корисна кај пациенти со почеток на симптомите >12 часа, во отсуство на клинички и / или електрокардиографски докази за тековна исхемија. Во една рандомизирана студија на STEMI пациенти со презентација на симптоми помеѓу 12 и 48 часа од почетокот на симптомите (n=347) со направени ПКИ клиничките резултати не биле подобрени. **(15)** Во оваа студија се вклучени 2166 стабилни пациенти со оклудирани инфаркт артерија од 3-28 календарски дена по почетокот на симптомите, ПКИ не го подобрил клинички очекуваниот позитивен резултат **(16)**, вклучувајќи ја и подгрупата од 331 пациенти рандомизирани помеѓу 24 и 72 ч по почетокот на инфарктот. **(17)**

Под активна реперфузиона терапија (фармаколошка или механичка) се подразбира изведување на терапевтски мерки и активности чија цел е воспоставување на коронарен крвен проток во оклудирани артерија одговорна за инфарктот.

Различни реперфузиони стратегии се прикажани на слика 3. На оваа слика првиот контакт со лекар е местото (амбуланта или болница) каде што може да се примени реперфузиона терапија.



Слика 3. Реперфузиони стратегии, адаптирана од: *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945)

Кај пациентите со клиничка презентација на СТЕМИ во првите 12 часа од појава на симптомите и со перзистентна СТ сегмент елевација или (сомнеж за) нов блок на лева гранка, треба да се даде што е можно побргу активна реперфузиона механичка (ПКИ) или фармаколошка терапија.

Примарна ПКИ треба да се направи во тек на првите 2 часа од првиот контакт со лекар (ПКЛ) кај сите случаи. Кај пациенти кои рано побарале лекарска помош, со голем процент вијабилен миокард и мал ризик од крварење, треба да се направи поскоро ПКИ (<90 минути).

П-ПКИ треба да се изведе и кај сите пациенти кај кои е контраиндицирана фибринолитична терапија независно од временското одлагање.

За пациенти кај кои времето од првиот контакт со лекар е подолго од 2 часа, треба да се започне со фибринолитична терапија и доколку фибринолитичната терапија е неуспешна да се направи спасувачка ПКИ во рок од 12 часа.

Коронарна ангиографија треба да се изведе на тотално оклудирани инфарктна артерија >24 часа по почеток на симптомите кај стабилни пациенти без знаци за исхемија, кај пациенти со успешна фибринолитична терапија но не порано од 3 часа по почеток на фибринолизата. **(5)**

### **1.Фибринолитична терапија**

Една анализа на студии во кои >6000 пациентите биле рандомизирани за примена на пред болничка или болничка фибринолиза покажа значително намалување на смртноста (17%) со пред-болничкиот третман. **(18)** Во мета-анализа од 22 студии, **(19-21)** многу поголемо намалување во смртноста беше констатирано кај оние пациенти кои биле третирани во првите 2 часа од почетокот на симптомите отколку кај оние пациенти третирани подоцна. Овие податоци даваат поддршка на пред болничко воведување на фибринолитичен третман ако оваа реперфузиона стратегија е индицирана. Повеќе анализи од неколку рандомизирани испитувања и податоци од регистрите ја потврдија клиничката корист на пред болничка фибринолиза. **(9,22–24)** Повеќето од овие студии објавија резултати слични на оние на примарна ПКИ, под услов раната ангиографија и ПКИ да се извршат кај оние каде е потребна интервенција. Меѓутоа, дали пред болничката фибринолиза е поврзана со сличен или подобар клинички исход од примарна ПКИ кај пациенти кои рано ги презентирале симптомите не е проучено адекватно на соодветна големина на рандомизиран модел.

## Клинички импликации

Целта е да се започне со фибринолитична терапија на лице место од страна на обучен медицински персонал, во рок од 30 мин по пристигнувањето на брзата помош како и за пациентите што доаѓаат во болница, реална цел е да се индицира и аплицира фибринолиза во рок од 30 мин (Врата до игла време). **(5)**

Ако има докази за упорна оклузија, повторна оклузија, или реинфаркт со повторување на ST-сегмент елевација на пациентот веднаш треба да се пренесене во болница со ПКИ способности. Ако спасувачка ПКИ не е достапна, втора фибринолитична терапија може да се даде, ако постои голем инфаркт и ако ризикот од крварење не е висок **(25)**, иако во REACT студијата реадминистрирањето на фибринолитичен агенс не даде подобри резултати од примената на конзервативна терапија. **(26)**

Апсолутни и релативни контраиндикации за фибринолитична терапија се прикажани на слика 4.

### Слика 4: Контраиндикации за фибринолитична терапија

#### Апсолутни контраиндикации

- Анамнеза за хеморагичен мозочен удар или мозочен удар од непозната причина
- Исхемичен мозочен удар во претходните 6 месеци
- Траума или неоплазма на централен нервен систем
- Скора мајорна траума/операција/повреда на глава (во последните 3 недели)
- Гастроинтестинално крварење во текот на последниот месец
- Познато нарушување на коагулацијата
- Аортна дисекција
- Некомпресибилни пунктури (пр. биопсија на хепар, лумбална пункција)

#### Релативни контраиндикации

- Транзиторна исхемична атака во претходните 6 месеци
- Орална антикоагулантна терапија
- Бременост или прва постпартална недела
- Рефрактерна хипертензија (систолен крвен притисок > 180mm Hg и/или дијастолен крвен притисок > 110mm Hg)
- Напреднато хепатално заболување
- Инфективен ендокардитис
- Активен пептичен улкус
- Рефрактерна реанимација

Слика 4. Контраиндикации за примена на фибринолитична терапија, адаптирана од: *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945)

## 2. Перкутани коронарни интервенција (ПКИ)

Улогата на ПКИ во текот на раните часови на STEMI може да се подели во примарна ПКИ, ПКИ комбинирана со фармаколошка реперфузиона терапија

(олеснета ПКИ), и "спасувачка ПКИ „ после неуспешна фармаколошка реперфузија.

