

ST-segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü ile Başvuran Hastaların Tedavisine İlişkin ESC Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ST-Segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü Tedavisi Görev Grubu

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Ph. Gabriel Steg (Başkan) (Fransa)*,

Stefan K. James (Başkan) (İsveç)*, Dan Atar (Norveç), Luigi P. Badano (İtalya), Carina Blömstrom-Lundqvist (İsveç), Michael A. Borger (Almanya), Carl Di Mario (İngiltere), Kenneth Dickstein (Norveç), Gregory Ducroc (Fransa), Francisco Fernandez-Aviles (Spain), Anthony H. Gershlic (United Kingdom), Pantaleo Giannuzzi (İtalya), Sigrun Halvorse (Norveç) Kurt Huber (Avusturya), Peter Juni (İsviçre), Adnan Kastrati (Almanya) Juhani Knuuti (Finlandiya), Mattie J. Lenzen (Hollanda), Kenneth W Mahaffey (ABD), Marco Valgimigli (İtalya), Arnoud van 't Hof (Hollanda), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti), Doron Zahger (İsrail)

Uygulama Kılavuzları için ESC Komitesi (UKK): Jeroen J. Bax (Başkan) (Hollanda), Helmut Baumgartner (Almanya), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deato (İngiltere), Robert Fagard (Belçika), Christian Funck-Brentano (Fransa), David Hasdai (İsrail), Arn Hoes (Hollanda), Paulus Kirchho (Almanya), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika) Theresa McDonagh (İngiltere), Cyril Moulin (Fransa), Bogdan A. Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Adam Torbicki (Polonya), Alec Vahanian (Fransa), Stephan Windecker (İsviçre).

Belgeyi gözden geçirenler: David Hasdai (UKK İnceleme Koordinatörü) (İsrail), Felicity Astin (İngiltere), Karin Astrom-Olsson (İsveç), Andrzej Budaj (Polonya), Peter Clemmensen (Danimarka), Jean Philippe Collet (Fransa), Keith A. Fox (İngiltere), Ahmet Fuat (İngiltere), Olivija Gustiene (Litvanya), Christian W. Hamm (Almanya), Petr Kala (Çek Cumhuriyeti), Patrizio Lancellotti (Belçika), Aldo Pietro Maggioni (İtalya), Be'la Merkely (Macaristan), Franz-Josef Neumann (Almanya), Massimo F. Piepoli (İtalya), Frans Van de Werf (Belçika), Freek Verheugt (Hollanda), Lars Wallentin (İsveç)

* Sorumlu yazarlar: Ph. Gabriel Steg (Başkan), AP-HP, Hôpital Bichat / Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris-Cite' / INSERM U-698, Paris, France. Tel: +33 1 40 25 86 68, Faks: +33 1 40 25 88 65, E-posta: gabriel.steg@bch.aphp.fr

† Bu belgenin oluşturulmasına katkıda bulunan diğer ESC kuruluşları:

Dernekler: Avrupa Ekokardiyografi Birliği [European Association of Echocardiography (EAE)], Avrupa Kardiyovasküler Korunma Birliği [European Association for Cardiovascular Prevention (EACPR)], Avrupa Kalp Ritim Birliği [European Heart Rhythm Association (EHRA)], Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Avrupa Birliği [European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)], Kalp Yetersizliği Birliği [Heart Failure Association (HFA)]

Çalışma Grupları: Akut Kardiyak Bakım (Acute Cardiac care), Kardiyovasküler Farmakoloji ve İlaç Tedavisi (Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy), Tromboz (Thrombosis)

Konseyler: Kardiyovasküler Görüntüleme (Cardiovascular Imaging), Kardiyovasküler Hemşirelik ve Yardımcı Meslekler (Cardiovascular Nursing and Allied Professions), Birincil Kardiyovasküler Bakım (Primary Cardiovascular Care) Kardiyovasküler Cerrahi (Cardiovascular Surgery)

Bu ESC Kılavuzlarının içeriği yalnızca kişisel ve eğitimsel kullanım için yayımlanmıştır. Ticari amaçlı kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir şekilde yeniden basılamaz. Yazılı izin talebinde bulunmak için European Heart Journal Dergisinin yayımcısı Oxford University ve ESC adına bu izinleri vermeye yetkilendirilmiş üçüncü taraflara başvurunuz.

Stefan K. James (Başkan), Department of Medical Sciences / Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University and Department of Cardiology Uppsala University Hospital, 75185 Uppsala, Sweden. Tel: +46 705 944 404, Faks: +46 18 506 638, E-posta: Stefan.james@ucr.uu.se

Feragatname. ESC Kılavuzları, yazıldıkları tarihte mevcut kanıtları dikkate ele aldıktan sonra ESC'nin vardığı görüşleri ifade etmektedir. Sağlık uzmanlarının klinik kararlar verirken bu kanıtları tam olarak dikkate almaları teşvik edilir. Bununla birlikte, kılavuzlar, sağlık uzmanlarının hasta ile ya da uygun veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak her hastanın koşullarına uygun kararlar alma konusundaki bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete yazıldığı sırada ilaçlar ve cihazlara uygulanmakta olan kurallara ve düzenlemelere uymak da sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

© Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012. Tüm hakları saklıdır. Gerekli izinler için lütfen bu e-posta adresinden irtibata geçin: journals.permissions@oup.com

Yazarlar ve eleştirmenlerin beyan formları ESC sanalağında mevcuttur: www.escardio.org/guidelines

Anahtar kelimeler

Kılavuzlar • Akut miyokart enfarktüsü • ST-segment yükselmesi • Akut koroner sendromlar • İskemik kalp hastalığı • Reperfüzyon tedavisi • Birincil perkütan koroner girişim • Antitrombotik tedavi • İkincil koruma

İçindekiler

Kısaltma ve akronimler	2	4.4.5 Nitratlar	30
1. Önsöz	4	4.4.6 Kalsiyum antagonistleri	30
2. Giriş	5	4.4.7 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri	30
2.1 Akut miyokart enfarktüsünün tanımı	5	4.4.8 Aldosteron antagonistleri	30
2.2 ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün epidemiyolojisi	5	4.4.9 Magnezyum, glukoz-insülin-potasyum, lidokain	32
3. Acil bakım	6	5. ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü sonrası gelişen komplikasyonlar	32
3.1 İlk tanı	6	5.1 Hemodinamik bozukluklar	32
3.2 Ağrı, nefes darlığı ve anksiyetenin giderilmesi	8	5.1.1 Kalp yetersizliği	32
3.3 Kardiyak arrest	8	5.1.2 ST-segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliğinin tedavisi (Tablo 23)	33
3.4 Hastane öncesi bakımın lojistiği	9	5.1.3 Akut dönemdeki aritmiler ve ileti bozuklukları	35
3.4.1 Gecikmeler	9	5.2 Kardiyak komplikasyonlar	38
3.4.2 Acil tıbbi sistem	10	5.2.1 Mitral kapak yetersizliği	38
3.4.3 Şebekeler	10	5.2.2 Kardiyak rüptür	39
3.4.4 Pratisyen hekimler	11	5.2.3 Ventriküler septal rüptür	39
3.4.5 Başvuru işlemleri	11	5.2.4 Sağ ventrikül enfarktüsü	39
3.4.6 Lojistik	11	5.2.5 Perikardit	39
3.5 Reperfüzyon tedavisi	12	5.2.6 Sol ventrikül anevrizması	39
3.5.1 Koroner akımın yeniden sağlanması ve miyokart dokusunun reperfüzyonu	12	5.2.7 Sol ventrikül trombusu	39
3.5.2 Reperfüzyon için bir strateji seçimi	12	6. Kanıtlardaki boşluklar ve gelecek araştırmalar için alanlar ...	40
3.5.3 Birincil perkütan koroner girişim	14		
3.5.4 Fibrinolitik ve daha sonraki müdahaleler	18		
3.5.5 Koroner baypas cerrahisi ve çok damar koroner revaskülarizasyon	22		
3.5.6 Reperfüze olmamış hastalar	23		
3.6 ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün akut fazında hipergliseminin yönetimi	24		
4. Hastanede ve taburculuk sırasında yönetim	25		
4.1 Koroner bakım ünitesi lojistiği ve izlem	25		
4.1.1 Koroner bakım ünitesi	25		
4.1.2 İzlem	25		
4.1.3 Ayağa kaldırma	25		
4.1.4 Kalış süresi	25		
4.2 Risk değerlendirmesi ve görüntüleme	26		
4.2.1 Endikasyonlar ve zamanlama	26		
4.3 Miyokart canlılığının değerlendirilmesi	27		
4.4 ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsünde uzun dönem tedaviler	27		
4.4.1 Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrolü	27		
4.4.2 Antitrombotik tedavi	28		
4.4.3 Beta-blokerler	29		
4.4.4 Lipit düşürücü tedavi	29		
		ADE	anjiyotensin dönüştürücü enzim
		ADP	adenozin difosfat
		AF	atriyal fibrilasyon
		AIDA-4	Absiksimab Intrakoronere karşı İntravenöz İlaç Uygulaması (Abciximab Intracoronary vs. Intravenously Drug Application)
		AKS	akut koroner sendrom
		AME	akut miyokart enfarktüsü
		APACHE II	Akut fizyoloji ve kronik kalp değerlendirmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)
		aPTT	aktive parsiyel tromboplastin zamanı
		ARB	anjiyotensin reseptör blokeri
		ASSENT 3	Yeni Bir Trombolitigin Güvenlik ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi 3 (ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3)
		ATLAS ACS (etc.)	Akut koroner sendrom hastalarında kardiyovasküler olayları azaltmak için standart tedaviye ek olarak anti-Xa tedavisi -Miyokart enfarktüsünde tromboliz 51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51)
		ATOLL	Kısa ve Uzun Dönem İzlemede İskemi ve Kanama Olaylarını Azaltmak için Birincil

	Anjiyoplasti ve İntravenöz Enoksaparin veya Fraksiyone Olmayan Heparin ile Tedavi Edilen Akut Miyokart Enfarktüsü (Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and inTravenous enOxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up)		Doku Plazminojen Aktivatörünün Genel Kullanımı (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries)
ATS	acil tıbbi sistem		hemoglobin A1c
AV	atriyoventriküler	i.k.	Akut Miyokart Enfarktüsünde Revaskülarizasyon ve Stentler ile Sonlanımın Uyumu (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)
b.i.d.	günde iki kez (bis in die)	i.v.	intrakoronar
BNP	B-tipi natriüretik peptid	IABP	intravenöz
BRAVE-3	Bavyera Reperfüzyon Alternatifleri Değerlendirmesi-3 (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3)	IATT	intra-aortik balon pompası
BT	bilgisayarlı tomografi	IKD	ikili antitrombositer tedavi
CAPITAL-AMI	Akut Miyokart Enfarktüsünde Tek Başına Trombolize Karşı Kombine Anjiyoplasti ve Farmakolojik Girişim (Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention vs. Thrombolytics ALone in Acute Myocardial Infarction)	INFUSE-AMI	implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör
CHA2DS2-VASc	Kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş (Age) ≥ 75 [çift], Diyabet, İnme (Stroke) [çift] - Vasküler hastalık, Yaş (Age) 65-74 ve Cinsiyet (Sex) kategorisi [Kadın]	ISIS-2	Anterior ST-segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü için Intrakoronar Absiksımab İnfüzyonu ve Aspirasyon Trombektomi (Intracoronary abciximab iNFUSion and aspiration thrombectomy for anterior ST-segment ElevAtion Myocardial Infarction)
CHADS2	Kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş (Age), Diyabet, İnme (Stroke) (Çift)	ISS	İkinci Uluslararası Enfarkt Sağkalım Çalışması (Second International Study of Infarct Survival)
CK-MB	kreatinin kinaz miyokart bandı	İTT	ilaç salınımlı stent
CLARITY-TIMI 28	Reperfüzyon Tedavisine Tamamlayıcı Olarak Klopidoğrel-Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 28 (CLopidoğrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28)	KAH	ilk tıbbi temas
COMMIT	Miyokart Enfarktüsünde Klopidoğrel ve Metoprolol (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)	KRT	koroner arter hastalığı
CRISP AMI	Akut Miyokart Enfarktüsünde Enfarkt Alanını Küçültmek için PKG Öncesi Konterpulsasyon (Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction)	Lab	kardiyak resenkronizasyon tedavisi
CVLPRIT PKG	Tam veya Yalnızca Lezyona Yönelik Birincil (Complete Versus Lesion-only PRImary PCI Trial)	LDL	kateterizasyon laboratuvarı
CURE	Tekrarlayan Olayları Önlemek için Kararsız Anginada Klopidoğrel (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)	LVAD	düşük dansiteli lipoprotein
ÇMS	çıplak metal stent	NORDISTEMI	soğ ventrikül destek cihazı (left ventricular assist device)
DANAMI-3	ST Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü Hastalarında Optimal Akut Tedavi Danimarka 3 (DANish study of optimal acute treatment of patients with ST-elevation Myocardial Infarction 3)	NRMI	ST-yükselmeli Miyokart Enfarktüsünün Bölgesel Tedavisinde Norveç Çalışması (Norwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction)
DIGAMI	Diyabet, Akut Miyokart Enfarktüsünde İnsülin Glukoz İnfüzyonu (Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)	OASIS	Birleşik Devletler Ulusal Miyokart Enfarktüsü Kaydı (National Registry of Myocardial Infarction)
EAPCI	Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Birliği (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions)	OAT	Girişimler için optimal antitrombositer strateji (Optimal Antitrombositer Strategy for Interventions)
EKG	elektrokardiyogram	ON-TIME 2	Tıkalı Arter Çalışması (Occluded Artery Trial)
EIA	enfarktla ilişkili arter	OPTIMAAL	Miyokart enfarktüsünde devam eden tirofibanın değerlendirilmesi 2 (ONGOing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation)
EPHESUS	Eplerenon AME sonrası kalp yetersizliği etkinlik ve sağkalım çalışması (Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study)	PAMI-II	Anjiyotensin II antagonisti losartan ile miyokart enfarktüsünde optimal tedavi (Optimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)	PET	ağızdan (per os)
ExTRACT-TIMI 25	Akut Miyokart Enfarktüsü Tedavisinde Enoksaparin ve Tromboliz Reperfüzyon-Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for ACute myocardial infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction 25)	PKG	Miyokart Enfarktüsünde Birincil Anjiyoplasti II (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction II)
FINESSE	Olayları Durdurmak için Hızlandırılmış Reperfüzyon Hızı ile Kolaylaştırılmış Girişim (Facilitated INtervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events)	PLATO	pozitron emisyon tomografisi
GIA	geçici iskemik atak	PRAMI	perkütan koroner girişim
GP	glikoprotein	PRIMARY PCI	Trombosit İnhibisyonu ve Hasta Sonuçları (PLATElet inhibition and patient Outcomes)
GRACIA	Akut iskemik kardiyopati değerlendirme grubu (GRupo de Ana'lisis de la Cardiopati'a Isquémica Aguda)	PROVE IT-TIMI 22	Miyokart Enfarktüsünde Koruyucu Anjiyoplasti çalışması (PREventive Angioplasty in Myocardial Infarction trial)
GUSTO	Tıkalı Koroner Arterler için Streptokinaz ve	r-PA	birincil perkütan koroner girişim
		RIFLE-STEACS	Pravastatin veya atorvastatin değerlendirilmesi ve infeksiyon tedavisi-Miyokart enfarktüsünde tromboliz 22 (PRavastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22)
		RIVAL	reteplaz
		SaDB	ST-yükselmeli akut koroner sendromda randomize radyal ve femoral araştırması (Radial Vs. Femoral randomized investigation in ST elevation Acute Coronary Syndrome)
		SHOCK	Koroner girişim için radial ve femoral yol (Radial Vs. femoral access for coronary intervention)
		SKB	sağ dal bloğu
		SoDB	Kardiyojenik şok için tıkalı koronerleri acil revaskülerize etmeli miyiz (SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock)
		SoV	sistolik kan basıncı
		STREAM	sol dal bloğu
			sol ventrikül
			Miyokart Enfarktüsü Sonrası Erken Stratejik Reperfüzyon (STRategic Reperfusion Early

STYME	After Myocardial infarction)
STYzAKS	ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü
t-PA	ST yükselmesi akut koroner sendrom doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator)
TACTICS	Girişimsel veya konservatif tedavi ile anginayı Aggrastat ile tedavi et ve tedavinin maliyetini belirle (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)
TAPAS	Akut Miyokart Enfarktüsünde Perkütan Koroner Girişim Sırasında Trombüs Aspirasyonu (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction)
TNK-tPA	tenekteplaz
TRANSFER	Akut miyokart enfarktüsünde reperfüzyonu desteklemek için fibrinolitik sonrası rutin anjiyoplasti ve stentleme çalışması (Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial infarction)
TRITON-TIMI 38	Prasugrel ile trombosit inhibisyonunun optimizasyonu ile terapötik sonlanımda iyileşmenin değerlendirilmesi çalışması-Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38)
UFH	fraksiyonlanmamış heparin
UKK	Uygulama Kılavuzları Komitesi
VALIANT	Akut miyokart enfarktüsünde valsartan çalışması (VALsartan In Acute myocardial infarction Trial)
VF	ventrikül fibrilasyonu
VKİ	vücut kitle indeksi
VT	ventrikül taşikardisi

I. Önsöz

Kılavuzlar, belirli bir konuda yazım süreci sırasında mevcut kanıtların hepsini özetlemekte ve değerlendirmektedir. Burada amaç, belirli tanılabilir veya terapötik araçların risk-yarar oranının yanı sıra, klinik sonuçlar üzerine etkilerini de hesaba katarak, belirli bir sorunu olan münferit hastalar için en iyi tedavi stratejisi-

nin seçiminde hekimlere destek olmaktır. Kılavuzlar hiçbir zaman kitapların yerini tutmaz, fakat onları tamamlar ve ESC Çekirdek Eğitim Programının konularını kapsar. Kılavuzların ve önerilerin, hekimlere günlük uygulamada kararlar verirken yardımcı olmaları gerekir. Ancak bireysel hastaları ilgilendiren son kararlar sorumlu doktor(lar) tarafından alınmalıdır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), başka dernekler ve kuruluşlar tarafından çok sayıda kılavuz yayımlanmıştır. Klinik uygulamaya etkisi nedeniyle tüm kararların kullanıcı açısından şeffaf olması için kılavuzların geliştirilmesine ilişkin kalite kriterleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzlarını oluşturma ve yayınlamaya ilişkin öneriler ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>) bulunabilir. ESC Kılavuzları belli bir konuda ESC'nin resmi görüşünü temsil etmekte olup, düzenli olarak güncellenmektedir.

Bu Görev Grubunun üyeleri, bu klinik durumdaki hastaların tıbbi tedavisiyle ilgili profesyonel kişileri temsil etmekte olup, ESC tarafından seçilmiştir. Alanında seçilmiş uzmanlar, ESC Uygulama Kılavuzları Komitesinin (UKK) ilkelerine göre, belirli bir rahatsızlığın tanı, tedavi ve/veya önlenmesine ait yayımlanmış kanıtları kapsamlı olarak gözden geçirmektedir. Risk yarar oranı da dâhil olmak üzere, tanı ve tedaviye ilişkin işlemlerin eleştirel bir değerlendirmesi yapılmıştır. Veri bulunduğu, daha geniş çaplı toplulukların beklenen sağlık sonuçlarının tahminleri de dâhil edilmiştir. Belli tedavi seçeneklerinin kanıt düzeyi ve önerilerin sağlamlığı değerlendirilmiş, Tablo 1 ve 2'de özetlenen önceden belirlenmiş ölçeklere göre değerlendirilmiş ve derecelendirilmiştir.

Yazım ve inceleme panellerindeki uzmanlar gerçek veya potansiyel çıkar çatışmaları olarak algılanabilecek tüm ilişkiler için çıkar beyan formları doldurmuştur. Bu formlar tek bir dosyada derlenmiş olup, ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines>) bulunabilir. Yazım süreci sırasında çıkar beyanlarında oluşan değişiklikler, ESC'ye bildirilip veriler güncelleştirilmelidir.

Tablo 1 Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/görüşlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/görüşlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar veya genel görüş birliği	Önerilmez

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta-analizlerden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar

Görev Grubu, sağlık sektörünün herhangi bir katılım olmaksızın, tüm parasal desteğini ESC'den almıştır.

ESC UKK, görev grupları, uzman grupları veya uzlaşi panelleri tarafından oluşturulan yeni kılavuzların hazırlanmasını denetlemekte ve koordine etmektedir. Bu komite, aynı zamanda bu kılavuzların onaylanma sürecinden de sorumludur. ESC Kılavuzları, UKK ve dış uzmanlar tarafından kapsamlı şekilde gözden geçirilmektedir. Uygun değişikliklerden sonra, Görev Grubuna katılan uzmanların hepsi tarafından onaylanmaktadır. Nihai belge European Heart Journal dergisinde yayımlanmak üzere UKK tarafından onaylanmaktadır.

Kılavuzları oluşturma görevi, yalnızca en güncel araştırmaları birleştirmeyi değil, aynı zamanda önerilere ilişkin eğitsel araçların ve uygulama programlarının da geliştirilmesini kapsamaktadır. Kılavuzları uygulamaya koymak için, kısaltılmış cep kılavuzları, özet slaytları, temel mesajları içeren kitapçıklar ve dijital uygulamalar için elektronik sürümler (akıllı telefonlar, vs.) üretilmektedir. Bu sürümler kısaltılmış olduğu için, gerekli durumlarda, her zaman ESC sanal ağından serbestçe ulaşılabilen tam metne bakılmalıdır. ESC'nin ulusal derneklerinin ESC Kılavuzlarını destekleme, tercüme ettirme ve uygulamaya koymaları teşvik edilmektedir. Hastalığın gidişinin klinik önerilerin tam olarak uygulanmasından olumlu olarak etkilenebileceği gösterilmiş olduğu için, uygulama programlarına gereksinim vardır.

Gerçek yaşamdaki günlük uygulamalarının kılavuzlarda önerilenlerle uyum içinde olduğunun doğrulanması için, klinik araştırma ve kayıt çalışmalarına gerek vardır. Böylece, klinik araştırma, kılavuz yazımı ve klinik uygulamaya geçirilmesi arasındaki döngü tamamlanmış olur.

Ancak, kılavuzlar sağlık uzmanlarının hastanın bireysel koşullarına göre, hasta ve gerekli olduğunda bakıcısı veya velisine danışarak, uygun kararlar verme sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Ayrıca, reçete yazımı sırasında ilaçlar ve cihazlar için geçerli kurallara ve yönergeler uyma sorumluluğu da sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

2. Giriş

2.1 Akut miyokart enfarktüsünün tanımı

Akut miyokart enfarktüsünün yönetiminde büyük değişikliklere uğramaya devam etmektedir. İyi uygulamalar iyi yürütülmüş

Tablo 3 Miyokart enfarktüsünün evrensel tanımı^a

Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- İskemi belirtileri;
- Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni SoDB;
- EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi;
- Yeni oluşmuş canlı miyokart dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu;
- Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoroner trombüsün tespiti.

Kardiyak biyobelirteçler için kan alınmadan ya da kardiyak biyobelirteçler yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündürülen belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB'nin eşlik ettiği kardiyak ölüm

Miyokart iskemisi ile birlikte kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen ME ilişkili stent trombozu

EKG: Elektrokardiyogram; SoDB: Sol dal bloğu.

^aRevaskülarizasyon işlemleri ile ilişkili miyokart enfarktüsü veya geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ilişkin kriterler dışlanmıştır.

klifik çalışmalardan elde edilen anlamlı kanıtlara dayandırılmalıdır. Son yıllarda güncel tedaviler üzerine yapılmış çok sayıda çalışmada ve yeni tanı testleri nedeniyle, ESC önceki kılavuzların geliştirilmesine karar vermiş ve bir Görev Grubu oluşturmuştur. Kabul edilmelidir ki, mükemmel klinik çalışmalar yapılmış olsa dahi sonuçları yoruma açıktır ve tedavi seçenekleri kaynaklarla sınırlı olabilmektedir. Gerçekten de, tedavi yaklaşımına karar verirken maliyet-etkinlik önemi giderek artan bir konu haline gelmektedir.

Tanı için kullanılacak biyobelirteçlerdeki büyük değişiklikler nedeniyle, akut miyokart enfarktüsüne ilişkin kriterler yenilenmiştir. Güncel uluslararası uzlaşi tanımı, 'akut miyokart enfarktüsü' (AME) teriminin miyokart iskemisi ile uyumlu bir klinik durumda miyokart nekrozunun kanıtı varlığında kullanılması gerektiğini ifade etmektedir.² Bu koşullar altında, Tablo 3'de tariflenen kriterlerden herhangi biri spontan miyokart enfarktüsü tanısını karşılar. Bu kılavuz, iskemik belirtiler ve elektrokardiyogramda (EKG) ısrarcı ST-segment yüksekliği ile başvuran hastalara ilişkindir. Bu hastaların çoğu miyokart nekrozunun biyobelirteçlerinde tipik bir yükselme gösterecek ve Q-dalgalı miyokart enfarktüsüne ilerleyecektir. İskemik belirtileri olan, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi saptanmayan ve genel anlamda miyokart revaskülarizasyonu uygulanan hastalar için ESC'nin başka Görev Grupları tarafından ayrı kılavuzlar hazırlanmıştır.^{3,4}

2.2 ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün epidemiyolojisi

Dünya genelinde, koroner arter hastalıkları (KAH) ölümün tek başına en sık nedenidir. Her yıl yedi milyondan fazla kişi KAH nedeniyle ölmektedir ve bu, tüm ölümlerin %12,8'sini oluşturmaktadır.⁵ Avrupada her altı erkekten ve her yedi kadından biri miyokart enfarktüsü nedeniyle ölecektir. ST-segment yükselmeli AME (STYME) nedeniyle hastaneye başvuru insidansı ESC'ye

bağlı ülkeler arasında değişmektedir.⁶ En kapsamlı STYME kayıtları olasılıkla insidansın 66 STYME/100 000/yıl olduğu İsveç'tedir. Benzer değerler Çek Cumhuriyeti,⁷ Belçika⁶ ve ABD'den⁸ de bildirilmiştir: 1997 ve 2005 yılları arasında STYME insidansı oranları (100 000'de) 121'den 77'ye düşerken, STYME insidans oranları 126'dan 132'ye hafifçe yükselmiştir. Dolayısıyla, STYME insidansı azalır gibi görünürken, STYME insidansında eşzamanlı bir artış olmaktadır.⁹ STYME mortalitesi pek çok faktörden etkilenmektedir, bunlar arasında: yaş, Killip sınıfı, tedaviye kadar geçen süre, tedavinin türü, önceki ME öyküsü, diabetes mellitus, böbrek yetersizliği, hasta koroner arter sayısı, ejeksiyon fraksiyonu ve uygulanan tedavi yer almaktadır. Seçilmemiş STYME hastalarında hastane içi mortalite ESC ülkelerinin ulusal kayıtlarında %6 ile %14 arasında değişmektedir.¹⁰ Pek çok güncel çalışma reperfüzyon tedavilerinin, perkütan koroner girişimlerin (birincil PKG), modern antitrombotik tedavilerin ve ikincil korunma tedavilerinin kullanımına paralel olarak, STYME'yi izleyen akut ve uzun dönemde mortalitede bir azalmanın altını çizmektedir.^{6,8,11,12} Yine de, hastaların yaklaşık %12'sinin 6 aylık süre içerisinde ölmesi nedeni ile mortalite önemini korumaktadır,¹³ ancak yüksek riskli hastalardaki daha yüksek mortalite oranları,¹⁴ bakımın kalitesini arttırmak için gayret sarfetmeyi, kılavuzlara ve çalışmalara bağlı kalmayı haklı hale getirmektedir.

3. Acil bakım

3.1 İlk tanı

Tanı ve tedaviyi içeren AME yönetimi, sıklıkla hastane dışı bir ortamda hastanın hastane öncesi dönemde bir paramedik ya da hekim veya başka bir tıbbi personel tarafından değerlendirildiği ya da hastanın hastane acil servisine ulaştığı nokta olarak tanımlanan ilk tıbbi temas (İTT) esnasında başlar.¹⁵ Öncelikle miyokart enfarktüsünün tanısına yönelik bir çalışma yapılmalıdır. Bu, genellikle 20 dk. veya daha uzun süren, nitrogliserine yanıt vermeyen göğüs ağrısı öyküsüne dayanmaktadır. Önemli ipuçları KAH öyküsü, ağrının boyna, alt çeneye ve sol kola yayılmasıdır. Ağrı şiddetli olmayabilir. Bazı hastalar bulantı/kusma, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı veya senkop gibi daha az tipik belirtilerle karşımıza çıkar. Bu hastalar daha geç başvurma eğilimlidir ve daha sıklıkla kadın, diyabetik veya yaşlı hastalardır ve tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastalara göre, reperfüzyon tedavisi ve diğer kanıta dayalı tedavileri daha az sıklıkta almaktadırlar. Kayıtlar STYME hastalarının %30'a kadarının tipik olmayan belirtilerle karşımıza çıktığını göstermektedir.¹⁶ Bu tipik olmayan ortaya çıkış biçimleri açısından dikkatli olmak ve erken tanı için akut anjiyografiye kolay ulaşım bu yüksek riskli grupta klinik sonuçları iyileştirebilir.

STYME'nin zamanında tanınması başarılı tedavinin anahtardır. EKG izlemi, yaşamı tehdit eden aritmileri tespit etmek ve gerektiğinde hemen defibrilasyonu gerçekleştirmek için, STYME'den şüphelenilen tüm hastalarda mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Bir I2 derivasyonlu EKG, İTT sırasında mümkün olan en kısa süre içinde elde edilmeli ve yorumlanmalıdır (Tablo 4).¹⁷ Erken evrelerde bile, EKG seyrek olarak normal bulunur. Tipik olarak, akut miyokart enfarktüsünde, iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesi, 40 yaş altı erkeklerde

Tablo 4 İlk tanı için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
I2 derivasyonlu EKG, İTT noktasında mümkün olan en kısa sürede (en geç ≤10 dk. içerisinde) çekilmelidir.	I	B	17, 19
EKG izlemi, STYME şüphesi olan her hastada mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır.	I	B	20, 21
Serum belirteçleri için kan alınması, akut fazda rutin olarak önerilir, ancak reperfüzyon tedavisinin başlatılması için sonuçlar beklenmemelidir.	I	C	-
Inferobazal miyokart enfarktüsü (sirkümfleks arter tıkanıklığı) açısından yüksek şüphede altındaki hastalarda ek posteriyör göğüs duvarı derivasyonlarının kullanılması (V ₂ -V ₃ ≥0.05 mV) düşünülmelidir.	IIa	C	-
Ekokardiyografi, belirsiz olgularda tanı koymada yardımcı olabilir, ancak anjiyografi için sevk geciktirmemelidir.	IIb	C	-

EKG: Elektrokardiyogram; İTT: İlk tıbbi temas;
STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.
^aÖneri sınıfı.
^bKanıt düzeyi.
^cKaynaklar.

≥0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥0.2 mV veya kadınlarda V₂-V₃ derivasyonlarında ≥0.15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda ≥0.1 mV [sol ventrikül (SoV) hipertrofisi veya sol dal bloğu (SoDB) yokken] bulunmalıdır.² İnferyor miyokart enfarktüsü hastalarında, eşlik eden sağ ventrikül enfarktüsünü tespit etmek için sağ göğüs derivasyonlarının (V_{3R} ve V_{4R}) kaydedilmesi önerilir.^{2,18} Benzer şekilde, V₁-V₃ derivasyonlarında ST-segment çökmesi, özellikle de terminal T dalga pozitifliği mevcutsa (ST-yükselmesi eşdeğeri) miyokart iskemisini akla getirir ve eşlik eden V₂-V₃ derivasyonlarındaki ≥0.1 mV ST yükselmesi ile doğrulanabilir.²

EKG tanısı, derhal tedaviye başlanması gereken bazı olgularda daha güç olabilir (Tablo 5). Bunlar:

- Dal bloğu: SoDB varlığında, akut miyokart enfarktüsünün EKG tanısı güçtür, ancak belirgin ST bozuklukları mevcutsa sıklıkla mümkündür. Tanıya yardımcı olmak için, bazı karmaşık algoritmalar öne sürülmüştür,²² ancak bunlar tanısal kesinlik sağlamaz.²³ Eşyönlü ST yükselmesinin varlığı (QRS yönü pozitif olan derivasyonlarda) tıkalı bir enfarkt arteri ile birlikte gelişmekte olan miyokart enfarktüsünün en iyi göstergelerinden biri gibi görülmektedir.²⁴ Tromboliz çalışmalarından elde edilen geçmiş veriler SoDB ve miyokart enfarktüsü şüphesi olan hastalarda reperfüzyon tedavisinin genel olarak faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak, acil serviste değerlendirilen ve SoDB olan çoğu hastada akut koroner tıkanıklık bulunmamaktadır ve birincil PKG gerektirmemektedir. Eski bir

EKG, SoDB'nin yeni (ve böylece gelişmekte olan miyokart enfarktüsü şüphesi yüksektir) olup olmadığı konusunda yardımcı olabilir. Önemli olarak, yeni ya da yeni olduğu düşünülen SoDB ve devam eden miyokart iskemisi şüphesi olan hastalarda, tercihen birincil PKG amacıyla acil koroner anjiyografi ya da eğer PKG mümkün değilse, intravenöz (i.v.) trombolitik kullanarak derhal reperfüzyon tedavisi düşünülmelidir. Başlangıçlı belirsiz dal bloğu olan hastalarda belirtilerin başlangıcından 1-2 saat sonra pozitif bir yatak başı troponin testi, PKG amacıyla acil anjiyografi gerçekleştirme kararını vermede yardımcı olabilir. SaDB ve miyokart enfarktüsü olan hastalarda da, SaDB ST-segment yükselmesinin yorumlanmasını genellikle engellemese de, prognoz kötüdür.²⁵ SaDB varlığında, öncesinden olup olmadığından bağımsız olarak, ısrarcı iskemik belirtiler ortaya çıkmışsa tedavi hızla düşünülmelidir.

• Ventriküler kalp pili uyarımı da, ST segment değişikliklerinin yorumlanmasını engelleyebilir ve tanıyı doğrulamak ve tedaviye başlamak için acil anjiyografi gerekebilir. Ventriküler kalp piline bağımlı olmadığı bilinen hastalarda, girişimsel tedaviyi geciktirmeden, intrinsik kalp ritmi sırasında EKG değişikliklerini değerlendirebilecek şekilde kalp pilini yeniden programlamak düşünülebilir.