**2а. Примарна (primary) ПКИ (п-ПКИ)** претставува ангиопластика и/или стентирање без претходна конкомитантна фибринолитична терапија. Ова е пожелна терапевтска опција која се изведува во првите 90-120 минути од првиот контакт со лекар. Тоа значи дека само установа со воспоставена програма за интервентна кардиологија може да изведува примарна ПКИ како рутинска терапевтска опција за пациенти со знаци и симптоми на СТЕМИ. Времето за трансфер до 2 часа за хоспитализација од општа болница и пристигнувањето до инвазивен центар е дозволено по протокол. **(19,20)**

Понизок морталитет меѓу пациентите кај кои е изведена ПКИ е забележана во центрите со воспоставена програма за интервентна кардиологија. **(27,28)** Примарна ПКИ е ефикасна во обезбедување и одржување на коронарна артерија и избегнување на ризикот од крварење од фибринолитичната терапија. Рандомизирани клинички испитувања за споредба на навремено извршената примарна ПКИ во болница со болничка фибринолитична терапија покажаа подобра артериска проодност, помала реоклузија, подобрување на резидуалната лево вентрикуларна функција (ПДК) и подобар клинички исход со примарната ПКИ. **(29)** Рутинска коронарна стент имплантација кај пациенти со СТЕМИ ја смалува потребата од реваскуларизација, но не е поврзано со значително намалување на смртноста или стапката на реинфаркт **(30, 31)** кога ќе се спореди со примарна ПКИ.

Две рандомизирани студии и регистри покажаа дека долгото одлагање на примарната ПКИ е поврзано со влошување на клиничкиот исход. **(32, 33)** Неколку врменски одложувања може да се дефинираат како: време од почетокот на симптомите до првиот контакт со лекар (ПКЛ), време од ПКЛ до пристигнување до оддел за интервентна кардиологија, време од ПКЛ до почеток на фибринолитична терапија, време од ПКЛ до балон инфлацијата. 'ПКИ-поврзани со задоцнување во време' се однесува на теоретската разлика помеѓу времето од ПКЛ до балон инфлација минус времето од ПКЛ до почетокот на фибринолитична терапија (= 'врата-до-балон "минус" од врата до игла'). Степенот до која ПКИ-поврзано временското одложување ги намалува предностите на ПКИ над фибринолизата била предмет на многу анализи и дебати. Бидејќи ниту една специјално дизајнирана студија не се однесува на ова прашање, претпазливост е потребна при толкување на резултатите од овие пост хок анализи. Од рандомизирани испитувања било пресметано дека ПКИ-поврзаното временски одложување кои можат да се ублажат во корист на механичката интервенција варира помеѓу 60 **(34)** и 110 min **(35)** во зависност од употребата на фибринолитична терапија. **(36)** Во една друга анализа на овие испитувања, корист

од примарната ПКИ над фибринолитичната терапија, е поради ПКИ-поврзано со одложување од 120 мин кое било пресметано. **(37)** Од 192 509 пациенти вклучени во NRM1 2-4 регистар **(38)** средната вредност на ПКИ-поврзани со временско одлагање, каде смртноста од двете реперфузиони стратегии беа еднакви, беше проценет на 114 мин. Оваа студија, исто така, наведува дека овој пат одложувањето е поради разлики во однос на возраст, симптоми на траење, и локација на инфаркт: од, 1 час за предна локација на инфаркт, кај пациент < 65 години, со <2 часа од почетокот на презентирање на симптомите, па до 3 h за непреден срцев удар кај пациент >65 години и со >2 часа од почетокот на презентирање на симптомите. Иако овие резултати се добиени од една пост хок анализа на регистарот и пријавените одложување на часовите се понекогаш неточни, оваа студија сугерира дека индивидуалниот наместо униформен пристап за избор на оптимален реперфузионен модалитет може да биде повеќе корисен кога ПКИ не може да се изврши во кратко временско одлагање. Водејќи сметка за студии и регистри споменати погоре, примарна ПКИ (балон инфлацијата) треба да се изврши во рок од 2 ч по ПКЛ во сите случаи и <90 минути кај пациенти кои побарале рано лекарска помош (<2 часа) со голем процент на вијабилен миокард и мал ризик од крварење.

Пациенти со контраиндикации за примена на фибринолитична терапија независно од поминатиот оптимален временски период имаат повисок морбидитет и морталитет од оние кај кои примарно е индицирана оваа терапија. Примарна ПКИ може да се врши со успех кај овие пациенти. **(39)**

### **Коронарна ангиографија по фибринолитична терапија**

Коронарна ангиографија по аплицирана фибринолитична терапија е препорачлива ако не постојат контраиндикации и ако е фибринолизата е успешна (ST-сегмент резолуција за >50% за 60-90 мин, типична реперфузиона аритмија, исчезнување на болка во градите). Во CAREES студијата, испраќање на пациентите за коронарна ангиографија било само во случај на неуспешна фибринолиза кое довело до влошување на клиничкиот исход во споредба со стратегија за повикување на сите пациенти за коронарна ангиографија (и ако е наведено) ПКИ. **(40)** Со цел да се избегнат предвремени ПКИ за време на протромботичниот период по фибринолизата, од една страна и да се минимизира ризикот од реоклузија, од друга страна, се препорачува временски прозорец од најмалку 3-24 часа по успешна фибринолиза. **(9, 41-43)**

### **Дополнителна антиагрегациона и антикоагулантна терапија без реперфузиона стратегија**

Кај пациенти кај кои активна реперфузиона терапија не е дадена, или кај пациенти со присуство на симптоми и по 12 часа, треба да биде дадена антиагрегациона и антикоагулантна терапија веднаш штом е можно. **(44–46)** (аспирин, клопидогрел и хепарин).