• Tanısal EKG'si olmayan hastalar: akut koroner tıkanıklığı olan bazı hastalarda, belirtiler başladıktan sonra çok erken dönemde görüldülürse ilk EKG'de ST-segment yükselmesi olmayabilir (bu durumda, ST segment yükselmesine öncülük edebilen hiper-akut T dalgaları aranmalıdır). EKG'nin tekrarlanması veya ST-segmentinin izlenmesi önemlidir. Ek olarak, gerçek bir akut koroner arter tıkanıklığı (tıkalı sirkümfleks koroner arter,^{26,27} bir ven greftinin akut tıkanıklığı veya sol ana koroner hastalığı gibi) ve devam eden miyokart enfarktüsü olan bazı hastalar, ST-segment yükselmesi olmadan karşımıza çıkabilir ve daha büyük enfarkt alanı ve daha kötü sonlanımla sonuçlanacak şekilde, reperfüzyon tedavisinden mahrum kalırlar. Standart 12 derivasyonlu EKG'yi V_7 - V_9 derivasyonları ile genişletmek yararlı olsa da, bu tür hastaları her zaman tespit etmez. her şeye rağmen, tanısal ST-segment yükselmesi olmayan hastalarda dahi, tıbbi tedaviye rağmen devam eden miyokart iskemisi şüphesi revaskülarizasyon amacıyla acil koroner anjiyografi endikasyonudur.³

• İzole posteriyor miyokart enfarktüsü: Kalbin inferobazal kısmının akut miyokart enfarktüsü sıklıkla sol sirkümfleks alana tekabül eder ve izole V_1 'den V_3 'e ≥ 0.05 mV ST çökmesi başlıca bulgu olup, STYME gibi tedavi edilmelidir. Ek olarak arka göğüs duvarı derivasyonlarının kullanımı [V_7 - V_9 , ≥ 0.05 mV (40 yaş erkeklerde ≥ 0.1 mV)] infero-bazal miyokart enfarktüsü ile uyumlu ST yükselmesini tespit etmek için önerilmektedir.

• Sol ana koroner tıkanıklığı aVR derivasyonunda ST yükselmesi ve inferolateral ST çökmesi: V_1 veya aVR'de ST yükselmesi ile birlikte sekiz veya daha fazla yüzey derivasyonunda >0.1 mV ST-çökmesi olan, ancak başka bir belirgin bulgusu olmayan bir EKG, özellikle de hemodinamisi bozuk olan hastalarda, çok damar ya da sol ana koroner arter tıkanıklığına bağlı iskemiyi düşündürür.²⁸

Miyokart enfarktüsünden şüphelenilen ve ST-segment yükselmesi veya yeni ya da yeni olduğu düşünülen SoDB bulunan hastalarda mümkün olan en kısa sürede reperfüzyon tedavisinin başlatılması gerekmektedir. Ancak, erken saatlerde EKG müphem

Tablo 5 Devam eden miyokart iskemisinin belirti ve bulguları olan hastalarda acil yönetim gerektiren atipik EKG bulguları

• SoDB
• Ventrikülden kalp pili uyarımı
• Tanısal ST-T değişikliği olmayan ancak ısrarcı iskemik belirtileri olan hastalar
• İzole arka duvar miyokart enfarktüsü
• aVr derivasyonunda ST-segment yükselmesi

EKG: Elektrokardiyogram; SoDB: Sol dal bloğu.

olabilir ve kanıtlanmış bir enfarktüste bile, ST-segment yükselmesinin klasik özelliklerini ve yeni Q dalgalarını hiçbir zaman göstermeyebilir. Eğer müphem ya da miyokart enfarktüsünün klinik şüphesini kanıtlayacak özellikler göstermiyorsa, EKG tekrarlanmalı ve, mümkün olursa, eldeki EKG eski kayıtlarla karşılaştırılmalıdır. V_7 , V_8 ve V_9 derivasyonları gibi ek kayıtlar seçilmiş olgularda tanıda yardımcı olabilmektedir.

Serum belirteçleri için kan örnekleri akut dönemde rutin olarak çalışılmalıdır, ancak reperfüzyon tedavisini başlatmak için sonuçlar beklenmemelidir. Troponin (T veya I) miyokart nekroza yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı nedeni ile seçilecek biyobelirteçtir. Devam eden miyokart iskemisi için klinik olarak düşük veya orta olasılığı olan ve belirtilerin başlangıcı üzerinden uzun zaman geçmiş hastalarda, negatif bir troponin değeri gereksiz acil anjiyografi yapılmasını engelleyebilir.

Akut gelişmekte olan miyokart enfarktüsü olasılığına ilişkin şüphe mevcutsa, acil görüntüleme yapmak (biyobelirteçlerin yükselmesini beklemenin aksine) bu hastalara reperfüzyon tedavisinin zamanında uygulanabilmesini sağlar. Eğer olanak varsa, acil koroner anjiyografi seçilecek yöntemdir, çünkü tanı doğrulanırsa acil birincil PKG ile devam edilebilir. Koroner anjiyografinin acil olarak mümkün olmadığı hastane ya da ortamlarda, bölgesel duvar hareket bozuklukları nekroz gelişiminden çok önce, koroner tıkanmayı takiben dakikalar içinde başladığından -hasta naklini geciktirmemek koşuluyla- iki boyutlu ekokardiyografi ile bölgesel duvar hareket bozukluğunun hızla gösterilmesi, hastanın bir PKG merkezine acil nakli yönünde karar almayı destekleyebilir. Ancak, duvar hareket bozuklukları akut miyokart enfarktüsü için özgül değildir ve iskemi, eski enfarktüs ya da ventriküler ileti bozuklukları gibi diğer nedenlere bağlı olabilir. İki boyutu ekokardiyografi, perikart efüzyonu, masif pulmoner emboli veya asendan aort diseksiyonu gibi göğüs ağrısının diğer nedenlerinin ayırıcı tanısında özel değere sahiptir (Tablo 4). Duvar hareket bozukluklarının olmayışı major miyokart enfarktüsünü dışlar. Acil ünitesi koşullarında, bilgisayarlı tomografinin (BT) rolü akut aort diseksiyonu veya pulmoner emboli ayırıcı tanısı ile sınırlandırılmalıdır.

Stresle tetiklenen (Takotsubo) kardiyomiyopati, yakın zamanda tanımlanmış bir sendrom olup, hafif bir göğüs ağrısından kardiyojenik şoka kadar değişen belirti ve bulguları nedeniyle STYME'den

ayırımı güç olabilir. Ancak, başvuru sırasında EKG değişiklikleri genellikle hafif derecededir ve ventrikül işlev bozukluğu ile orantılı değildir. Sıklıkla, fiziksel veya duygusal stres ile tetiklenir ve tipik olarak geçici apikal veya mid-ventriküler dilatasyon ve işlev bozukluğu ile karakterizedir. Böyle bir durumda miyokart enfarktüsü tanısını dışlayacak özel bir test olmadığı için, acil koroner anjiyografi geciktirilmemeli ve miyokart enfarktüsü yokluğunda hem belirgin bir sorumlu koroner arter darlığı, hem de intrakoroner trombüs olmadığı gösterilmelidir. Tanı, görüntüleme de bazal hiperkinezi ile kompanse edilen geçici apikalden mid-ventriküler kesitlere kadar olan balonlaşma bulguları ve ventrikül işlev bozukluğunun ciddiyeti ile orantılı olmayacak şekilde, serum kardiyak biyobelirteç değerlerinin düşük olması ve sonunda, sol ventrikül işlevlerinin iyileşmesi ile doğrulanır.²⁹

3.2 Ağrı, nefes darlığı ve anksiyetenin giderilmesi

Ağrının giderilmesi, yalnızca insani nedenlerle değil, aynı zamanda ağrının vazokonstriksiyona neden olan ve kalbin iş yükünü arttıran sempatik aktivasyon ile ilişkili olması nedeniyle büyük önem taşır. Titre edilmiş i.v. opioidler (örn. morfin) bu koşullarda en yaygın kullanılan analjeziklerdir (Tablo 6). İntramusküler enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Tekrarlayan dozlar gerekebilir. Yan etkiler bulantı ve kusma, bradikardi ile hipotansiyon ve solunum depresyonunu içerir. Opiyatlarla eş zamanlı uygulanacak antiemetikler bulantıyı en aza indirebilir. Hipotansiyon ve bradikardi genellikle atropine, solunum depresyonu ise her zaman ulaşılabılır olması gereken naloksana (endike olduğunda, her 15 dk.'da 0.1-0.2 mg i.v.) yanıt verir.

Oksijen (maske veya nazal uçlarla) nefes darlığı, hipoksik veya kalp yetersizliği olanlara uygulanmalıdır. Oksijenin, sistematik olarak kalp yetersizliği ya da dispnesi olmayan tüm hastalara uygulanıp uygulanmaması en hafif tabirle belirsizdir.³⁰ Kan oksijen satürasyonunun invaziv olmayan takibi, oksijen uygulaması veya solunum desteği ihtiyacına karar vermede büyük oranda yardımcı olur.

Anksiyete, ağrıya ve kalp krizinin yarattığı koşullara doğal bir yanıtıdır. Hastalara ve onlarla yakından ilgilenenlere güven verilmesi büyük önem taşır. Eğer hasta aşırı huzursuzsa, bir sakinleştirici uygulamak uygun olabilir, ancak sıklıkla tüm bunlar için gereken opioidlerdir.

Tablo 6 Ağrı, nefes darlığı ve anksiyetenin giderilmesine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Titre edilmiş dozda i.v. opioidler, ağrıyı gidermek için endikedir.	I	C
Oksijen tedavisi, hipoksisi (SaO ₂ <%95), nefes darlığı veya akut kalp yetersizliği olan hastalarda endikedir.	I	C
Sakinleştiriciler, çok kaygılı hastalarda düşünülebilir.	IIa	C

i.v.: İntravenöz; SaO₂: Oksijen satürasyonu.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

3.3 Kardiyak arrest

Çoğu ölüm, STYME sonrası ilk birkaç saat içerisinde ventriküler fibrilasyona (VF) bağlı olarak gerçekleşir. Bu aritmi en sık erken dönemde meydana geldiğinden, bu ölümler genellikle hastane dışında olur. Bu sebeple, miyokart enfarktüsü şüphesi olan hastalarla ilgilenen tüm tıbbi ve paramedik personelin defibrilasyon cihazlarına erişimi olması ve kardiyak yaşam desteği hakkında eğitilmeleri ve İTT noktasında, miyokart enfarktüsü şüphesi olan tüm hastalara hızlı bir şekilde EKG monitorizasyonunun uygulanması çok önemlidir (Tablo 7).

EKG'de ST-segment yükselmesi görülen, kardiyak arrest gelişmiş ve başarılı resüsitasyon uygulanmış hastalarda, kılavuzların talep ettiği zamanlamalara uyulması kaydıyla, birincil PKG amacıyla acil anjiyografi seçilecek stratejidir.³¹⁻³³ Kardiyak arrest sonrası hastalarda yüksek koroner tıkanıklık prevalansı ve EKG'nin yorumlanmasındaki olası zorluklar nedeniyle, kardiyak arrestten sağ kurtulan ve devam eden enfarktüs için yüksek şüphe indeksine (kardiyak arrest öncesi göğüs ağrısının varlığı, bilinen KAH öyküsü ve normal olmayan veya belirsiz EKG sonuçları gibi) sahip hastalarda acil anjiyografi düşünülmelidir.^{31,33} Ek olarak, hastane dışı kardiyak arrest gelişmiş komatöz hastalarda resüsitasyondan

Tablo 7 Kardiyak arrest

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Miyokart enfarktüsü şüphesi olan hastayla ilgilenen tıbbi ve paramedik personelin defibrilasyon donanımına erişebilmesi ve kalp yaşam desteği konusunda eğitimi olması gerekir.	I	C	-
Miyokart enfarktüsü şüphesi olan tüm hastalarda İTT anında EKG izlemine başlanması önerilir.	I	C	-
Terapötik hipotermi, kardiyak arrest sonrası erken dönemde, yaşama döndürüldükten sonra komada veya derin sedasyonda olan hastalar için gereklidir.	I	B	34-36
Birincil PKG amacıyla acil anjiyografi, kardiyak arrest sonrası yaşama döndürülen ve EKG'de STYME bulguları görülen hastalarda önerilir.	I	B	31-33
Birincil PKG amacıyla acil anjiyografi, kardiyak arrest sonrası hayatta kalan, EKG'de tanı koydurucu ST-segment yükselmesi olmayan, ama enfarktüs şüphesi yüksek olasılıkta devam eden hastalarda düşünülmelidir.	IIa	B	31, 33

EKG: Elektrokardiyogram; İTT: İlk tıbbi temas; PKG: Perkütan koroner girişim; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

hemen sonra erken soğutma uygulandığında daha iyi nörolojik sonuçlar alındığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu sebeple, bu hastalara hızla terapötik hipotermi uygulanmalıdır.³⁴⁻³⁶ Bu hastalarda soğutma ve birincil PKG'nin ideal sırası belirsizdir.

Hastane dışı kardiyak arrestlerin en iyi şekilde yönetilmesi için yerel/bölgesel protokollerin uygulanması, kardiyopulmoner resüsitasyon, erken defibrilasyon (gerekliyse) ve etkin ileri kardiyak yaşam desteği sağlanması açısından kilit önem taşır. Otomatik eksternal defibrilatörlerin ulaşılabilirliği sağkalımı arttırmada önemli faktörlerden biridir. Hastane dışı kardiyak arrestlerin önlenmesi ve tedavisinin geliştirilmesi, KAH ile ilişkili ölümlerin azaltılmasının anahtarıdır. Bu konuların daha detaylı bir tartışması için, güncel Avrupa Resüsitasyon Konseyi Resüsitasyon Kılavuzuna (European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation) başvurunuz.³⁷

3.4 Hastane öncesi bakımın lojistiği

3.4.1 Gecikmeler

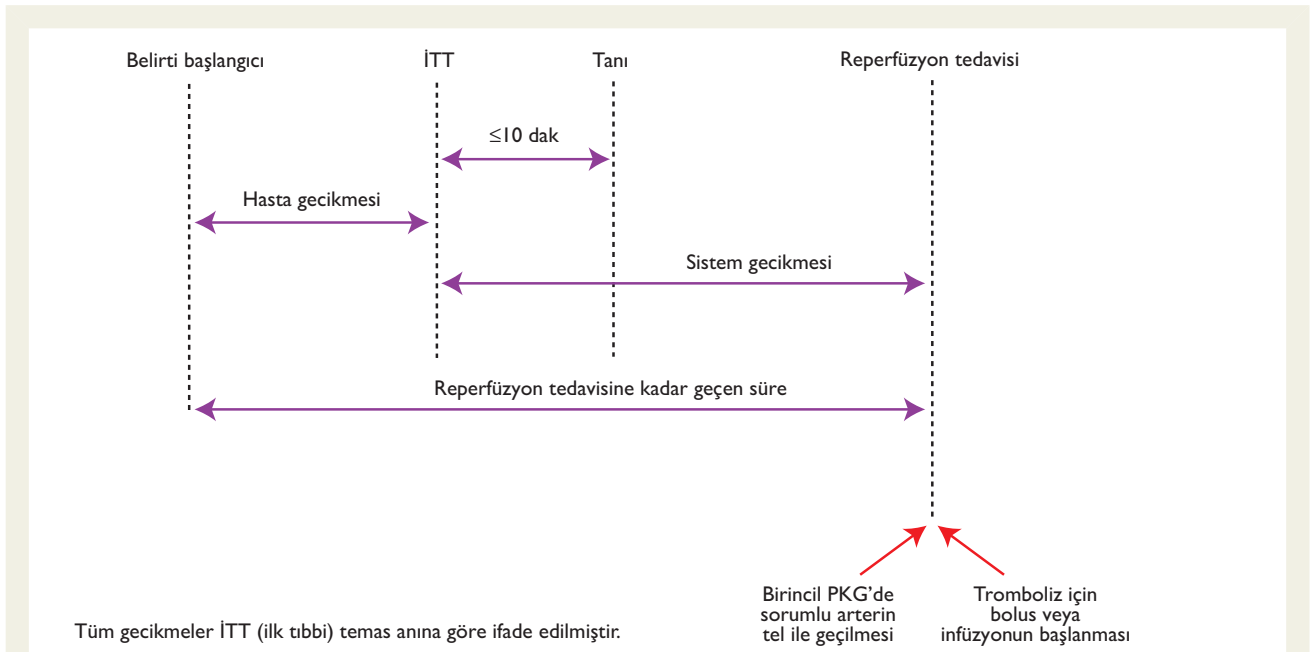
STYME'de gecikmelerin önlenmesi iki nedenden ötürü kritik öneme sahiptir: ilki, akut miyokart enfarktüsünün en kritik zamanı, sıklıkla hastanın şiddetli ağrısı ve kardiyak arrest olasılığı olan, çok erken dönemdir. Miyokart enfarktüsü şüphesi olan bir hastada, acil defibrilasyon gerekliliği nedeniyle, mümkün olan en kısa sürede bir defibrilatör temin edilmelidir. Ek olarak, tedavinin özellikle de reperfüzyon tedavisinin erken sağlanması, yararı açısından kritik önem taşır.³⁸ Bu sebeple, gecikmelerin en aza indirilmesi daha iyi klinik sonuçların elde edilmesini sağlamıştır. Ek olarak, tedavi gecikmeleri STYME bakımının kalitesinin en kolay ulaşılabilen göstergelerindedir; STYME bakımı sağlayan her hastanede kaydedilmeli ve kalite göstergelerinin karşılandığını ve zaman içinde sürdürüldüğünün teminatı olarak, düzenli bir şekilde izlenmelidir. Halen tartışılmakta olmasına rağmen, gecikmele-

rin kamuya açıklanması STYME bakımında gelişme sağlanmasında yararlı olabilir. Eğer hedefler yerine getirilemiyorsa, performansı iyileştirici girişimler gerekir. STYME'de gecikmenin çeşitli bileşenleri vardır ve bunları kaydetme ve raporlamada çeşitli yöntemler mevcuttur. Basileştirmek adına, Şekil 1'de gösterildiği şekilde tanımlamak ve raporlamak önerilmektedir.

- Hasta gecikmesi: Bu, belirtilerin başlaması ile İTT arasındaki gecikmedir. Hasta gecikmesini en aza indirmek için, toplum, akut miyokart enfarktüsünün sık rastlanan belirtilerinin nasıl tanınacağı ve acil servislerin nasıl aranacağı konusunda bilinçlendirilmelidir, ancak halka yönelik kampanyaların etkinliği henüz net olarak belirlenememiştir.³⁸ KAH öyküsü olan hastalar ve yakınları, akut miyokart enfarktüsüne bağlı belirtileri tanıma ve akut koroner sendrom (AKS) şüphesi uyandıran bir durum gerçekleştiğinde atılacak uygulama adımları ile ilgili eğitim almalıdır. Kararlı KAH olan hastalara, rutin bazal EKG'lerinin bir kopyasını vermek, tıbbi personelin karşılaştırma yapabilmesini sağlamak açısından akıllıca olabilir.

- İTT ve tanı arasında gecikme: İlk EKG'nin kaydedilmesine kadar geçen süre, bakımın kalitesinin iyi bir göstergesidir. STYME hastalarının bakımında yer alan hastanelerde ve acil tıbbi sistemlerde (ATS'ler) hedef, gecikmeyi 10 dk. veya altına indirebilmektir.

- İTT ve reperfüzyon tedavisi arasındaki gecikme: Bu 'sistemin gecikmesidir'. Hasta gecikmesine göre, örgütsel önlemlerle daha kolay iyileştirilebilir. Bakım kalitesinin bir göstergesi ve klinik sonuçların öngördürücüsüdür.³⁹ Eğer reperfüzyon tedavisi birincil PKG ise, hedef gecikme (İTT ile sorumlu artere telin gönderilmesi arasındaki süre) ≤ 90 dakikadır (büyük anterior enfarktleri olan yüksek riskli olgularda ve 2 saat içinde erken başvuranlarda, bu süre ≤ 60 dk. olmalıdır).^{40,41} Eğer reperfüzyon tedavisi fibrinolitik ise, hedef gecikmeyi (İTT ile iğne arasındaki süre) ≤ 30 dk. altına indirmektir.



Şekil 1 STYME'de gecikmenin bileşenleri ve girişim için ideal zaman aralıkları.

• PKG yapabilen hastanelerde, hedef 'kapı-balon' zamanını [hastaneye başvuru ile birincil PKG (sorumlu artere tel ilerletilmesi olarak tanımlanır) arasındaki süre] ≤ 60 dk. altında tutmaktır. Bu gecikme, PKG yapabilen hastanelerin düzenlemelerini ve performanslarını yansıtır.

• Hastalar açısından muhtemelen en önemlisi, toplam iskemik süreyi yansıttığı için, belirtilerin ortaya çıkışı ile reperfüzyon tedavisinin sağlanması (fibrinolitik başlatılması ya da sorumlu damarın bir telle geçilmesi) arasındaki gecikmedir. Bu süre mümkün olduğunca kısaltılmalıdır.

3.4.2 Acil tıbbi sistem

Tıbbi acil durumlar için kolay hatırlanan ve herkesçe iyi bilinen tek bir telefon numarası olan bir ATS, nakillerdeki gecikmelerini engelleme bakımından önemlidir. ATS ile referans kardiyoloji merkezi arasında bir telekonsültasyon ideal yaklaşımdır, ancak yalnızca sınırlı sayıda ülkede mümkündür. Bu nedenle, iyi eğitilmiş bir ATS ve güncellenmiş ve paylaşılmış yazılı bir STYME yönetimi protokolü büyük önem taşır. ATS kullanımı gecikmeyi azaltmasına ve STYME şüphesi olan hastalar için tercih edilen ilk bakım olmasına rağmen, pek çok ülkede az kullanılmakta ve nadir olmayan sıklıkta, hastalar acil servislere kendileri başvururmaktadır. Ambulans servisi akut miyokart enfarktüsünün yönetiminde önemli bir role sahiptir ve yalnızca bir nakil aracı olarak değil, aynı zamanda ilk tanı, triyaj ve tedavi yeri olarak düşünülmelidir. Ambulansta hastane öncesi, tanı, triyaj ve ilk acil tedaviyi gerçekleştirmenin, reperfüzyon tedavilerinin daha sık kullanımı, gecikmelerin azalması ve klinik sonuçların iyileşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{39,42} Buna ek olarak, ATS aracılığıyla nakil, kardiyak arrestin tanı ve tedavisini de sağlar. Verilen bakımın kalitesi, ilgili personelin eğitimine bağlıdır. Tüm ambulans personeli, AME belirtilerinin tanınması, oksijen uygulaması, ağrının giderilmesi ve temel yaşam desteğinin sağlanması konusunda eğitilmiş olmalıdır (Tablo 8). Tüm acil ambulansları EKG kaydedicileri ve defibrilatörlerle donanımlı olmalı ve ambulansla ileri yaşam desteği eğitimi olan en az bir kişi bulunmalıdır. Uygun şekilde eğitilmiş paramedik personelin AME'yi etkin şekilde tanıyıp, zamanında reperfüzyonu sağlayabileceğine ve AME'nin hastane öncesi etkin yönetimi için yalnızca birkaç ülkede mevcut olan doktorlu ambulanslara gerek olmadığına dair kanıt mevcuttur.⁴³ Trombolitik uygulaması için eğitilmiş paramedikler bunu güvenli ve etkin bir şekilde yapmaktadırlar. Belirtilerin başlanmasından sonra erken dönemde başvuran, özellikle de nakil zamanının uzayacağı hastaların tedavisinde, hastane öncesi tromboliz cazip bir tedavi seçeneği olduğundan,^{40,44,45} birincil PKG çağında dahi, paramediklerin mevcut eğitimine bu işlevlerin eklenmesi önerilmektedir. Özel bölgelerde, hava ambulans sistemleri nakil gecikmelerini azaltır ve sonuçları iyileştirir.⁴⁶ Ambulans personeli tanı amaçlı EKG kaydedebilmeli ve yorumlayabilmeli ya da koroner bakım ünitesi veya başka bir yerdeki deneyimli bir uzman tarafından değerlendirilmesi için iletebilmelidir. Hastaneye başvuru öncesi bir EKG'nin kaydedilmesi, yorumlanması ve bazen teleaktarımı hastane içi yönetimi büyük oranda hızlandırabilir ve zamanında reperfüzyon tedavisi olasılığını artırabilir.

3.4.3 Ağlar

STYME'nin optimal tedavisi, etkin bir ambulans servisi ile birleş-

tirilen hastaneler arası çeşitli teknoloji seviyelerinde kurulan ağlara dayalı olmalıdır. Bu ağların hedefi, klinik sonuçları iyileştirmek için gecikmeleri en aza indirirken optimal bakımı sağlamaktır. Bu ağlarda, kardiyologlar tüm katılımcılarla, özellikle de acil hekimleri ile aktif iş birliği içinde olmalıdır. Bu gibi ağların temel özellikleri:

- Sorumlu olunan coğrafi alanların açık tanımı
- Uygun donanımlı ambulans veya helikopterlerdeki eğitilmiş paramedik personel tarafından yapılan risk sınıflaması ve nakle dayanan paylaşılmış protokoller
- STYME hastalarının PKG yapamayan hastanelere uğramadan, önerilen zaman sınırları içerisinde birincil PKG'nin gerçekleştirilebileceği uygun merkezlere hastane öncesi triyajı
- Uygun hastaneye ulaşıldığında, hasta acil bölümüne uğramadan hızlı kateterizasyon laboratuvarına alınmalıdır
- PKG yapamayan bir hastaneye başvuran ve birincil ya da kuratıcı PKG için nakil bekleyen hastalar, uygun şekilde monitorize edilen ve uygun personelin bulunduğu bir alana alınmalıdır
- Eğer ambulans ekibi tarafından STYME tanısı konmamış ve ambulans PKG yapamayan bir hastaneye ulaşırsa, ambulans tanı için beklemeli ve eğer STYME tanısı doğrulanırsa, PKG yapabilen bir hastaneye devam etmelidir.

Personel deneyimini en yükseğe çıkarmak için, birincil PKG merkezleri tüm STYME hastalarında işlemi sistemik olarak haftada yedi gün, yirmi dört saat (7/24) temelinde gerçekleştirmelidir. Diğer modeller, ideal olmamakla birlikte, birincil PKG merkezlerinin haftalık veya günlük rotasyon yapması veya aynı bölgede çoklu birincil PKG merkezleri bulunmasıdır. Birincil PKG için 7/24 hizmet sağlayamayan hastanelere, başka bir nedenle hastaneye başvuran ve hastane yatışı sırasında STYME geçiren hastalara birincil PKG gerçekleştirmeleri için izin verilmelidir. Ancak bu hastanelerin mesai saatleri ya da belli saatler arasında birincil PKG hizmeti sağlamaları, bu durum ATS operatörlerinde kafa karışıklığı yaratabileceği ve odaklanmış 7/24 birincil PKG merkezlerindeki kapı-balon zamanı sürelerine ve girişim kalitesine erişemeyecekleri için, kabul edilmemelidir. Nüfusunun çoğunluğuna birincil PKG hizmeti sunan Avrupa ülkelerinde ağ sistemlerinin kapsadıkları alanların nüfusu 0,3-1,0 milyondur.⁶ Küçük hizmet alanlarında yetersiz sayıdaki STYME olgusu nedeniyle deneyim optimal düzeyin altında olabilir. Ancak, kapsama alanının optimal büyüklüğü açık değildir. Birincil PKG için beklenen nakil süresinin, izin verilebilen en fazla gecikmenin (aşağıdaki önerilerde belirtilmiştir; bkz. bölüm 3.4.6) altında olmasının mümkün olmadığı coğrafi bölgelerde, hızlı tromboliz (tercihen ambulansla/hastane dışında) ve sonrasında birincil PKG merkezlerine acil nakil için sistemler geliştirmelidir.

Bu ağlar tedavi gecikmelerini kısaltır ve reperfüzyon tedavisi alan hastaların oranını artırır.⁴⁷⁻⁴⁹ Her ağda, bakım kalitesi, gecikme zamanları ve hasta sonuçları ölçülmeli ve düzenli aralıklarla karşılaştırılmalı ve iyileştirmenin sağlanması için gerekli önlemler alınmalıdır. ABD'deki büyük bir araştırmada, çeşitli yöntemlerin daha az gecikme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; kateterizasyon laboratuvarının tek bir telefonla tercihen hasta hastane yolundayken etkinleştirilmesi, çağrıdan sonra 20 dakika içinde aralarında bir kardiyoloğun da bulunduğu laboratuvar personelinin laboratuvarında olması ve arama hizmeti ile kateter laboratuvarı arasında gerçek

zamanlı geri bildirim uygulanması bu yöntemlerden bazılarıdır.⁵⁰ Etkin reperfüzyon tedavisi alan hastaların oranını arttırmak ve birincil PKG'ye gecikmeyi azaltmak için en etkin strateji diğer sağlık sistemlerinde farklılık gösterebilir. Birincil PKG'e erişim sorunu ve Avrupa çapındaki ağların etkin bir şekilde uygulanmasını ele almak için,⁶ ESC akut kardiyak bakım çalışma grubu, Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Birliği (EAPCI), ve EuroPCR güçlerini birleştirmiş, zamanında ve etkin birincil PKG hizmetini geliştirmek için, odaklı uygulama programlarıyla, her ulusal sağlık sistemine özel uyarlanabilecek ve başarılarından ders çıkarılabilecek Yaşam için Stent (Stent for Life) girişimini başlatmıştır.⁵¹ Avrupa'daki bakım sistemleri arasında bu girişim yoluyla edinilen deneyim düzenli olarak yayımlanmakta ve birincil PKG uygulamasını arttırmak ve iyileştirmek için ip uçları ve kaynaklar sağlamaktadır (www.stentforlife.com).⁵²

3.4.4 Pratisyen hekimler

Bazı ülkelerde, pratisyen hekimler akut miyokart enfarktüsünün erken bakımında önemli rol oynar ve sıklıkla hastalarla ilk karşılaşan da onlardır. Eğer pratisyen hekimler olaylara hızlı tepki verirlerse, genellikle hastayı bildikleri ve EKG'yi yorumlayabilecekleri için, oldukça etkili olabilirler. EKG tanısından sonraki ilk görevleri ATS'yi alarm geçirmek olmalıdır. Ancak aynı zamanda, opioid ve antitrombotik ilaçları (eğer tedavi stratejisi olarak seçilmişse, fibronolitik tedavi dâhil) uygulayabilir ve gerektiğinde defibrilasyon gerçekleştirebilirler. Ancak, pek çok durumda, ATS'ye doğrudan telefon etmek yerine bir pratisyen hekim ile görüşmek, hastane öncesi gecikmeyi arttırır. Bu sebeple, genel olarak, halk

miyokart enfarktüsünü düşündüren belirtiler için birinci basamak hekimi yerine ATS'yi arama konusunda eğitilmelidir.

3.4.5 Başvuru işlemleri

Hastalar hastaneye ulaştığında, özellikle tanı ve endike ise fibrinolitik ajanların uygulanması ya da birincil PKG gerçekleştirilmesi hususunda işlemleri hızla tamamlanmalıdır. Fibrinolitik adayı olan hastaların doğrudan hastane öncesi ortamda, acil serviste ya da koroner bakım ünitelerinde tedavi edilmesi gerekirken, birincil PKG adayları, mümkün olduğunca, acil servise ve/veya koroner yoğun bakım ünitesine uğramadan doğrudan kateterizasyon laboratuvarına ulaştırılmalıdır.^{53,54}

3.4.6 Lojistik

İdeal koşullarda (Şekil 2), hasta göğüs ağrısı başladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede yardım için bir merkezi ATS numarasını arar. ATS, 12 derivasyonlu EKG çekme ve yorumlama konusunda eğitilmiş bir personel ile birlikte, tam donanımlı bir ambulans gönderir. EKG'de ST-segment yükselmesi veya yeni (ya da yeni olduğu düşünülen) SoDB görülür görülmez, en yakın PKG hastanesi hastanın beklenen varış zamanı hakkında bilgilendirilir. Ambulansta nakli sırasında, hasta doğrudan kateterizasyon laboratuvarı masasına (acil servise ve koroner bakım ünitesine uğramadan) ulaştırılacak şekilde kateterizasyon laboratuvarı hazırlanır ve gerekirse, personel çağırılır. Tanısal EKG'nin başka bir yerde gerçekleştirildiği durumlarda (örn. PKG yapılamayan bir hastanede, hekim muayenehanesinde, vb.) nakil için ATS aranmalı ve yukarıdaki zincir izlenmelidir. Bu senaryo en iyi şekilde birkaç