**26.Олеснета (facilitated) ПКИ** е дефинирана како фармаколошки реперфузиски третман даден пред планираната ПКИ, со цел да го премости ПКИ-поврзаното временско одлагање. Комплетна доза на литичка терапија, половина доза на литичка терапија со гликопротеин (GP) IIb / IIIa инхибитор и GPIIb / IIIa инхибитор биле тестирани за оваа состојба. Но, нема докази на сигнификантна клиничка корист со примена на било кој од овие агенси. **(9,47-49)**

**2в. Спасувачка (rescue) ПКИ** претставува ангиопластика и/или стентирање со претходна неуспешна фибринолитична терапија, во рок од 12 часа по почетокот на симптомите. **(5)** Спасувачка ПКИ се препорачува **(50)** во следниве случаи: STEMI пациенти третирани со фибринолиза и со високо ризични критериуми (на пример: кардиоген шок [Помалку од 75 години, Класа I; 75 години или постари, Класа IIa]); со хемодинамичката или електрична нестабилност, упорни исхемични симптоми и некои умерени и високо-ризични пациенти кои строго не ги исполнуваат горенаведените критериуми (Класа IIb). Овие препораки се базирани на резултатите од рандомизираната REACT студија од 427 пациенти, каде преживувањето по 6 месеци од неуспешната фибринолиза е значително повисоко со примена на спасувачката ПКИ отколку со повторена фибринолитична терапија или примена на конзервативен третман. **(26,51,52)** Една неодамнешна мета-анализа, вклучувајќи ја и REACT, покажа дека спасувачката ПКИ е поврзана со значително намалување на срцевата инсуфициенција и реинфарктот и тенденцијата кон пониска смртност во споредба со конзервативната стратегија, по цена, сепак, на зголемен ризик од мозочен удар и крвавечки компликации. **(53)** Спасувачката ПКИ треба да се изведе кога има докази на неуспешна фибринолиза: ако по 90 минути од воведувањето на фибринолитичната терапија има помалку од 50% ST-сегмент резолуција, од најголемиот степен на почетната ST-сегмент елевација **(50)** ако има клинички или ЕКГ докази на голем инфаркт, ако постапката може да биде изведена во рамките на разумен рок од одлагање (до 12 часа од почетокот на симптомите).

CARESS-in-AMI **(40)** студијата, од 600 STEMI пациентите на 75 годишна возраст или помлади со најмалку една високо ризична функција (екстензивна ST-сегмент елевација, нов почеток на блок на лева гранка, претходен МИ, Killip класа >2, лево вентрикуларна фракција на исфрлање 35% или помалку), биле третирани иницијално во не-ПКИ болници со половина доза

reteplase, abciximab, heparin и ASA во рок од 12 часа од почетокот на симптомите. **(50)** Сите пациенти биле рандомизирани за непосреден пренос за ПКИ или со стандардна терапија и трансфер за спасувачка ПКИ ако е потребно. ПКИ беше изведена во 85,6% од пациентите во групата на непосредна ПКИ и спасувачка ПКИ беше изведена во 30,3% од групата за стандарден третман/трансфер за спасувачката ПКИ. Резултатите покажаа пократко средно време од примената на фибринолитичка терапија до трансферот на пациентите до ПКИ-способен центар за непосредна ПКИ наспроти групата за спасувачка ПКИ (110 наспроти 180 минути,  $P < 0,0001$ ). Антитромбоцитната терапија со клопидогрел и АСА се користила често како стандардна заштита / во групата на спасувачка ПКИ отколку во групата за непосредна ПКИ. Примарниот исход (збир од сите-причина на смрт, ре-инфаркт и рефрактерна миокардната исхемија во рок од 30 дена од рандомизацијата) се случува значително поретко (4,4% наспроти 10,7%,  $P < 0,004$ ) во групата со непосредна ПКИ отколку во групата со стандардна нега/спасувачка ПКИ ( $NNT=17$ ). Немало сигнификантни разлики во стапките за големи крварења за 30 дена (3,4% наспроти 2,3%,  $P=0,47$ ) или мозочен удар (0,7% наспроти 1,3%,  $P=0,50$ ) помеѓу групите. Овие резултати укажуваат дека STEMI пациентите со висок ризик третирани во не-ПКИ болници со подготвителна фармаколошки стратегија со половина доза на фибринолитичка терапија, abciximab, хепарин, и ASA имаат подобри резултати кога веднаш ќе бидат префрлени во објект со ПКИ, а не кога медицинската терапија ќе продолжува со трансфер за спасувачка ПКИ само ако има докази за неуспешна реперфузија.

TRANSFER-AMI студија **(54)** била тестира фармакоинвазивната концепт стратегија за STEMI пациенти со висок ризик. 1059 пациенти презентирале симптоми во рок од 12 часа од почетокот, во не-ПКИ болница, имале барем 1 висока ризична карактеристика (поголема или еднаква на 2 мм СТ-сегмент елевација во 2 предни одводи, систолен крвен притисок помалку од 100 mmHg, срцева фреквенција повисока од 100/минута, Killip класа II до III, 2 мм или повеќе CP-сегмент депресија во предните одводи, или 1 мм или повеќе СТ елевација во десниот одвод V4 индикативни за десна вентрикуларна вклученост за инфериорен МИ; преден МИ сам со 2 мм или повеќе СТ-сегмент елевација во 2 или повеќе одводи) и кои биле третирани со фибринолитичка терапија биле рандомизирани во две групи: фармакоинвазивна група (бил извршен непосреден трансфер за ПКИ во рок од 6 часа по фибринолитичка терапија), или група со стандардна терапија, каде по фибринолитичка терапија е вклучена и спасувачка ПКИ поради тековна болка во градите и помалку од 50% резолуција на СТ елевација за 60 до 90 минути по фибринолизата или хемодинамичката нестабилност, што укажува на неуспешна фибринолиза. Стандарден третман кај пациенти кај кои не била потребна спасувачка ПКИ останала примарен третман во болница за најмалку 24