Tablo 8 Hastane öncesi bakımın lojistiği

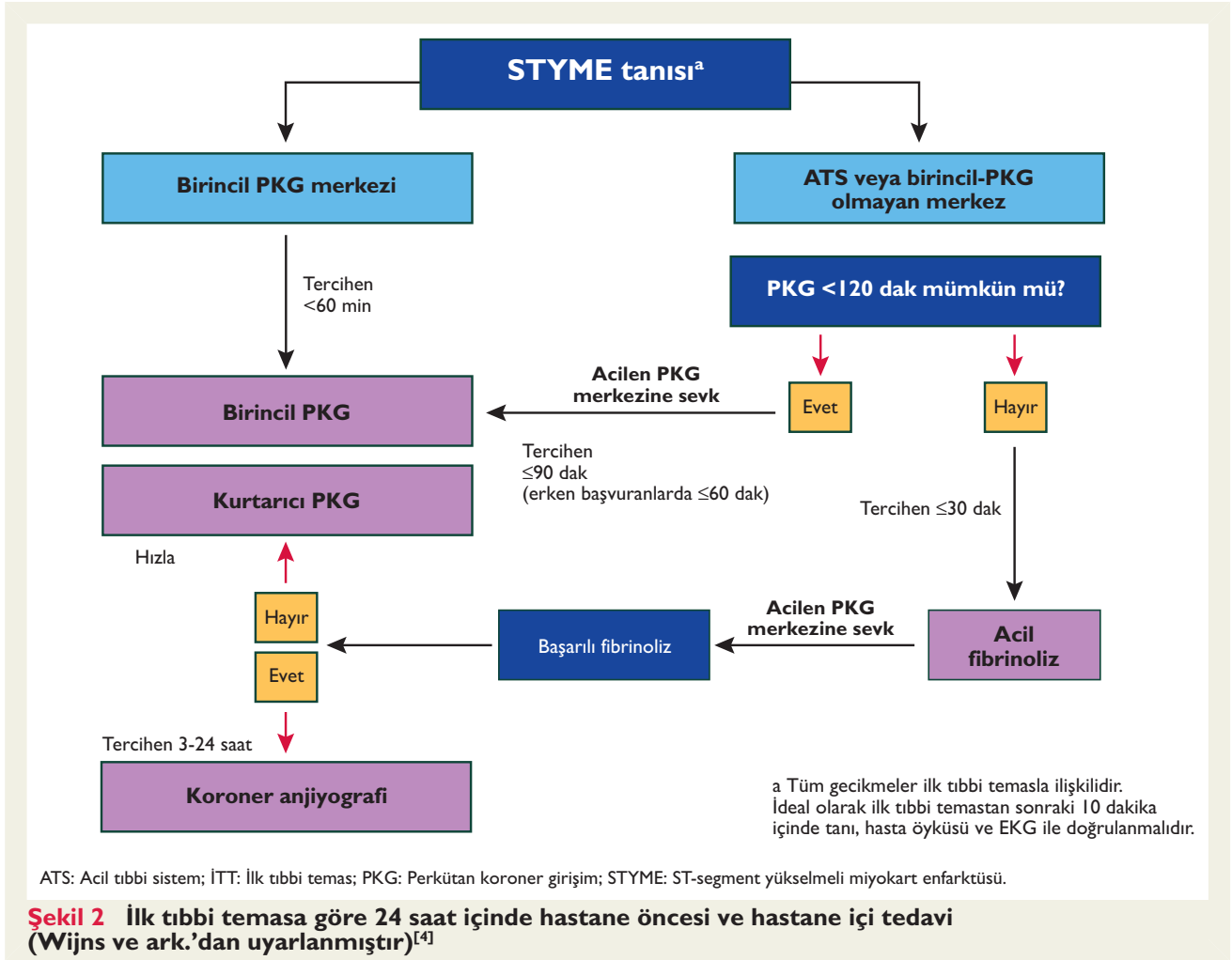
Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Ambulans ekipleri STYME tanısı koyma (gerektiğinde EKG kayıt cihazları ve telemetri kullanarak) ve uygun olduğunda tromboliz dahil ilk tedaviyi uygulama konusunda deneyimli ve donanımlı olmalıdır.	I	B	43
STYME hastalarının hastane öncesi yönetimi, reperfüzyon tedavisini süratli ve etkin bir şekilde sunmak üzere tasarlanmış bölgesel ağlara dayanmalı ve mümkün olduğu kadar çok hastaya birincil PKG uygulanması için çaba sarfedilmelidir.	I	B	47
Birincil PKG uygulayabilen merkezler 7/24 hizmet vermeli, mümkün olduğu kadar kısa sürede, ancak her zaman ilk çağrıdan itibaren 60 dakika içinde birincil PKG'ye başlayabilmelidir.	I	B	6, 52, 55
STYME hastalarının tedavisine katılan tüm hastane ve ATS'ler gecikme sürelerini kaydetmeli ve izlemeli, aşağıdaki kalite hedeflerini sağlamaya ve sürdürmeye çalışmalıdır: • ilk tıbbi temastan ilk EKG çekimine kadar ≤10 dk.; • ilk tıbbi temastan reperfüzyon tedavisine kadar; • fibrinolitik için ≤30 dakika; • birincil PKG için ≤90 dakika (hasta belirtilerin başlamasından itibaren 120 dakika içinde gelmiş veya doğrudan bir PKG uygulayabilen hastaneye başvurmuşsa ≤60 dakika).	I	B	56, 57
Tüm ATS'ler, acil servisler ve koroner bakım ünitelerinde yazılı güncel bir STYME yönetim protokolü olmalı ve bu protokol tercihen o coğrafi bölgedeki sağlık kuruluşları arasında paylaşılmalıdır.	I	C	
PKG olanağı bulunmayan bir hastaneye gelen, birincil veya kurtarıcı PKG için sevk edilmeyi bekleyen hastalar uygun bir izlem biriminde tutulmalıdır.	I	C	
Birincil PKG için PKG olanağı olan merkeze sevk edilen hastalar acil servise uğramadan doğrudan kateterizasyon laboratuvarına alınmalıdır.	Ila	B	41, 50, 58

ATS: Acil tıbbi sistem; EKG: Elektrokardiyogram; PKG: Perkütan koroner girişim; 24/7: Haftada 7 gün, günde 24 saat; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.



PKG yapılamayan hastane ile çevrelenmiş yüksek hacimli bir PKG merkezi ve tek bir bölgesel ATS olan bir bölgesel ağda uygulanır. Bu tip bölgesel ağların STYME hastaları için önceden tanımlanmış yönetim protokolleri olmalıdır.

3.5 Reperfüzyon tedavisi

3.5.1 Koroner akımın yeniden sağlanması ve miyokart dokusunun reperfüzyonu

Belirtilerin başlamasından sonra 12 saat içerisinde STYME kliniği ve ısrarcı ST yükselmesi ya da yeni veya yeni olduğu düşünülen SoDB ile başvuran hastalarda, mümkün olan en kısa sürede erken mekanik (PKG) veya farmakolojik reperfüzyon gerçekleştirilmelidir (Tablo 9).

Devam eden iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı mevcutsa, hastanın ifadesine göre belirtiler >12 saatten önce başlamış olsa da, belirtilerin kesin başlangıcı çoğu kez belirsiz olduğundan ya da ağrı ve EKG değişiklikleri ataklar halinde oluşabileceğinden, reperfüzyon tedavisinin düşünülmesi gerektiğine dair genel görüş birliği mevcuttur.⁵⁹

Ancak, belirtileri >12 saatten önce başlayan ve devam eden iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı olmayan hasta-

larda PKG'nin yararlı olup olmadığına dair görüş birliği yoktur. Bu gibi geç başvuran, asemptomatik hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, belirtilerin başlamasından 12-48 saat sonra başvuran ve ısrarcı belirtileri olmayan küçük bir grupta (n=347) tek başına konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında birincil PKG miyokardı kurtarmış ve 4 yıllık sağ kalımda iyileşme sağlamıştır.^{60,61} Ancak, enfarktla ilişkili arterde tıkanıklığın devam ettiği stabil hastalarda yapılan büyük (n=2166) Tıkalı Arter Çalışması'nda [Occluded Artery Trial (OAT)], akut miyokart enfarktüsü sonrası 3-28 günler arasında tıkanıklık tespit edildiğinde, enfarktüs ortaya çıktıktan sonra 24 ve 72 saat arasında randomize edilen 331 hastalık alt grup da dahil olmak üzere, tek başına tıbbi tedavi karşısında tıbbi tedavi ile birlikte rutin koroner girişiminin^{62,63} klinik yarar sağladığı gösterilmiştir.⁶⁴ Tıkalı enfarkt arterinin geç rekanalizasyonunun yararını test eden çalışmaların meta-analizi OAT çalışması ile uyumlu sonuçlar sağlamaktadır.⁵¹

3.5.2 Reperfüzyon için bir strateji seçimi

Birincil PKG STYME sırasında, öncesinde fibronolitik tedavi yapılmadan, acil perkütan koroner girişim olarak tanımlanır STYME hastalarında, hasta PKG yapabilen bir hastaneye başvursun veya başvurmaması, deneyimli bir ekip tarafından ve süratle (yani, kılavuzların zorunlu kıldığı süre içinde) uygulanması koşuluyla, tercih

Tablo 9 Reperfüzyon tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Reperfüzyon tedavisi, 12 saatten kısa süreli belirtileri ve ısrarcı ST-segment yükselmesi veya yeni (olduğu düşünülen) SoDB olan tüm hastalarda endikedir.	I	A	65, 66
Reperfüzyon tedavisi (tercihen birincil PKG), belirtiler 12 saatten eski dahi olsa, devam eden iskemi kanıtları varsa veya ağrı ve EKG değişiklikleri geçiş tekrar başlıyorsa (kekeme) endikedir.	I	C	67
PKG ile reperfüzyon tedavisi, belirtiler başladıktan 12 ile 24 saat sonra başvuran stabil hastalarda düşünülebilir.	IIb	B	60, 61
Belirtilerin ortaya çıkmasından sonra >24 saat süre geçmişse iskemi belirtileri olmayan stabil hastalarda (fibrinolitik tedavi alsın veya almasın) tamamen tıkalı arterin rutin PKG ile tedavisi önerilmemektedir.	III	A	62-64

EKG: Elektrokardiyogram; PKG: Perkütan koroner girişim.

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

edilen reperfüzyon stratejisidir (Şekil 1). Eğer İTT, bir ATS veya PKG yapamayan bir hastanede ise, ATS ile PKG için kateterizasyon laboratuvarına nakil acil olarak yapılmalıdır. Deneyimli bir ekip, yalnızca girişimsel kardiyologları değil, aynı zamanda nitelikli destek personelini de içerir. Bu, yalnızca oluşturulmuş girişimsel kardiyoloji programları olan (7/24 uygun) hastanelerin birincil PKG'i rutin tedavi olarak kullanması gerektiği anlamına gelir. Birincil PKG yapılan hastalarda daha düşük mortalite oranları, PKG işlemlerini yüksek hacimde yapan merkezlerde gözlenmektedir. Birincil PKG, koroner arter açıklığının sağlanmasında ve sürdürülmesinde etkilidir ve fibrinolitik kanama risklerinden bazıları engeller. Yüksek hacimli, deneyimli merkezlerde zamanında birincil PKG ile hastane içi fibrinolizi karşılaştıran randomize çalışmalar tekrarlayıcı şekilde birincil PKG'nin hastane içi fibrinolyze üstün olduğunu göstermiştir.⁶⁸⁻⁷¹ (Bu çalışmalarda rutin kurtarıcı PKG ya da anjiyografi izlemi yoktu.) Deneyimli bir ekip tarafından, İTT sonrası 120 dk. içinde birincil PKG uygulanamayacaksa, fibrinolitik tedavi, özellikle de hastane öncesi (örn. ambulansa)^{45,72,73} ve belirtilerin başlamasından sonra ilk 120 dk. içinde verilebiliyorsa, düşünülmelidir (Şekil 2).^{40,74} Bunu, kurtarıcı PKG ya da rutin anjiyografi için değerlendirme takip etmelidir.

Randomize çalışmalar ve kayıtlar, birincil PKG için gecikme süresinin uzamasının kötü klinik sonlanımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Reperfüzyon zamanında gecikme bölüm 3.4.1'de ta-

Tablo 10 Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tedavisinde önemli gecikmeler ve tedavi hedeflerinin özeti

Gecikme	Hedef
İTT'den EKG ve tanıya kadar tercih edilir	≤10 dk.
İTT'den fibrinolyze kadar tercih edilir ('İTT'den iğneye')	≤30 dk.
Birincil PKG gerçekleştirilen hastanelerde İTT'den birincil PKG'ye kadar ('kapi-balon') tercih edilir	≤60 dk.
İTT'den birincil PKG'ye kadar tercih edilir	≤90 dk. (erken başvuranlarda geniş alan risk altındaysa ≤60 dk.)
Fibrinolyzden ziyade birincil PKG için kabul edilebilir	≤120 dk. (erken başvuranlarda geniş alan bir risk altındaysa ≤90 dk.), bu hedef karşılanamazsa fibrinolyzi düşünün
Başarılı fibrinolyzden anjiyografiye geçişte tercih edilir	3-24 saat

EKG: Elektrokardiyogram; İTT: İlk tıbbi temas, PKG: Perkütan koroner girişim.

nımlanmıştır. "PKG ile ilişkili gecikme" İTT'den balonun şişmesi arasındaki zaman ile İTT'den fibrinolitik tedavinin başlamasına kadar geçen zamanın (yani, "kapi-balon" eksi "kapi-iğne") kuramsal farkıdır. PKG ile ilişkili ne miktar bir gecikmenin, PKG'nin fibrinolyze göre avantajlarını azalttığı pek çok analizde değerlendirilmiş ve tartışma konusu olmuştur. Hiç bir çalışma bu konuyu ele almak için özel olarak tasarlanmadığından, bu post-hoc analizlerin sonuçlarını yorumlarken dikkatli olmak gerekir. Randomize çalışmalarda, mekanik girişimin yararını azaltabilecek olan PKG ile ilişkili gecikme süresinin 60-110 dk. arasında değişmekte olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmaların başka bir analizinde, PKG ile ilişkili gecikme 120 dk.'a kadar ise, PKG'nin fibrinolitik tedaviye göre yararının daha fazla olduğu hesaplanmıştır. 66 Birleşik Devletler Ulusal Miyokart Enfarktüsü Kaydı [US National Registry of Myocardial Infarction (NRM1)] 2 4 kayıtlarına⁴¹ dahil edilen 192.509 hastada, İki reperfüzyon stratejisinin mortalite oranlarının eşitlendiği ortalama PKG ile ilişkili gecikme süresi 114 dk. olarak hesaplanmıştır. Bu çalışma, aynı zamanda, gecikmenin belirti süresine, enfarkt alanına ve yaşa göre büyük ölçüde değiştiğini göstermiştir: belirtilerin başlamasından <2 sa sonra başvuran anterior ME'li <65 yaş bir hasta için süre <1 sa iken, belirtilerin başlamasından >2 sa sonra başvuran anterior duvar dışı ME'li >65 yaş hastada için neredeyse 3 sa'e kadar uzamaktadır. Bu sonuçların, bir kaydı post-hoc analizinden elde edilmesine ve bildirilen gecikmelerin zaman zaman yanlış olmasına rağmen, bu çalışma, PKG süratle yapılmıyorsa optimal reperfüzyon stratejisini belirlemede tek tip bir yaklaşımdan ziyade bireyselleştirilmiş yaklaşımın daha uygun olacağını düşündürmektedir. Yukarıda belirtilen çalışma ve kayıtları dikkate alarak, kalite değerlendirmesi için hedef birincil PKG'nin (tel ilerletilmesi) tüm olgularda İTT sonrası 90 dk. içinde yapılmasıdır. Erken başvuran, risk altındaki miyokart miktarının büyük olduğu hastalarda, gecikme daha kısa olmalıdır (<60 dk.).

Doğrudan PKG yapabilen bir hastaneye başvuran hastalarda, hedef birincil PKG'yi İTT sonrası 60 dk. içinde gerçekleştirmek olmalıdır. Özgün çalışmalar yapılmamış olsa da, İTT sonrası en fazla 90 dk. gecikme bu hastalarda mantıklı bir hedefdir. Birincil PKG uygulamasındaki bu hedeflerin kalite göstergesi olduğuna ve bunların reperfüzyon türü olarak acil tromboliz yerine birincil PKG'yi seçmede yararlı olan, en fazla 120 dk.'lık PKG ile ilişkili gecikmeden farklı olduğuna dikkat edilmelidir (Tablo 10).

3.5.3 Birincil perkütan koroner girişim

3.5.3.1 Birincil perkütan koroner girişimde işleme ilişkin konular (Tablo 11)

STYME hastalarının yaklaşık %50'sinde anlamlı çok damar hastalığı vardır. İlk girişim sırasında yalnızca enfarktle ilişkili artere tedavi uygulanmalıdır. Enfarktle ilişkili olmayan lezyonlara acil girişimi destekleyen güncel kanıt yoktur.^{75,76} Akut STYME sırasında çok damar PKG'nin yerinde olduğu tek istisnalar, kardiyojenik şoktaki hastalarda birden fazla, gerçekten ciddi (çapın \geq 90) darlıkların bulunması veya yüksek düzeyde kararsız lezyonların (olası trombüs veya lezyon düzensizliğinin anjiyografi bulguları) varlığı ve sorumlu lezyona PKG sonrası devam eden ısrarcı iske mi olmasıdır. Ancak çok damar hastalığı olan kardiyojenik şoktaki hastalarda, kritik olmayan darlıktaki sorumlu olmayan lezyonlara rutin olarak stent takılmamalıdır.⁷⁷ Bakınız bölüm 3.5.4.9.

Güçlü antitrombotik ve antitrombositer ajanların gerekliliğinden dolayı, AKS (ve özel olarak STYME) sırasında yapılan PKG'de kanama elektif işlemlerde gerçekleşen kanama ile karşılaştırıldığında daha siktir. Daha güçlü antitrombotik etkisi olan ilaçların kullanımına sıklıkla kanama riskinde artış, çoğunlukla da arteriyel

giriş yeri ilişkili kanamalarda artış, eşlik eder. Radyal yaklaşımın, özellikle AKS'da, akut kanama olaylarının insidansını azalttığı gösterilmiştir; koroner girişim radyal ve femoral girişim [Radial vs. femoral (RIVAL) access for coronary intervention] çalışmasında, femoral yerine radyal girişimin kullanılması STYME hastalarının alt grubunda mortaliteyi azaltmıştır.⁷⁸ Benzer bulgular RIFLE STEACS çalışmasında da gözlenmiştir.⁷⁹ Ancak RIVAL çalışmasında, radyal girişimin femoral girişime göre faydasının operatörlerin radyal girişimdeki ustalığına bağlı olduğunu düşündürecek şekilde, radyal girişimin yararı ile operatör deneyimi arasında bir ilişki saptanmıştır.