часа, а во првите 2 недели била спроведена коронарна ангиографија. Сите пациенти примени со стандардна доза на tenecteplase, ASA и/или UFH или еноксапарин. Клопидогрел (300 mg за пациенти на возраст од 75 години или помлади и 75 mg за оние постари од 75 години) била употребувана кај сите пациенти. GP IIb / IIIa рецептор антагонисти се администрирале во ПКИ-способни болници како стандардна пракса за оваа институција. Примарниот исход на студијата беше можноста за случување на смрт, ре-инфаркт, рекурентна исхемија, ново или понатамошно влошување на срцевата слабост, и кардиоген шок, за следење во рок од 30 дена. Средно време на администрацијата на tenecteplase од почетокот на симптомите е околу 2 часа во двете групи, со оглед на просечната време од tenecteplase администрација до катетеризација каде беше 2,8 часа во фармакоинвазивната група и 32,5 часа во групата за стандардниот третман. Коронарна ангиографија беше изведена во 98,5% наспроти 88,7% и ПКИ 84,9% наспроти 67,4% на фармакоинвазивната и групата со стандарден третман, соодветно. Авторите од добиените резултати заклучиле дека после третманот со фибринолитичка терапија кај сите пациентите со STEMI во болници без ПКИ способност, треба да се изврши трансфер до центар за ПКИ без чекање да се утврди дали фибринолизата била успешна. Овие резултати даваат понатамошна поддршка за ран пренос на високо ризичните групи, третирани со фибринолитична терапија за трансфер до центар за ПКИ и покрај дадената анти тромботична терапија.

Врз основа на овој доказ, се појавува различен пат за нега на пациенти со STEMI и е поделен за оние пациенти кои ги презентираат симптомите во ПКИ-способни објекти и оние пациенти кои ги презентираат симптомите во не-ПКИ-способни објекти. **(55)**

Пациенти што се водени во еден ПКИ-способен објект треба веднаш да се упатат во сала за ПКИ, со соодветна анти тромботична терапија. Ако препорачаното врата-до-балон време (или првиот контакт со лекар- до-балон време) е поголемо од 90 минути, смртноста ќе биде се поголема со примарна ПКИ во споредба со фибринолитичка терапија колку повеќе се пролонгира врата-до-балон времето. **(38)** Сепак, од испитувањето на групи се верува дека во фокусот треба да стави во развивање на системи за заштита за да се зголеми бројот на пациенти со навремен пристап до примарен ПКИ центар наместо да се проширува прифатливиот прозорецот за врата-до-балон време. **(56)** Покрај тоа, во една студија на 43 801 пациенти со STEMI во процес на примарна ПКИ во рамките на Националниот Регистар за Кардиоваскуларни Податоци, секое одложување на времето за реперфузија по пристигнувањето во болницата била поврзана со повисок ризик за интрахоспитална смрт во континуирана, нелинеарна мода (30 минути=3,0%, од 60 минути=3,5%, од 90 минути=4,3%, 120 минути=5,6%, 150



минути=7,0%, а 180 минути=8,4%;  $P < 0.001$ ). **(57)** Оние пациенти кои биле хоспиализирани во не-ПКИ-способни објекти треба да се подлегнат на фибринолитичка терапија или непосреден пренос за ПКИ. Оваа одлука ќе зависи од повеќе клинички забелешки кои ќе им овозможат во пресудата на ризикот од смрт, ризикот за фибринолитичка терапија, времетраењето на симптоми кога прв пат се интерпретирани на лекарот, и времето потребно за транспорт кон ПКИ-способен објект. **(58)** Ако примарната ПКИ е одбран, пациентот ќе биде префрлен за ПКИ. Ако фибринолитичка терапија е одбрана, пациентот ќе добие агенс (а), а потоа ќе се изврши проценка за тоа дали пациентот е со висок ризик или не и што ќе се направи понатаму. Ако е со висок ризик, пациентот треба да добие соодветна антиромботична терапија и веднаш да се пресели во објект со ПКИ за дијагностичка катетеризација и разгледување за ПКИ. Ако не е со висок ризик, пациентот може да биде пренесен до ПКИ-способен објект по добивањето на антиромботична терапија или може да се посматра во почетниот објект. Пациентите кои најдобро одговараат за трансфер за ПКИ се оние високо ризични пациенти со висок ризик од крварење од фибринолитичка терапија, и пациентите кои доцна, односно повеќе од 4 часа по почетокот на симптомите се јавиле на лекар. Одлуката за трансфер е пресудно донесена по разгледување на времето потребно за транспорт и способноста за приемот во болница. **(59,60)** Пациентите кои најдобро одговараат за фибринолитичка терапија се оние кои ги презентираат рано симптомите по почетокот и се со низок ризик на крварење. По фибринолитичка терапија, ако пациентот не е со висок ризик, трансфер до ПКИ-способни објект мора да се изведе, особено ако симптомите перзистираат и има неуспех од реперфузионата терапија. Времетраењето на симптомите треба да продолжи да служи како модулирачки фактор во изборот на реперфузија стратегија за СТЕМИ пациенти. Иако кај пациентите со висок ризик (на пример, оние со конгестивна срцева слабост, шок и контраиндикации за фибринолитичка терапија) најдобро се третираат со навремена ПКИ, одложувања меѓу време од почеток на симптомите и ефективна реперфузија со ПКИ може да се покаже штетно, особено кај поголем дел од СТЕМИ пациентите со релативно низок ризик. **(61)** Според тоа, секоја заедница и секоја установа во таа заедница треба да имаат договорен план за тоа колку пациенти со СТЕМИ можат да бидат третирани. Ова ги вклучува болниците кои треба да добијат СТЕМИ пациенти од итни медицински единици и договори за експедитивен трансфер на пациентите од не-ПКИ во ПКИ способни објекти. **(62)**

## **В. Понатамошен хоспитален третман што се однесува на компликациите и нивните последици**

- профилактична терапија и третман на фреквентните компликации (пумпна слабост и шок, аритмии и нарушувања во спроведување).

### **Г. Иницијација на мерки за секундарна превенција пред испис од болница**

-долготраен медикаментозен третман по СТЕМИ

-промена на модифицирачките фактори за ризик

-чести контролни прегледи

### **Избор на третман на СТЕМИ во светот – клинички докази**

Примарната перкутана коронарна интервенција (п-ПКИ) и фибринолиза се две алтернативни реперфузиони стратегии за пациентите со акутен миокарден инфаркт со ST-сегмент елевација (STEMI). Фибринолитичната терапија е пошироко достапна и може да се примени побргу отколку ПКИ. Во повеќето рандомизирани студии **(20,29,63-67)**, п-ПКИ се покажала како супериорна споредено со фибринолитичната терапија во редуцирање на морталитетот, реинфарктот и мозочниот удар односно го подобрува краткорочниот клинички исход. **(20,29,37,65-66,68-70)** Бенефитот се однесува на повисока рана реперфузиона стапка, за разлика од стапката на реперфузија со фибринолитична терапија, способноста за спонтан третман на основната стеноза и на крајот за нискиот ризик од тешко крварење. Новите европски Препораки кои се однесуваат на третман на акутната коронарна болест, **(5,71)** ја препорачуваат п-ПКИ за третман доколку времето од првиот медицински контакт до “балон-третманот” е 90-120 минути.

Резултатите од Euro Heart Survey ACS-III групата на податоци (собрани од 2006-2008 год, од 138 центри во 21 земја во Европа со слична методологија на собирање на податоците), презентирале вкупно 6.481 пациенти со АМИ со ST-сегмент елевација, кои во рок од 12 часа од почетокот на симптомите примиле реперфузиона терапија се зголемила од 77% во 2006 на 81% во 2008 година на примена на п-ПКИ, додека времето на одложувања од прием до реперфузија било намалено [60-45 мин за примарната перкутана коронарна интервенција, а 20-15 мин за интравенска фибринолиза]. Логично, болничката смртност се намалила од 8,1% до 6,6%, во однос на претходниот 19% за само 2 години. Овие наоди се важни, бидејќи тие покажуваат дека подобрувањето во управувањето со пациенти за СТЕМИ се уште е можно и тие треба да бидат поттик и за континуираните напори во сите институции и мрежи кои се грижат за STEMI пациенти. **(72)**

П-ПКИ е доминантна стратегија за третман на пациенти со STEMI во повеќето држави од скандинавскиот регион (Норвешка, Данска, Шведска и Финска), централна Европа (Чешка, Словенија, Полска, Унгарија, Австрија и Хрватска),

западна Европа (Германија, Белгија, Франција, Швајцарија и Холандија), Италија и Израел. Неколку земји иако имаат достапна инфраструктура за изведување на п-ПКИ, не ја користат доволно за третман на пациентите со АИМ – ова се однесува само за јужна Европа (Грција, Бугарија, Португалија, Шпанија и Турција) и за Обединетото Кралство Велика Британија и Словачка (како и да е, националните програми за примена на п-ПКИ се воведени подоцна во последните споменати две земји). За Италија постои северно-јужен градиент за примена на п-ПКИ: северниот дел има п-ПКИ слично како и централна и западна Европа, додека јужниот дел има сличности со Грција или Турција. За жал, нема или има малку податоци за земјите како што се: Ирска, Исланд, источна Европа (Белорусија, Украина, Русија, Молдавија, Босна и Херцеговина, Македонија, Албанија и Грузија и медитеранските не-европски држави) каде не може да се дефинира која стратегија е доминантна. **(73)**

Според една мета-анализа од 23 рандомизирани студии на споредување на п-ПКИ со фибринолиза, **(29)** п-ПКИ е поефикасна од фибринолитичната терапија за STEMI во смисла на намалување на вкупната краткорочна смртност, нефатален реинфаркт, и хеморагичен мозочен удар. Врз основа на ова, п-ПКИ нашироко се смета како реперфузиона стратегија на избор во акутен STEMI, меѓутоа, п-ПКИ не може да биде широко применувана во сите болници и сите региони, дури и во развиените земји во моментот, поради недостаток на софистицирани капацитети и искусни оператори.

Резултати од DANAMI-2 (The Danish Multicenter Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) студијата, го потврдува ова, покажувајќи значајна супериорност на ПКИ во однос на фибринолизата во намалувањето на ризикот од појава на идни коронарни збиднувања (смрт, ре-инфаркт, мозочен удар) кај пациентите со STEMI. Во DANAMI-2 студијата се врши споредба на две групи на 1572 пациенти примени во болица без можност за ПКИ, една група која на лице место примила фибринолиза со втора група пациенти кои биле транспортирани за п-ПКИ. За пациентите препратени за п-ПКИ во споредба со пациентите кои добиле фибринолитична терапија, смртноста изнесувала 13,6 наспроти 16,4, ре-инфарктот 8,9 наспроти 12,3 и мозочниот удар 3,2 наспроти 4,7 соодветно на групите. **(66)** Оваа студија, најголем од ваков вид, покажа дека п-ПКИ е супериорна во однос на фибринолизата кога транспортот може да се постигне во рок од 2 часа и покрај задоцнување на третманот поради трансферот од 55 минути. Други помали студии покажале слични резултати, вклучувајќи ја и PRAGUE-2 студијата. **(65,74)** Претходно покажаната супериорност во DANAMI-2 студијата на п-ПКИ над фибринолизата која се однесува за период од 3-годишно следење на пациентите **(75)** е потврдена и со следење од време за 7,8 години. **(76)**