Birincil PKG'de, çıplak metal stentlerle (ÇMS) karşılaştırıldığında, ilaç salınımlı stentler (İSS) tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu riskini azaltmaktadır.⁸⁰ ÇMS ile karşılaştırıldığında İSS ile çok geç stent trombozu ve reenfarktüs riski artışı ile ilgili kaygılar bulunmaktadır.⁸⁰ Ancak, İSS kullanımı uzun dönem takipte ölüm, miyokart enfarktüsü ya da stent trombozu riskinde artışla ilişkili bulunmamıştır.⁸² Rutin İSS kullanımı ile ilgili bir sorun, hastanın uzatılmış ikili antitrombositer tedaviye (İATT) uyum sağlayıp sağlayamayacağını ya da tolere edip edemeyeceğini güvenli bir şekilde belirlemenin sıklıkla güç oluşudur. Birincil PKG'de yeni nesil İSS'lerin eski nesil İSS veya ÇMS ile karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçları sağlayıp sağlayamayacağı günümüzde araştırılmaktadır.

Tek merkezli randomize bir çalışma olan Akut Miyokart Enfarktüsünde Perkütan Koroner Girişim Sırasında Trombüs Aspirasyonu [Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction (TAPAS)] çalışması,⁸³ koroner artere balon veya stent uygulaması öncesi rutin manuel trombüs aspirasyonunun, miyokart reperfüzyonunun göstergelerinde (ST-segment gerilemesi ve miyokardiyal blush) iyileşme

Tablo 11 Birincil PKG: endikasyonlar ve işleme ilişkin konular

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Birincil PKG endikasyonları			
Birincil PKG, deneyimli bir ekip tarafından İTT'den 120 dk. içinde uygulandığında, fibrinolyze göre önerilen reperfüzyon tedavisidir.	I	A	69, 99
Birincil PKG, ağır akut kalp yetersizliği veya kardiyojenik şok hastalarında, hasta belirtiler ortaya çıktıktan sonra erken dönemde gelmiş ve PKG ile ilişkili beklenen gecikme süresi uzun olmadıkça, gerekli tedavidir.	I	B	100
Birincil PKG'de işleme ilişkin konular			
Stentleme, birincil PKG'de (yalnızca balon anjiyoplastisi yerine) önerilen yöntemdir.	I	A	101, 102
Birincil PKG, sorumlu damarla sınırlandırılmalı, sadece kardiyojenik şokta ve sorumlu olduğu varsayılan lezyona PKG uygulamasından sonra dirençli iske mi varlığında diğer lezyonlara girişim uygulanmalıdır.	IIa	B	75, 103-105
Deneyimli bir radyal arter girişimsizi tarafından uygulandığı takdirde, femoral giriş yerine radyal giriş tercih edilmelidir.	IIa	B	78, 79
Hastada uzun süreli İATT tedavisi kontrendike değilse (oral pıhtıönlere tedavi gerekliliği veya tahminen uzun süreli kanama riski yoksa) ve hasta ilaç tedavisine uyumlu olabileceyse ÇMS yerine İSS tercih edilmelidir.	IIa	A	80, 82, 106, 107
Rutin trombüs aspirasyonu düşünülmelidir.	IIa	B	83-85
Distal koruyucu cihazların rutin kullanımı önerilmemektedir.	III	C	86, 108
Rutin İABP kullanımı (kardiyojenik şoku olmayan hastalarda) önerilmemektedir.	III	A	97, 98

ÇMS: Çıplak metal stent; İATT: İkili antitrombositer tedavi; İSS: İlaç salınımlı stent; İABP: İntraaortik balon pompası; PKG: Perkütan koroner girişim

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

sağladığını göstermiştir. Çalışmanın bir yıllık takibinde, trombüs aspirasyonu ile ikinci sonlanım noktası olan mortalitede azalma izlenmiştir.⁸⁴ TAPAS ve birkaç daha küçük çalışmanın meta-analizinde benzer sonuçlar bulunmuştur.⁸⁵ Mekanik trombektomi veya emboli koruma cihazlarının benzeler faydalar sağladığı gösterilememiştir. Ancak, çeşitli modeller arasındaki klinik etkinin farkı halen belirsizdir.⁸⁶ Yakın zamanda açıklanan Anterior miyokart enfarktüsü için perkütan koroner girişim yapılacak hastalarda intrakoroner absiksimab infüzyonu ve aspirasyon trombektomi [INtracoronary abciximab infUision and aSPiration thrombEctomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for Anterior ST segment elevation Myocardial Infarction (INFUSE-AMI)] çalışmasında trombüs aspirasyonu enfarkt alanını etkilememiştir.⁸⁷ TAPAS çalışmasının sonuçlarını doğrulamak amacıyla birkaç büyük, randomize çalışma başlatılmıştır.^{88,89}

STYME'de birincil PKG yapan operatörlerin uygun stent boyutu seçiminin önemi konusunda dikkatli olması gerekir. STYME olan çoğu hastada bir miktar koroner spazm vardır ve bu nedenle, stent boyutunu seçmek için kullanılacak koroner anjiyografi sekansları öncesinde intrakoroner nitrat uygulaması önerilmektedir. Trombüs varlığı da gereğinden küçük stent seçimine (ya da suboptimal yerleşime) neden olabilir ki, bu durum da gerçek yaşam uygulamasında restenoz veya stent trombozunun sık bir nedenidir.

Klinik ön çalışmalar, kurtarılan miyokart miktarını arttırmak için miyokardiyal ön koşullanma (pre-conditioning) ve art koşullanmanın (post-conditioning) etkisini araştırmıştır. Küçük, randomize bir çalışma, dört kez kan basıncı manşonunu 5 dk. şişirme ve indirme siklusu yoluyla aralıklı kol iskemisi kullanarak, kontrolü koşullanmanın (remote conditioning) değerini test etmiştir.⁹⁰ Çalışma sonucunda, kurtarılan miyokardın temsilci göstergeleri (surrogate markers) 30. günde miyokart perfüzyon görüntülemesi ile ölçülmüş ve bu yöntemin göstergelerde iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu işlemin klinik yararları ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Art-koşullanmanın rolü küçük çalışmalarda, tekrarlayan balon şişirme ya da siklosporin infüzyonu kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar akil karıştırıcıdır.⁹¹⁻⁹⁵ Bu bulguların küçük ölçekli ve öncü çalışmalardan kaynaklanması nedeni ile, bu işlemleri rutin klinik uygulamada önermeden önce, miyokardiyal ön ve art-koşullanmanın klinik yararlarının devam eden randomize çalışmalarla kanıtlanması gereklidir.

Akut Miyokart Enfarktüsünde Enfarkt Alanını Küçültmek için PKG Öncesi Konterpulsasyon [The Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction (CRISP AMI)] çalışması, anterior miyokart enfarktüsünde, şok olmadan, rutin intraaortik balon pompası (İABP) kullanımının faydasını göstermemiştir,⁹⁷ ve kardiyojenik şok olmadan akut miyokart enfarktüsü olan hastalarda İABP'nin rolü ile ilgili mevcut veri ile tutarlı olacak şekilde, kanama artışı göstermiştir.⁹⁸

3.5.3.2 İşlem sırasında farmakoterapi (Tablo 12)

Birincil PKG yapılacak hastalar, anjiyografiden önce mümkün olan en erken zamanda aspirin ve adenozin difosfat (ADP) blokeri kombinasyonundan oluşan İATT ve bir parenteral pıhtıöner

almalıdır. Günümüze kadar, STYME sırasında İATT'yi hastanede başlamak yerine hastaneye başvuru öncesi başlanmasını ya da, anjiyografi sırasında başlamak yerine öncesinde başlamayı değerlendiren çalışma yoktur, ancak bu Avrupa'da yaygın bir uygulamadır ve oral antitrombotik ajanların erken etkinlik düzeyine ulaşmaları için, olabildikçe erken verilmelerinin daha uygun olduğunu düşündüren farmakokinetik özellikleri ile tutarlılık içindedir.

Aspirin, tromboksan A2 (TXA2) bağımlı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonunu sağlamak için, tercihen oral ve çiğneme yoluyla (tercihen 150-300 mg) verilmelidir, ancak yutamayan hastalara intravenöz yolla verilebilir. Optimal i.v. doz için klinik veri kısıtlıdır, ancak farmakolojik veri intravenöz aspirinin orale göre daha düşük doz aralığında prostasiklin inhibisyonunu engelleyebileceğini göstermektedir ve bu yüzden i.v. aspirin için 80-150 mg doz aralığı tercih edilmelidir.

Tercih edilen ADP reseptör blokerleri prasugrel [60 mg ağız yoluyla (p.o.) yükleme dozu, 10 mg idame dozu] veya tikagrelor [180 mg p.o. yükleme dozu, 90 mg idame dozu günde iki kez (b.i.d)]; bu ilaçların etkileri daha hızlı başlar ve daha güçlüdürler ve büyük ölçekli çalışmalarda klopidogrel üstünlükleri kanıtlanmıştır.^{109,110} Trombosit İnhibisyonunun Optimizasyonu ile Terapötik Sonlanımda İyileşmenin Değerlendirilmesi Çalışması - Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 38 [TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition - Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON - TIMI 38)] çalışmasında, klopidogrel almamış STYME için birincil ya da ikinci PKG yapılacak hastalarda veya koroner anjiyografi yapılmış orta-yüksek riskli ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda (STYzAKS) prasugrel birincil sonlanım noktalarını (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan ME veya inme) azaltmıştır.¹⁰⁹ Tüm kohortta, KABG ile ilişkili olmayan TIMI major kanama oranında belirgin artış görülmüştür. Birincil veya ikinci PKG yapılan STYME hasta alt grubunda, KABG ile ilişkili olmayan kanamalarda belirgin artış olmadan tutarlı bir fayda sağlanmıştır.¹¹¹ Prasugrel geçirilmiş inme/geçici iskemik atak (GIA) öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Genel olarak, ≥ 75 yaş veya düşük vücut ağırlıklı (<60 kg) hastalarda, net klinik yararı olmadığından, kullanımı önerilmemektedir. Avrupa etiketinde, bu hastalarda kullanılırsa, benzer yükleme dozu ancak 5 mg'lık azaltılmış idame dozu verilmesi ifade edilmiştir, ancak bu doz ile sonlanım verisi bulunmamaktadır ve bu durum için alternatif ADP reseptörleri mevcuttur.¹¹² Trombosit İnhibisyonu ve Hasta Sonuçları [PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO)] çalışmasında, tikagrelor birleşik birincil sonlanım noktalarını (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan ME veya inme) azaltmıştır ve aynı zamanda, öncesinde klopidogrel almamış veya almamış STYME (birincil PKG planlanan) veya orta-yüksek riskli STYzAKS (konzervatif veya girişimsel tedavi planlanan) hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi azaltmıştır.^{109,110} PLATO-tanımlı major kanamaların toplam oranında klopidogrel ve tikagrelor grupları arasında fark bulunmamasına rağmen, PLATO-tanımlı ve TIMI-tanımlı KABG cerrahisi ile ilişkili olmayan major kanamalarda tikagrelor ile artış olmuştur. STYME alt grubunda, fayda tutarlıdır.¹¹³ Tikagrelor, tedavi başlangıcında, yapısal veya işlevsel akciğer bozuklukları ile ilişkili olmayan ve nadiren tedavinin ke-

Tablo 12 Birincil perkütan koroner girişim sürecinde antitrombotik tedavi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Antitrombositer tedavi			
Antitrombositer tedavi	I	B	133, 134
Bir ADP reseptör blokleri, aspirine ek olarak önerilir. Seçenekler:	I	A	135, 136
• Prasugrel, önceden inme/GIA öyküsü olmayan, yaş <75 klopidogrel kullanmamış hastalarda.	I	B	109
• Tikagrelor.	I	B	110
• Prasugrel veya tikagrelor bulunamıyor veya kontrendikeyse klopidogrel tercihen kullanılır.	I	C	–
GP IIb/IIIa inhibitörleri, anjiyografide masif trombüs, yavaş akım veya 'no-reflow' ya da bir trombotik komplikasyon kanıtı mevcutsa kurtarıcı tedavi olarak düşünülmelidir.	IIa	C	–
Kontrendikasyonları olmayan hastalarda fraksiyonlanmamış heparin ile gerçekleştirilen birincil PKG'ye ek olarak bir GP IIb/IIIa inhibitörünün rutin kullanımı düşünülebilir.	IIb	B	137-141
Birincil PKG uygulanması için sevk edilen yüksek riskli hastalarda 'upstream' GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılması (laboratuvarda kullanımına kıyasla) önerilebilir.	IIb	B	127, 128, 137, 142
GP IIb/IIIa inhibitörleri için seçenekler (her biri için kanıt düzeyi):			
• Absiksimab		A	137
• Eptifibatit (çift bolus)		B	138, 139
• Tirofiban (yüksek bir bolus dozuyla)		B	140, 141
Pıhtıöneriler tedavileri			
Enjekte edilebilir bir pıhtıöneriler, birincil PKG'de kullanılmalıdır.	I	C	–
Bivalirudin, (beraberinde GP IIb/IIIa blokleri kurtarma tedavisi ile sınırlandırılmış) fraksiyonlanmamış heparin ve GP IIb/IIIa blokleri yerine önerilir.	I	B	124
Enoksaparin, (rutin GP IIb/IIIa blokleri ile birlikte veya yalnız başına) fraksiyonlanmamış heparin yerine tercih edilebilir.	IIb	B	122
Bivalirudin veya enoksaparin almayan hastalarda rutin GP IIb/IIIa blokleri kullanımıyla birlikte veya yalnız başına fraksiyonlanmamış heparin kullanılmalıdır.	I	C	I
Fondaparinux, birincil PKG için önerilmemektedir.	III	B	118
Planlanmış PKG'den önce fibrinolitik tedavi önerilmemektedir.	III	A	127, 143

ADP: Adenozin difosfat; GIA: Geçici iskemik atak; GP: Glikoprotein; i.v.: İntravenöz; PKG: Perkütan koroner girişim; UFH: Fraksiyonlanmamış heparin
^aÖneri sınıfı.
^bKanıt düzeyi.
^cKaynaklar.

silmesine yol açan geçici nefes darlığına neden olabilir.¹¹⁴ PLATO çalışmasında, nefes darlığı yaşayan hastalarda tikagrelorün mortallite üzerindeki yararı tüm çalışma grubu ile uyumludur. Tikagrelor, aynı zamanda, tedavinin ilk haftasında asemptomatik bradikardiye yol açabilir. Daha güçlü ajanların (prasugrel veya tikagrelor) hiç biri geçirilmiş hemorajik inme veya orta-ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu ajanların hiçbiri bulunamıyorsa (veya kontrendike ise), yerine klopidogrel 600 mg p.o. verilmelidir.¹¹⁵ Klopidogrel, hiçbir büyük ölçekli çalışmada birincil PKG sırasında plaseboya ile karşılaştırılmamıştır, ancak Girişimler için Optimal antitrombositer Strateji [Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions (OASIS) 7] çalışmasında,¹¹⁵ PKG yapılacak hasta alt grubunda 600 mg yükleme dozu /ilk hafta 150 mg idame dozu şeklinde yüksek doz rejimi 300/75 mg rejimine üstün bulunmuş ve yüksek klopidogrel yükleme dozunun kullanımının daha hızlı ADP reseptör inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir. Bu, bir ön ilaç

olan ve aktif hale gelmeden önce yoğun bir şekilde metabolize olması gereken ve bu yüzden birincil PKG'nin acil durumunda etkisinin ortaya çıkarması için mümkün olan en erken zamanda ve yüksek dozlarda verilmesi gereken klopidogrelin farmakokinetiği ile uyumludur. Ek olarak, gözlemsel çalışmalarda yüksek doz klopidogrel ile ön tedavi, laboratuvar başlanan tedaviye üstün bulunmuştur.^{116,117} Tüm ADP reseptör blokleri yüksek kanama riski ya da belirgin anemisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Birincil PKG için pıhtıöneriler seçenekleri fraksiyonlanmamış heparin (UFH), enoksaparin ve bivalirudindir. Birincil PKG'de fondaparinux kullanımı, OASIS 6 çalışmasında, olası bir zarar ile ilişkili bulunmuştur ve bu nedenle önerilmemektedir.¹¹⁸ Birincil PKG'de UFH'yi değerlendiren plasebo kontrollü çalışma yoktur, ancak bu ajanla büyük miktarda deneyim mevcuttur. Doz, PKG için standart önerilere uymalıdır [yani, glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörü ve-

rilmesi planlanmıyorsa başlangıç 70-100 U/kg bolus veya GP IIb/IIIa inhibitörü verilmesi planlanıyorsa 50-60 U/kg]. UFH dozunu ayarlamak ya da takip etmek için aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kullanımını öneren anlamlı veri yoktur, ancak eğer kullanılacaksa bu enfarktla ilişkili arterin rekanalizasyonunu geciktirmemelidir. Birincil PKG'de çeşitli randomize olmayan çalışmalarda enoksaparin (0,5 mg/kg i.v. takiben s.c. tedavi) UFH'e üstün bulunmuştur.¹¹⁹⁻¹²¹ Bir randomize açık etiketli çalışma olan İskemik ve Kanama Olaylarını Kısa ve Uzun Dönemde Azaltmak için Birincil Anjiyoplasti ve İntravenöz Enoksaparin veya Fraksiyone Olmayan Heparin ile Tedavi Edilen Akut Miyokart Enfarktüsü [Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and inTravenous enOxaparin or unfractionated heparin to Lower is-chaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up (ATOLL)] çalışmasında, enoksaparin UFH ile karşılaştırılmıştır. Birincil birleşik sonlanım noktası olan 30 günlük ölüm, miyokart enfarktüsü komplikasyonu, işlem başarısızlığı veya major kanama anlamlı azalmamıştır (%17 azalma, p=0,063), ancak ölüm, tekrarlayan miyokart enfarktüsü veya AKS, veya acil revaskülarizasyon ve ölüm, veya resüsite edilmiş kardiyak arrest ve ölüm, veya miyokart enfarktüsü komplikasyonları gibi diğer temel birleşik ikincil son noktalarda azalmalar olmuştur. Önemli olarak, UFH'ya göre enoksaparin kullanımının artmış kanama endikasyonu yoktur. Bu değerlendirmelere ve diğer PKG durumlarında enoksaparin ile edinilen önemli ölçüde klinik deneyime dayanarak,¹⁰⁹⁻¹¹¹ UFH yerine enoksaparin tercih edilebilir.