Во CAPTIM (Споредба на примарна п-ПКИ и пред-болничка фибринолиза кај акутен миокарден инфаркт од 5 годишно следење) студијата не постојат докази дека стратегијата за п-ПКИ е супериорна во однос на стратегијата за пред-болничка фибринолиза и трансфер до болница за спасувачка ПКИ кај пациентите со акутен миокарден инфаркт. Во студијата биле вклучени 840 пациенти CAPTIM кои во рок од 6 часа од почетокот на симптомите побарале помош и биле хоспитализирани. Пациентите биле рандомизирани во две групи: група кои добиле п-ПКИ (n = 421) и група кои добиле пред-болничка фибринолиза и неодожен трансфер до центар со ПКИ способност (n = 419). Вкупната смртност по 5 години изнесувал 9,7% во група кои добиле болничка фибринолиза во споредба со групата кои добиле п-ПКИ каде смртноста изнесувала 12,6%. За пациенти кои примиле реперфузиона терапија до 2 часа од почетокот на симптомите, 5 годишната смртноста изнесувала 5,8% во групата која добила болничка фибринолиза во споредба со групата која добила п-ПКИ каде изнесувала 11,1%, а кај пациентите по 2 часа од почетокот на симптомите, смртноста изнесувала 14,5 и 14,4%, соодветно. **(77-78)**

Од анализата на податоците за 4.278 пациенти од 419 болници подложени на интерхоспитален трансфер за примарна ПКИ (за период од јануари 1999 до декември 2002) во Националниот регистар на миокарден инфаркт (NRFMI) -3 и -4, се покажа дека само 4,2% СТЕМИ пациенти, постигнале врата-до-балон време <90 мин, а 16.2% време помалку од 120 минути. Просечното вкупно врата-до-балон време изнесувало 180 минути. Причини за подолгото врата-до-балон време биле: отсуството на болка во градите кај пациентите, одложено време од почетокот на симптомите до првиот контакт со лекар, помалку конкретни и точни наоди на ЕКГ и поради подолгото време за трансфер на пациентите од руралните подрачја. **(79)**

Се проценува дека 80% од населението кое живее во САД во рок од 60 мин од почетокот на симптомите може да стигне до болница каде се изведува ПКИ. **(80)** Програмите се развиваат и оценуваат на национално ниво, а вклучуваат директни, итни медицински услуги (EMC) за транспорт до најблискиот примарен ПКИ центар. **(81)**

### **Избор на третман на СТЕМИ во источен дел на Р. Македонија**

Според податоците од Државниот завод за статистика, од вкупниот број на умрени лица по причини за смрт во 2008 год, 9,81% отпаѓаат на исхемичните болести на срцето (I20-I25), а во 2009 год, 9,66%.

Од досегашните податоци, третман на избор за СТЕМИ пациентите, во градовите од источен дел на Р.Македонија, е почесто без активна реперфузиона терапија.

Само мал дел од пациентите добиваат соодветна реперфузиона (фармаколошка или механичка) терапија во временски период кој е препорачан од страна на Европското кардиолошко здружение.

Постојат неколку клучни проблеми кои влијаат врз зголемениот морбидитет и морталитет кај таквите пациенти:

- 1.Недоволно брзата болничка тријажа и дијагностицирање на СТЕМИ;
- 2.Неаплицирање на фибринолитична терапија кај пациенти кои рано побарале помош, а не можат да бидат трансферирани до интервентен кардиолошки оддел;
- 3.Упатување на таквите пациенти до најблиската Општа болница без интервентен кардиолошки оддел и губење на “златниот час” за соодветен третман;
- 4.Неможност за трансфер на пациентите со СТЕМИ до интервентен кардиолошки оддел во временски период пократок од 2 часа.

Ваквата констатација на реалната состојба во источниот дел на републикава, во однос на третманот кој го добиваат пациентите со СТЕМИ, беше водечки мотив за нашето истражување.

## **МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ**

Основниот мотив за истражување и изработка на трудот е да се подобри свесноста на лекарите за значењето на правилниот избор на третман (со активна реперфузион терапија) и оптимизирање на времето до третманот кај пациентите со СТЕМИ, со цел да се намали морталитетот кај ваквите пациенти.

Недостатокот на студии кои ја анализирале релацијата помеѓу смртноста кај пациенти со СТЕМИ од една страна и факторот време до примена на соодветна активна реперфузиона терапија од друга.

Да се укаже потребата од имплементација на новите препораки од Европското кардиолошко здружение, за дијагноза и третман на пациенти со СТЕМИ кај здравствените работници.

Да се укаже и направи обид за подигнување на нивото на стручност, екипираност на службите за итна медицинска помош и нивна достапност до пациентот во пократок временски период.

Да се укаже од потребата од зголемување на бројот и екипирање на коронарните единици во болниците во Р.Македонија, и екипирање на единиците за итна медицинска помош за згрижување и третман на оваа категорија на болни.

Да се укаже на потребата од отворање на интервентни кардиолошки оддели во болниците во повеќе делови од Република Македонија, кои ќе бидат достапни за пациентите со СТЕМИ во временски период пократок од 2 часа.

## **ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

1. Да утврдиме колку од пациентите со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација добиваат активна реперфузиона терапија (фармаколошка или механичка) според новите препораки од Европското кардиолошко здружение, за дијагноза и третман на оваа категорија на пациенти.
2. Да утврдиме какво е влијанието на применетиот терапевтски третман врз раниот клинички тек и исход кај пациенти со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација од источниот дел на Р.Македонија.
3. Да ги утврдиме факторите кои влијаат врз оддолжување на времето од почетокот на симптомите до добивањето на дефинитивен третман кај оваа категорија на пациенти.

## **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ**

### **Дизајн на студијата**

Трудот ќе претставува ретроспективна лонгитудинална клиничка студија.

Критериуми за влез и избор на пациенти

Во истражувањето ќе бидат вклучени сите пациенти со дијагностициран акутен инфаркт на миокардот со ST-сегмент елевација во период од 01.01.2008 до 31.12.2010 година за кои постои комплетна медицинска документација, а кои потекнуваат од источниот дел на Р. Македонија.

Критериуми за исклучување на пациентите од истражувањето

Пациентите со некомплетни податоци за било која фаза од истражувањето.

Сите пациенти кои ќе бидат вклучени во студијата, ќе бидат поделени во три испитувани групи.

### **Ќе бидат евалуирани три групи на пациенти:**

Група 1 - Пациенти лекувани без активна реперфузиона терапија.

Група 2 - Пациенти кои примиле фармаколошка реперфузиона терапија

Група 3 - Пациенти кои добиле механичка реперфузиона терапија (ПКИ)

### **Методологија на собирање на податоците**

Во иследувањето ќе бидат вклучени пациенти кои потекнуваат од повеќе градови во источна Македонија: Берово, Винаца, Делчево, Радовиш, Кочани, Македонска Каменица, Пехчево, Пробиштип, Свети Николе, Штип, кои гравидираат кон Клиничка болница-Штип и Општата болница-Кочани и пациенти кои се испратени на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје.

Демографските и клиничките податоци ќе бидат обезбедени од медицинските досиеја на сите пациентите кои ќе бидат вклучени во студијата.

### **Протокол за работа**

Кај сите пациенти, податоците ќе бидат добиени од применетите клинички и параклинички испитувања: анамнеза, физикален преглед, електрокардиограм, биохемиски анализи (крвна слика, гликемија, липиден статус, маркери на некроза – AST, ALT, LDH, тропонини, СК-МВ, СРК), ехокардиографија и коронарна ангиографија.

Кај пациентите ќе бидат анализирани следните обележја:

-Демографски податоци: пол, возраст

- Клинички обележја:

-Застапеност на ризик фактори за АИМ: пушење, хипертензија, хиперлипидемија, шеќерна болест, периферна васкуларна болест, цереброваскуларна болест, постоење на позитивна фамилијарна анамнеза за КАБ;

- Претходен МИ, претходни интервенции (ПКИ или бај-пас) и др.коморбидитети;

- Временски интервали поделени во следните подгрупи:

1. од почетокот на симптомите до првиот контакт со лекар (ПКЛ);



2. од ПКЛ до хоспитализирање на пациентите во регионалните болници (Штип и Кочани), без активна реперфузиона терапија
  3. време од ПКЛ до почеток на фибринолитична терапија (door-to-needle time)
  4. од ПКЛ до пристигнување до балон инфлација (door-to-balloon time)
  5. од ПКЛ до балон инфлација минус времето од ПКЛ до почетокот на фибринолитична терапија (ПКИ-поврзано со временско задоцнување = 'врата-до-балон "минус" од врата до игла').
- Видот на добиениот третман (без или со активна реперфузиона терапија - фармаколошка или механичка)
  - Начинот на транспорт на пациентите (со сопствено возило или транспорт со медицинска придружба, со ИМП)
  - Интрахоспитален морбидитет (мајорни крварења, акутна срцева слабост, аритмии и АПНС)
  - Интрахоспитален морталитет.

### **Статистичка обработка на податоците.**

Сите податоци од интерес за изработка на студијата ќе бидат прикажани табеларно и графички. Статистичката обработка ќе биде направена со SPSS статистичкиот пакет, со примена на соодветни параметарски и непараметарски тестови. Дескрипцијата на атрибутивните серии ќе биде направена со односи, пропорции и стапки, а на нумеричките серии со средни вредности и стандардна девијација. Анализа на односи и асоцираност ќе биде направена со Pearson-ов коефициент на корелација кај нумеричките и со Chi square test кај атрибутивните податоци. Здруженото влијание на независните варијабли врз зависната варијабла од интерес, како и поврзаноста помеѓу зависната варијабла и системот

на предикторски варијабли ќе биде анализирано со мултиплата регресиона анализа. Тестирање на значајност на разлики помеѓу трите испитувани групи ќе биде направено со анализа на варијанса (ANOVA). Значајноста ќе се дефинира на ниво  $p < 0,05$ .

## **ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ**

Од нашите резултати очекуваме да ја видиме реалната состојба на примена на активна реперфузиона терапија кај пациенти со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација, во источниот дел на Р.Македонија.

Очекуваме да го утврдиме начинот на третман на СТЕМИ и неговото влијание врз раниот клинички тек и исход кај пациентите.

Очекуваме значајно понизок морталитет кај СТЕМИ пациенти кои се третирани со активна реперфузиона терапија.

Очекуваме да ги утврдиме факторите кои влијаат врз оддолжување на времето до примена на активна реперфузиона терапија кај СТЕМИ пациенти.

Очекуваме резултатите да потврдат дека времето на трансфер, односно брзиот и безбеден транспорт до современ центар за интервентна кардиологија опремен со софистицирана опрема и високостручен персонал, влијае позитивно врз клиничкиот тек и исходот кај СТЕМИ пациентите.

## **КОРИСТ ОД СТУДИЈАТА**

Очекуваме истражувањето и добиените резултати да помогнат во зголемувањето на примена на активна реперфузиона терапија кај сите пациенти со АМИ со СТ-сегмент елевација.

Истражувањето треба да ја реafirмира потребата од имплементација на новите препораки и следење на новините за дијагноза и третман на пациенти со СТЕМИ.

Ова иследување треба да помогне во препознавање на потребата од развој на територијални, односно регионални мрежи за третман на АМИ - СТЕМИ пациенти.

Регионалните АМИ - СТЕМИ мрежи треба да бидат воспоставени со цел да обезбедат брз и ран трансфер на пациентите со АМИ - СТЕМИ од малите болниците до центрите од терциерното здравство, опремени со лаборатории за интервентна кардиологија.

Очекуваме истражувањето да помогне во препознавање на потребата од интеринституционална поврзаност на здравствените институции кои учествуваат во згрижување и третман на оваа категорија пациенти по хоризонтала и вертикала.

Потребна е блиска соработка меѓу Итната медицинска служба (Брза помош), Регионалните болници, Единиците за интензивна коронарна нега (ЕИКН) и катетеризационите лаборатории во кардиолошките клинички центри во источниот дел на Р.Македонија. Очекуваме дека преку ова истражување ќе се препознае таа потреба и ќе се генерализира на ниво на целата држава.