Bir büyük açık etiketli çalışmada, bivalirudin UFH + GP IIb/IIIa inhibitörü kombinasyonuna üstünlüğü gösterilmiştir,¹²³ fayda kanamadaki belirgin azalma ile sağlanmış ve stent trombozunda başlangıçta görülen artış, tedaviden 30 gün sonra kaybolmuştur.¹²⁴ Önemli olarak, çalışma 3. yıla kadar devam eden 30 günlük tüm nedeni ve kardiyovasküler ölümlerde azalma olduğunu bildirmiştir.⁶² Akut Miyokart Enfarktüsünde Revaskülarizasyon ve Stentler ile Sonlanımın Uyumu [Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial (HORIZONS-AMI)] çalışmasındaki hastaların büyük kısmı, randomizasyon öncesi UFH ve yaklaşık %10'u kurtarıcı GP IIb/IIIa inhibitörü almıştır. Bu dikkate değerdir; çünkü, çalışma sonuçları randomizasyon öncesi UFH kullanımı, 600 mg klopidogrel yükleme dozu kullanımı ve stent trombozu riskinin azalması arasındaki ilişkiden bir miktar etkilenmiştir.¹²⁵

İATT'nin rutin kullanımından önce, çoğunda absiksimab kullanılan pek çok çalışma yapılmış ve birincil PKG'de GP IIb/IIIa inhibitörlerinin UFH'ya eklenmesinin klinik yararları olduğu gösterilmiştir.¹²⁶ Olayları Durdurmak için Hızlandırılmış Reperfüzyon Hızı ile Kolaylaştırılmış Girişim [The Facilitated Intervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE)] çalışmasında¹²⁷ rutin upstream absiksimab kullanımı, kateterizasyon laboratuvarındaki rutin kullanımla karşılaştırıldığında, klinik fayda sağlamamış, ancak kanama riskini artırmıştır. Bu bulgu, birincil PKG yapılacak hastalarda hastane öncesi GP IIb/IIIa inhibitörü başlanmasının kayda değer bir klinik yararı olmadığını ve yalnızca zararlı olduğunu düşündürmektedir. FINESSE çalışmasının bir post-hoc alt analizi, belirtilerin başlamasından sonra 4 sa içinde PKG yapamayan bir hastaneye başvuran ve nakil gerektiren hastalara odaklanmış, bu

grupta absiksimab kullanımının bir sağkalım avantajı sağlayabileceği yönünde bulgular elde etmiştir.¹²⁸ Daha yakın zamanlı Miyokart Enfarktüsünde Devam eden Tirofiban Değerlendirmesi 2 [ONgoing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation 2 (ON-TIME 2)] çalışmasında¹²⁹ hastane öncesi dönemde birincil PKG'ye upstream olarak başlanan ve işlem sonrası 18 saate kadar devam edilen tirofiban kullanımı ile (sistemik değil, yalnızca kateter laboratuvarında geçici kullanımla karşılaştırıldığında) reperfüzyonun temsilci göstergelerinde iyileşme tespit edilmiştir. Aynı zamanda, tekrar eden miyokart enfarktüsü, acil hedef damar revaskülarizasyonunda ölüm ve trombotik kurtarma ikincil birleşik son noktalarında da azalma olmuştur. Son olarak, büyük HORIZONS - AMI çalışmasında,¹²⁴ GP IIb/IIIa inhibitör +UFH kombinasyonu kullanımının, bivalirudin (hastaların önemli bir kısmı randomizasyon öncesi UFH almıştı) kullanımı ile karşılaştırıldığında net yararı yoktur ve Bavyera Reperfüzyon Alternatifleri Değerlendirmesi-3 [Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3)] çalışması 600 mg klopidogrel ile tedavi edilen birincil PKG hastalarında absiksimab tedavisi ile enfarkt boyutunda azalma kanıtı bulamamıştır.¹³⁰ Bu yüzden, güçlü İATT çağında özellikle prasugrel ya da tikagrelor kullanıldığında, birincil PKG'de rutin GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımını destekleyen kesin bir cevap yoktur ve kateter laboratuvarında upstream tedaviye başlanmanın değeri en basit ifade ile belirsizdir. GP IIb/IIIa inhibitörlerini büyük trombus, yavaş akım veya akımsızlık (no-reflow) ve diğer trombotik komplikasyonların anjiyografik kanıtı varlığında kurtarma tedavisi olarak kullanmak, herhangi bir randomize çalışmada test edilmiş olmamasına rağmen, mantıklıdır. Sonuç olarak, mevcut veriler, pıhtıöner olarak bivalirudin seçilmişse GP IIb/IIIa blokerlerinin rutin eklenmesinin yararı olmadığını düşündürmektedir ve tek başına bivalirudin tedavisi (ve koşullara göre GP IIb/IIIa blokleri ile kurtarma tedavisi ile) daha az kanama oranları ve azalmış mortaliteye yol açmaktadır. Eğer pıhtıöner olarak UFH ya da enoksaparin seçilmişse, kurtarma tedavisi yerine rutin GP IIb/IIIa kullanılması hala tartışmalıdır.

İntravenöz yerine intrakoroner (i.k.) GP IIb/IIIa inhibitörü uygulaması pek çok küçük çalışmada test edilmiş ve bazı faydalarla ilişkili bulunmuştur.¹³¹ Anteriyör STYME için İnkorporer Absiksimab İnfüzyonu ve Aspirasyon Trombektomi [Intracoronary abciximab iNFUision and aspiration thrombectomy for anterior ST-segment ElevAtion Myocardial Infarction (INFUSE-AMI)] çalışmasında¹⁸⁷ bivalirudin ile PKG yapılacak 452 hasta lokal absiksimab uygulaması ile hiç absiksimab uygulanmaması kollarına randomize edilmiştir. İnkorporer absiksimab, manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen 30 günlük enfarkt büyüklüğünü azaltmış, ancak duvar hareket bozukluğu skorunu, ST segment rezolüsyonunu, PKG sonrası koroner akım ya da miyokart perfüzyonunu iyileştirmemiştir. Önceki tüm çalışmaların toplamından fazla büyüklükteki, 2065 hastanın dahil edildiği Absiksimab intrakoroner ve intravenöz İlaç Uygulaması [Abciximab Intracoronary vs. intravenously Drug Application 4 (AIDA-4)] randomize çalışmasında, intrakoroner uygulamada ölüm, reenfarktüs ve kalp yetersizliği birleşik son noktasında klinik yarar (aynı zamanda zarar) bulunmamıştır, ancak kalp yetersizliği ikincil son noktasında sınırdaki bir azalma saptanmıştır.¹³² Bu sebeple, intrakoroner yol

i.v. yol yerine düşünülebilir, ancak i.v. yol GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımının standart yolu olarak kalmalıdır.

İşlem sonrası rutin pıhtıöner tedavi, tam doz antikoagölasyon için ayrı bir endikasyon (örn. atriyal fibrilasyon, mekanik kapak, SoV trombüsü gibi) yoksa ya da uzamış yatak istirahati gerektiren hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi için profilaktik dozda pıhtıöner ihtiyacı dışında, birincil PKG sonrası endike değildir.

3.5.3.3 Mikrovasküler tıkanıklık ve akımsızlık tedavisi ve önlenmesi

Enfarkt ilişkili arterin başarılı mekanik açılması sonrası yeterli miyokart perfüzyonu sıklıkla 'akımsızlık' (no-reflow) olarak adlandırılır. Genellikle akımsızlık tanısı, işlem sonrası Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz [thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)] akımı <3 veya TIMI akımı 3 ise, miyokardiyal boyanma (blush) indeksi 0 veya 1 veya işlem sonrası 4 sa içinde ST rezölüsyonu <%70 olduğunda konur.¹⁴⁴ Diğer girişimsel olmayan teknikler, kontrast ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografi (PET) ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir.

Akımsızlığı tedavi etmek için intrakoronar vazodilatörler, adenzin veya absiksimab i.v. infüzyonu kullanımı gibi çeşitli girişimler bulunmaktadır, ancak bu tedavilerin klinik sonlanımı etkilediğine dair kesin bir kanıt yoktur. Aynı şekilde, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmasına rağmen, manuel trombüs aspirasyonunun distal embolizasyonu azalttığına dair sağlam kanıt bulunmamaktadır.^{83-86,145}

3.5.4 Fibrinoliz ve daha sonraki müdahaleler

3.5.4.1 Fibrinolizin yararları

Fibrinoliz, özellikle önerilen zaman çizelgelerinde birincil PKG yapılamayan STYME hastaları için önemli bir reperfüzyon stratejisidir. STYME hastalarında fibrinolitik tedavinin faydaları iyi bilinmektedir:¹⁴⁶ plasebo ile karşılaştırıldığında, belirtiler başladıktan sonra 6 sa içinde tedavi edilen her 1000 hastada yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir. Genel olarak, en büyük mutlak yarar, oransal yarar benzer olmakla birlikte, en yüksek risk altındaki hastalarda görülür. Yararlı etkiler yaşlılarda da görülmektedir: belirtilerin başlamasından itibaren 12 sa içinde, ST yükselmesi veya dal bloğu ile başvuran 75 yaş üstü 3300 hastadan oluşan alt grupta fibrinolitik tedavi ile mortalite oranları belirgin olarak azalmıştır.¹⁴⁷

3.5.4.2 Tedavinin zamanı

Hastane öncesi ve hastanede tromboliz karşılaştıran >6000 hastanın randomize edildiği çalışmaların analizinde, hastane öncesi tedavi ile erken mortalitede belirgin (%17) azalma gösterilmiştir.⁷² Yirmi iki çalışmalı bir meta-analizde,⁶⁵ ilk 2 sa içinde tedavi edilen hastalarda daha geç tedavi edilenlere göre çok daha fazla oranda bir mortalite azalması bulunmuştur. Bu veriler, reperfüzyon stratejisi olarak endike olması durumunda, fibrinolitik tedavinin hastane öncesinde başlatılmasını desteklemektedir. Çeşitli çalışmaların daha yeni post-hoc analizleri ve kayıtlardan elde edilen veriler hastane öncesi fibrinolizin klinik yararını teyit etmektedir.^{40,44,47,143} Bu çalışmaların çoğu, girişim gerektirenlerde (özellikle başarısız lizis gerçekleşmiş görünenlerde) erken anjiyografi ve PKG yapılması koşuluyla, birincil PKG'ye benzer klinik sonuçlar bildirmiştir. Ancak, erken başvuran hastalarda hastane öncesi fibrinolizin birincil PKG'ye göre benzer ya da daha iyi sonlanımla ilişkili olup olmadığı yeterli büyüklükteki bir prospektif randomize çalışmada araştırıl-

mamıştır. Devam eden Miyokart Enfarktüsü Sonrası Erken Stratejik Reperfüzyon [Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction (STREAM)] çalışması bu konuya değinmektedir.¹⁴⁸

3.5.4.3 Fibrinolizin zararları

Fibrinolitik tedavi, inmelerde küçük ama anlamlı bir artışla ilişkilidir.¹⁴⁶ İnmelerin tamamı tedaviden sonraki ilk günde görülmektedir. Bu erken inmeler büyük oranda serebral kanamaya bağlıdır; geç inmeler daha sıklıkla trombotik veya emboliktir. İleri yaş, düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet, önceden serebrovasküler hastalık geçirmiş olmak ve başvuru sırasında sistolik ve diyastolik hipertansiyon, intrakraniyal kanamanın belirgin öngördürücüleridir.¹⁴⁹ En son çalışmalarda, intrakraniyal kanama çalışmaya alınan tüm grubun %0.9-1.0'inde gerçekleşmiştir.^{150,151} Majör serebral olmayan kanamalar (kan transfüzyonu gerektiren veya hayatı tehdit edici), tedavi edilen hastaların %4-13'ünde görülmektedir.¹⁵⁰⁻¹⁵² Streptokinaz uygulaması hipotansiyona neden olabilir, ancak ciddi allerjik reaksiyonlar nadirdir. Streptokinazın tekrarlayan uygulamalarından, etkisini bozabilecek olan antikorlar ve allerjik reaksiyon riski nedeniyle kaçınılmalıdır.

3.5.4.4 Fibrinolitik ajanların karşılaştırılması

Tıkalı Koroner Arterler için Streptokinaz ve Doku Plazminojen Aktivatörü Kullanımı [Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO)] çalışmasında,¹⁵³ aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre ayarlanmış i.v. UFH'nin eşlik ettiği doku plazminojen aktivatörü (tPA; alteplaz), streptokinaz ile karşılaştırıldığında tedavi edilen her 1000 hastada, yalnızca birinin kalıcı nörolojik bozuklukla sonuçlandığı 3 ek inme pahasına, 10 daha az ölüm ile sonuçlanmıştır. tPA'nın çeşitli türevleri çalışmıştır. Çift bolus r-PA (reteplaz) hızlandırılmış tPA'ya göre uygulama kolaylığı dışında herhangi bir avantaj sağlamamaktadır.¹⁵¹ Tek bolus, vücut ağırlığına göre ayarlanmış TNK-tPA (tenekteplaz) 30 günlük mortalitede tPA'ya eş değerdir, serebral olmayan kanama oranı belirgin olarak daha düşüktür ve daha az kan transfüzyonu ihtiyacı gerektirir.¹⁵⁰ Hastane öncesi dönemde bolus fibrinolitik tedavi kullanımı daha kolaydır.

3.5.4.5 Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları

Fibrinolitik tedavinin kesin ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 13'de listelenmiştir. Başarılı resüsitasyon fibrinolitik tedavi için kontrendikasyon değildir. Ancak, resüsitasyona dirençli hastalarda litik tedavi etkin değildir, kanamayı artırır ve endike değildir. Uzamış veya travmatik ancak başarılı resüsitasyon kanama riskini artırır ve fibrinoliz için göreceli bir kontrendikasyondur.¹⁵⁴

Fibrinolitik tedavi, eğer fibrinoliz uygulanabilecek 90 dk. içerisinde ve İTT sonrası 120 dk. içerisinde (bkz bölüm 3.4.6 ve Şekil 1) PKG yapılamayacaksa ve kontrendikasyon yoksa belirtilerin başlangıcından sonraki 12 sa içerisinde önerilmektedir (Tablo 14). Hasta ne kadar geç başvurursa (özellikle 6 sa sonra), birincil PKG için nakletmeyi (fibrinolitik tedavi tercih etmek yerine) o kadar fazla düşünmek gerekir, çünkü fibrinolizin etkinliği ve klinik yararı zaman içerisinde giderek azalır ve geç başvurularda birincil PKG'ye nakil için kabul edilebilir gecikme süreleri uzar.⁷⁴

EKG'yi analiz edebilen veya danışmak için hastaneye iletebilen tıbbi veya paramedik personel ile birlikte uygun donanımların

Tablo 13 Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Kesin
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme.
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme.
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları.
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde).
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama.
Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon kanamaları dışında).
Aort diseksiyonu.
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon).
Göreceli
Son 6 ay içinde geçici iskemik atak.
Oral pıhtıöner tedavi.
Gebelik veya doğum sonrası ilk haftada.
Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg).
İlerlemiş karaciğer hastalığı.
Enfektif endokardit.
Aktif peptik ülser.
Uzamış veya travmatik resüsitasyon.

varlığında, fibrinolitik tedavi hastane öncesi başlatılmalıdır. Amaç fibrinolitik tedavinin İTT sonrası 30 dk. içinde başlatılmasıdır. Hastaneye ulaşmış hastalar için, gerçekçi bir amaç fibrinolitik 30 dk. içinde başlatılmasıdır (kapı-iğne zamanı). Fibrine özgül bir ajan seçilmelidir. Fibrinolitik ajanların dozları Tablo 15'de gösterilmiştir.

3.5.4.6 Ek antitrombotik ve pıhtıöner tedaviler

Antitrombotik ve antitrombin ek tedavilerinin dozları Tablo 16'da verilmiştir.

Fibrinolitik tedaviye eklenen aspirinin etkinliği, streptokinaz ve aspirinin yararlarının aditif olduğu, İkinci Uluslararası Enfarkt Sağkalım [Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)] çalışmasında inandırıcı olarak verilmiştir.¹³³ İlk 150-300 mg doz çığneterek ya da intravenöz (daha düşük doz aralığında) verilmeli ve sonrasında daha düşük doz (75-100 mg) ile günlük oral olarak devam edilmelidir. Reperfüzyon Tedavisine Tamamlayıcı Olarak Klopidoğrel - Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 28 [Clopidoğrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28)] çalışmasında, fibrinolitik ile tedavi edilen ≤75 yaş hastalarda aspirine eklenen klopidoğrel kardiyovasküler olayları azaltmıştır ve Miyokart Enfarktüsünde Klopidoğrel ve Metoprolol [Clopidoğrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)], çalışmasında da klopidoğrel bu hastalarda toplam mortaliteyi azaltmıştır.^{156,157} Dolayısıyla, litik tedaviye tamamlayıcı olarak aspirinle birlikte rutin klopidoğrel kullanımı iyi bir görüştür. Prasugrel ve tikagrelor fibrinolitik tedaviye tamamlayıcı olarak çalışmamıştır ve kullanılmamalıdır.