Очекуваме истражувањето да помогне во препознавање на нужноста од развивање на три сегменти во здравствениот систем при третман на оваа категорија пациенти:

- подобрување на предболничката тријажа заради брза и рана дијагноза на АИМ – СТЕМИ, која е можна преку универзален и брз пристап до Итната медицинска помош (екипирана со едуциран медицински персонал според новите препораки и опрема која овозможува брза и точна дијагноза на АИМ - СТЕМИ),

- зголемена примена на активна реперфузиона (фармаколошка или механичка) терапија според најновите препораки од Европското кардиолошко здружение

- организиран трансфер кој ќе овозможи брз транспорт на ваквите пациенти до центри оспособени за аплицирање на реперфузиона терапија (со ПКИ), преку заобиколување на непотребна хоспитализација во регионалните болници кои немаат можност да обезбедат реперфузионен третман. На овој начин се скратува времето од дијагнозата до оптималниот терапевтски третман.

Преку подеднаква достапност до оптималниот терапевтски третман на пациентите со АИМ - СТЕМИ од источна Македонија, очекуваме намалување на нивниот

морбидитет и морталитет и нивна брзо и рана медицинска, социјална и професионална рехабилитација.

## **БИБЛИОГРАФИЈА**

1. Mackay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2004.

2. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740–3.
3. Verheugt, Freek W A. Acute myocardial infarction associated with ST segment elevation and the new European Society of Cardiology guidelines. *Heart* 2009;95:1112-1117.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–53.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-2945.
6. 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.
7. 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.
8. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, Todaro 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.
9. 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.
10. 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

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schu"hlen 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.

16. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzylo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–2407.

17. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino P, Katriasis 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.

18. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686–2692.

19. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
20. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-684.
21. 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.
22. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825–829.
23. Danchin N, Coste P, Ferrière J, Steg P-G, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H, Gue´ret 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.
24. 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.
25. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, Hudson MP, Lesaffre E, Fu Y, Goodman S, Houbracken 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
26. 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.
27. 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.

28.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.

29.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.

30.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.

31.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 stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–966

32.De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink 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.

33.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.

34.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.

35.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.

36.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.

37.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.

38. 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.

39. Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schuhlen 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. 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.

44. 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.

45.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.

46.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.

47.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.

48.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.

49.Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis 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.

50.Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:210–47.

51.Alp NJ, Gershlick AH, Carver A, et al. Rescue angioplasty for failed thrombolysis in older patients: insights from the REACT trial. *Int J Cardiol*. 2008;125:254 –7.

52.Collet JP, Montalescot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1326 –35.

53.Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu 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.

54.Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360:2705–18.

55.Frederick G. Kushner, Mary Hand, Sidney C. Smith, Jr, Spencer B. King, III, Jeffrey L. Anderson, Elliott M. Antman, Steven R. Bailey, Eric R. Bates, James C. Blankenship, Donald E. Casey, Jr, Lee A. Green, Judith S. Hochman, Alice K. Blankenship, Donald E. Casey, Jr, Lee A. Green, Judith S. Hochman, Alice K. Jacobs, Harlan M. Krumholz, Douglass A. Morrison, Joseph P. Ornato, David L. Pearle, Eric D. Peterson, Michael A. Sloan, Patrick L. Whitlow, and David O. Williams. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:2205-2241

56.Antman EM. Time is muscle: translation into practice. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1216 –21.

57.Rathore SS, Curtis JP, Chen J, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ.* 2009;338:b1807.

58.Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:e1– e211.

59.Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:e1–121.

60.King SB III, Smith SC Jr., Hirshfeld JW Jr., et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:172–209.

61. Armstrong PW, Westerhout CM, Welsh RC. Duration of symptoms is the key modulator of the choice of reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:1293–303.
62. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation*. 2007;116:217–30.
63. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, van den Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, Lousberg AH, Dassen WR, Bär FW. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-431.
64. Widimský P, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Bednár F, Suryapranata H. Multicenter randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-831.
65. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
66. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abilgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
67. Saia F, Marrozzini C, Ortolani P, et al. Optimization of Therapeutic Strategies for ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: the Impact of a Territorial Network on Reperfusion Therapy and Mortality. *Heart* published online July 24, 2008. doi: 10.1136/hrt.2008.146738
68. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:673–679.
69. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621–1628.

70. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, Forman SA. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1943–1951

71. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. 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

72. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, Wojakowski W, Gierlotka M, Polonski L, Bassand JP, Fox KAA and Gitt AK. Reperfusion Strategy in Europe: Temporal Trends in Performance Measures for Reperfusion Therapy in ST-elevation Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2010; 31:2614–2624

73. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klineva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Serfi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A and Zeymer U on behalf of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European Heart Journal* 2010;31:943-957

74. Grines CL, Westerhausen DR, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW, Balestrini C, for the Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1713–1719.

75. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Vigholt E, Mortensen LS, Thuesen L, Kristensen SD, Nielsen TT, Andersen HR. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J.* 2008;29:1259 –1266.

76. Peter H. Nielsen, Michael Maeng, Martin Busk, Leif S. Mortensen, Steen D. Kristensen, Torsten T. Nielsen, Henning R. Andersen and for the DANAMI-2 Investigators. Primary Angioplasty Versus Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction: Long-Term Follow-Up in the Danish Acute Myocardial Infarction 2 Trial. *Circulation* 2010;121;1484-1491.

77. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Comparison of Angioplasty Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital FL or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851–2856.

78. Bonnefoy E, Steg P. G, Boutitie F, Dubien P-Y, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, and Gilbert Kirkorian for the CAPTIM Investigators. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *European Heart Journal* 2009;30:1598–1606

79. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, NRMI Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) – 3/4 analysis. *Circulation* 2005 Feb 15;111(6):761-7.

80. Nallamothu BK, Bates ER, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Driving times and distances to hospitals with percutaneous coronary intervention in the United States: implications for prehospital triage of patients with ST-elevation myocardial infarction *Circulation* 2006;113:1189-1195.

81. Jollis JG, Mehta RH, Roettig ML, Berger PB, Babb JD, Granger CB. Reperfusion of Acute Myocardial Infarction in North Carolina Emergency Departments (RACE): study design. *Am Heart J* 2006;152:851e1–11.