Tromboliz sonrası erken dönemde rutin PKG'de GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanılmasının rolü net değildir. GRupo de Ana'ლის de la Cardiopat'á Isque'mica Aguda (GRACIA-3) çalışmasında,¹⁷³

tenekteplaz, enoksaparin ve aspirin ile tedavi edilmiş 436 STYME hastası, tirofiban alan ve almayan gruplara randomize edilmiştir. Tirofiban uygulamasının epikardiyal veya miyokardiyal perfüzyonu arttırdığına dair kanıt bulunmamaktadır.

Parenteral antikoagülasyon fibrinolitik sırasında ve sonrasında yoğun olarak kullanılmaktadır ve tercihen revaskülarizasyona (gerçekleştirilecekse) kadar devam edilmelidir. Aksi halde, en az 48 sa veya hastane yatışı süresince 8 güne kadar verilmelidir. UFH'nın alteplaz sonrası koroner açıklığı iyileştirdiği saptanmıştır, ancak streptokinaz sonrası bu etki yoktur.^{174,175} UFH tedavisi için dikkatli dozlama ve yakın izlem şarttır; aPTT değerlerinin >70 sn olması daha fazla kanama olasılığı, reenfarktüs ve ölüm ile ilişkilidir. Daha yakın zamanlı çalışmalarda, majör kanama riskine rağmen, net klinik yarar UFH yerine enoksaparin lehinedir: Yeni Bir Trombolitigin Güvenlik ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi 3 [ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombo-lytic 3 (ASSENT 3)] çalışmasında (n=6095), tenekteplaz ile birlikte en fazla 7 gün süreyle verilen standart doz enoksaparin UFH ile karşılaştırıldığında hastane içi reenfarktüs veya hastane içi refrakter iskemiyi azaltmıştır.¹⁵⁸ Ancak, ASSENT-3 PLUS çalışmasında (n=1639),¹⁵⁹ hastane öncesi uygulanan aynı doz enoksaparin, yaşlı hastalarda intrakranial kanamada anlamlı artışla sonuçlanmıştır. Akut Miyokart Enfarktüsü Tedavisi için Enoksaparin ve Tromboliz Reperfüzyon - Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 25 [Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for ACute myocardial infarction Treatment - Thrombolysis In Myocardial Infarction 25 (ExTRACT - TIMI 25)] çalışmasında (n=20.506), >75 yaş ve bozulmuş böbrek işlevleri olan (hesaplanmış kreatinin klirensi <30 mL/dk.) hastalara daha düşük doz enoksaparin verilmiştir. Enoksaparin, kiloya göre ayarlanmış UFH ile karşılaştırıldığında serebral olma-

Tablo 14 Fibrinolitik tedavi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Fibrinolitik tedavi, İTT'den sonraki 120 dakika içinde deneyimli bir ekip tarafından birincil PKG uygulanıyorsa, kontrendikasyonu olmayan hastalarda belirtiler ortaya çıktıktan sonraki 12 saat içinde önerilir.	I	A	1, 41
Erken dönemde (belirtiler başladıktan sonraki 2 sa içinde) başvuran, geniş enfarkt alanı ve düşük kanama riski olan hastalarda İTT'den balonun şişirilmesine kadar geçecek süre >90 dk. ise fibrinolitik düşünülmemelidir.	Ila	B	40, 41, 73
Mümkünse, fibrinolitik hastane öncesinde başlatılmalıdır.	Ila	A	72, 73, 155
Fibrine özgül ajanlar (tenekteplaz, alteplaz, reteplaz), tercih edilir (fibrine özgül olmayanlar yerine).	I	B	150, 153
Oral veya i.v. aspirin verilmelidir.	I	B	133
Klopidogrel, aspirine ek olarak verilmelidir.	I	A	156, 157
Fibrinolitik eşlik eden antitrombin tedavisi			
Pıhtıöner tedavi, litiklerle tedavi edilen STYME hastalarında (uygulanmışsa) revaskülarizasyona kadar veya hastanede yatış süresince 8 güne kadar önerilir. Kullanılabilecek pıhtıöner ilaçlar:	I	A	118, 153, 158-164
• Enoksaparin i.v. daha sonra s.c. (UFH'ye tercih edilir ve aşağıda tanımlanan ilaç rejimine göre kullanılır).	I	A	158-163
• UFH i.v. bolus ve infüzyon olarak hasta kilosuna göre ayarlanmış dozda verilir.	I	C	153
Streptokinaz ile tedavi edilmiş hastalarda, fondaparinux i.v. bolus ve takiben 24 saat sonra s.c. doz.	Ila	B	118, 164
Fibrinolitik sonrası PKG uygulanabilen bir merkeze sevk			
Fibrinolitik sonrasında tüm hastalarda endikedir.	I	A	165, 167, 168, 171
Fibrinolitik sonrası girişimler			
Fibrinolitik başarısız (60. dk.'da ST segmentinde <%50 düzleme) olduğunda hemen kurtarıcı PKG gereklidir.	I	A	165, 166
Başlangıçta başarılı fibrinolitik sonrası yinelenen iskemi veya yeniden tıkanma kanıtları varsa acil PKG gereklidir.	I	B	165
Kalp yetersizliği/şok hastalarında revaskülarizasyon amacıyla acil anjiyografi gereklidir.	I	A	167
Başarılı fibrinolitik sonrası enfarktle ilişkili artere revaskülarizasyon amacıyla anjiyografi gereklidir.	I	A	168, 171
Başarılı fibrinolitik sonrası stabil hastalarda en uygun anjiyografi zamanı: 3-24 sa.	Ila	A	172

İTT: İlk tıbbi temas; İ.v.: İntravenöz; s.c.: Subkutan; UFH: Fraksiyone olmayan heparin.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Tablo 15 Fibrinolitik ajanların dozları

	Başlangıç tedavisi	Özel kontrendikasyonlar
Streptokinaz (SK)	1.5 milyon ünite / 30-60 dk. içinde i.v.	Daha önce streptokinaz veya anistreplaz kullanımı
Alteplaz (tPA)	15 mg i.v. bolus 0.75 mg/kg/ 30 dk. (50 mg'a kadar) daha sonra 0.5 mg/kg, 60 dk. içinde i.v. (35 mg'a kadar)	
Reteplaz (r-PA)	30 dk. arayla 10 ünite + 10 ünite i.v. bolus	
Tenekteplaz (TNK-tPA)	Tek bir i.v. bolus olarak: <60 kg ise 30 mg 60-70 kg ise 35 mg 70-80 kg ise 40 mg 80-90 kg ise 45 mg ≥90 kg ise 50 mg	

i.v.: İntravenöz.

yan kanamalarda atış pahasına 30 günlük ölüm ve reenfarktüste azalma ile ilişkili bulunmuştur. Net klinik fayda (ölüm, ölümcül olmayan enfarktüs ve intrakranial hemoraji olmaması) enoksaparin lehinedir.^{160,161} Son olarak, büyük bir çalışma olan OASIS-6'da, fondaparinux özellikle streptokinaz almış hastalarda ölüm ve reenfarktüsü önlemede^{118,164} plaseboya veya UFH'e üstün bulunmuştur.

Streptokinaz ile yapılan büyük bir çalışmada,¹⁷⁶ 30 günde mortalite azalması gözlenmemiş, fakat bivalirudin ile UFH'ye göre, serebral olmayan kanama komplikasyonlarında orta derecede ve anlamlı olmayan artış pahasına da olsa, anlamlı miktarda daha az reenfarktüs izlenmiştir. Bivalirudin fibrine-özümlü ajanlarla çalışılmamıştır. Bu nedenle, direk trombin inhibitörlerini fibrinolitik tamamlayıcı olarak destekleyen herhangi bir kanıt yoktur.

Tenekteplaz, aspirin, enoksaparin ve klopidogrel farmakoinvaziv stratejinin bir parçası olarak en yoğun çalışılmış antitrombotik kombinasyonudur, bkz. Akut Miyokart Enfarktüsünde Reperfüzyonu Genişletmek İçin Fibrinolitik Sonrası Rutin anjiyoplasti ve Stentleme Çalışması [Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial

Tablo 16 Eşlik eden antitrombotik ve antitrombin tedavilerinin dozları

Eşlik eden antitrombotik tedavilerin dozları	
Birincil PKG ile	
Aspirin	Yükleme dozu 150-300 mg oral veya oral alım mümkün değilse 80-150 mg i.v.; ardından idame dozu: 75-100 mg/gün.
Klopidogrel	Yükleme dozu 600 mg oral, ardından idame dozu 75 mg/gün.
Prasugrel	Yükleme dozu 60 mg oral, ardından idame dozu 10 mg/gün. Hastanın kilosu <60 kg ise, idame dozu olarak 5 mg önerilir. Hastanın yaşı >75 ise, prasugrel genellikle önerilmez, ama eğer tedavinin gerekli olduğuna karar verilirse 5 mg dozda kullanılmalıdır.
Tikagrelor	Yükleme dozu 180 mg oral, ardından idame dozu olarak 90 mg b.i.d.
Absiksimab	0.25 mg/kg i.v. bolus ve 0.125 µg/kg/dk. infüzyon (en fazla 10 µg/dk.) 12 saat için.
Eptifibatid	İki kez 180 µg/kg i.v bolus (10 dk. arayla verilir), ardından 18 saat içinde 2.0 µg/kg/dk. infüzyon.
Tirofiban	Üç dk. içinde 25 µg/kg i.v., ardından 18 saat içinde 0.15 µg/kg/dk. idame dozunda infüzyon.
Fibrinolitik tedavi ile	
Aspirin	Başlangıç dozu 150-500 mg oral veya oral yolla alınması mümkün değilse 250 mg i.v.
Klopidogrel	Hasta yaşı ≤75 ise yükleme dozu oral yolla 300 mg, ardından idame dozu olarak 75 mg/gün.
Reperfüzyon tedavisi olmadan	
Aspirin	Başlangıç dozu 150-500 mg oral.
Klopidogrel	75 mg/gün oral.
Eşlik eden antitrombin tedavilerin dozları	
Birincil PKG ile	
Fraksiyonlanmamış heparin	GP IIb/IIIa inhibitör verilmesi planlanmıyorsa 70-100 U/kg i.v. bolus. GP IIb/IIIa inhibitörleriyle 50-60 U/kg i.v. bolus.
Enoksaparin	0.5 mg/kg i.v. bolus.
Bivalirudin	0.75 mg/kg i.v. bolus, ardından klinik olarak gerekli görülürse işlemde 4 saate kadar 1.75 mg/kg/s dozda i.v. infüzyon; 1.75 mg/kg/s dozundaki infüzyon kesildikten sonra klinik açıdan gerekirse 0.25 mg/kg/s'a kadar azaltılmış infüzyon dozuna 4-12 sa devam edilebilir.
Fibrinolitik tedavi ile	
Fraksiyonlanmamış heparin	Maksimal doz 4000 U olmak üzere 60 U/kg i.v. bolus, ardından 24-48 saatte maksimal doz 1000 U/s olmak üzere 12 U/kg dozunda i.v. infüzyon. Hedeflenen aPTT: 50-70 sn veya kontrol değerlerinin 1.5-2 katıdır ve 3., 6., 12. ve 24. saatlerde aPTT izlenir.
Enoksaparin	Hastanın yaşı <75 ise: 30 mg i.v. bolus, 15 dakika sonra 12 saatte bir 1 mg/kg s.c., en fazla 8 gün olmak üzere hastaneden taburcu olana kadar. İlk 2 doz 100 mg'ı geçmemelidir. Hastanın yaşı >75 ise: i.v. bolus dozu verilmez; ilk s.c. 0.75 mg/kg dozunda başlanır; ilk 2 s.c. doz 75 mg'ı geçmez. Yaşa bağlı olmaksızın, kreatinin klirensi <30 mL/dk. olan hastalarda s.c. dozlar 24 saatte bir verilir.
Fondaparinux	2.5 mg i.v. bolus, ardından hastaneden taburcu olana kadar veya en fazla 8 gün, günde tek doz s.c. 2.5 mg.
Reperfüzyon tedavisi uygulanmadan	
Fraksiyonlanmamış heparin	Fibrinolitik tedaviyle aynı doz.
Enoksaparin	Fibrinolitik tedaviyle aynı doz.
Fondaparinux	Fibrinolitik tedaviyle aynı doz.

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; b.i.d.: Günde iki kez; GP: Glikoprotein; i.v.: İntravenöz; PKG: Perkütan koroner girişim; s.c.: Subkutan; UFH: Fraksiyonlanmamış heparin.

infarction (TRANSFER)],¹⁶⁸ ST-yükselmeli Miyokart Enfarktüsü Bölgesel Tedavisinde Norveç Çalışması [NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction (NOR-DISTEMI)],¹⁷⁰ GRACIA-2,¹⁷⁷ and GRACIA-3.¹⁷³

3.5.4.7 Fibrinolitik sonrası anjiyografi

Litik tedavinin başlatılmasını takiben, hastalar bir PKG merkezine nakil edilmelidir (bkz bölüm 3.4.6). Başarısız fibrinolitik olgularında veya ST-segmentinde tekrar yükselme ile birlikte re-enfarktüs ya da re-oklüzyon kanıtı olması durumunda, hasta acil

anjiyografi ve kurtarıcı PKG'ye alınmalıdır.¹⁶⁵ Fibrinolitik yeniden uygulanması faydalı bulunmamıştır. Fibrinolitik başarılı olduğu düşünülse de (60-90 dk.'da ST-segment yüksekliğinde >%50 azalma; tipik reperfüzyon aritmisini; göğüs ağrısının kaybolması), kontrendikasyon yoksa rutin erken anjiyografi stratejisi önerilmektedir. Çeşitli randomize çalışmalar^{168-171,178,179} ve üç güncel meta-analiz^{172,180} tromboliz sonrası rutin anjiyografi ve sonrasında PKG'nin (eğer gerekirse), anjiyografi ve revaskülarizasyonun yalnızca spontan veya tetiklenen ciddi iskemi ya da SoV işlev bozukluğu olan hastalara yapılması anlamındaki 'tetikte bekleme'

stratejisine göre, reenfarktüs ve tekrar eden iskemi oranlarını azalttığını göstermiştir. Tromboliz sonrası erken rutin PKG'nin faydaları artmış advers olay riski (inme veya major kanama) yokluğunda görülmektedir. Bu nedenle, anjiyografi ve sonrasında PKG (eğer endike ise) tromboliz sonrası bakım standardı olmalıdır: bu yaklaşım 'farmakoinvaziv tedavi' olarak adlandırılır. Önemli bir konu, lizis ve PKG arasındaki en uygun süre: Çalışmalarda süre açısından geniş bir değişkenlik mevcuttur. Akut Miyokart Enfarktüsünde Tek Başına Trombolize Karşı Kombine Anjiyoplasti ve Farmakolojik Girişim [Combined Angio-plasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics ALone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL-AMI)] çalışmasında süre medyan 1,3 saat iken, GRACIA-1 çalışmasında 16,7 saattir.^{171,179} En güncel ve tamamında lizisin başlaması ile anjiyografi arasında medyan 2-3 sa süre olan üç çalışmaya dayanarak, başarılı lizis sonrası 3-24 sa'lık bir zaman aralığı önerilmektedir.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Devam eden STREAM¹⁴⁸ ve GRACIA-4 çalışmaları, modern ek tedavilerle birlikte PKG'nin takip ettiği fibrinolizin birincil PKG ile karşılaştırıldığında benzer veya daha iyi sonlanım sağlayıp sağlayamayacağını araştırmaktadır.

3.5.4.8 Lizis sonrası gecikmiş perkütan koroner girişim için ek antitrombotik tedavi

Fibrinolizden saatler veya günler sonra PKG işlemine alınan hastalarda, PKG, birincil PKG için kullanılan dozlarda İATT (aspirin ve bir ADP antagonisti) ve antitrombin tedavi ile desteklenmelidir.

3.5.4.9 Çok damar hastalığı ile birlikte ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü için revaskülarizasyon stratejisi

Kardiyojenik şoktaki hastalar ve sorumlu lezyon açıldıktan sonra devam eden iskemisi olan hastalar ayrı tutulmak kaydıyla, akut olay sırasında sorumlu olmayan lezyonlara PKG uygulamak genellikle önerilmemektedir. Çok damar hastalığı olan, akut fazda enfarktle ilişkili artere PKG yapılmış ve çok damar hastalığı devam eden STYME hastaları için en iyi strateji halen tam olarak belirlenememiştir. Olası stratejiler arasında, sık kullanılan iki tanesi; primer PKG sonrası medikal tedavi ve yalnızca belirtiler ya da provokatif testlerde iskeminin kanıtı mevcutsa diğer arterlerin revaskülarizasyonu konservatif yaklaşım veya birincil PKG'den günler-haftalar sonra, sıklıkla enfarktle ilişkili olmayan arterlerin darlık ciddiyetlerinin fraksiyonel akım rezervi ölçümleri ile değerlendirilmesi sonrası, PKG ya da koroner baypas cerrahisi ile revaskülarizasyon aşamalı revaskülarizasyon yaklaşımıdır. Sıklıkla bir kalp takımı ve uygun hasta bilgilendirilmiş onamını içeren multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Başlangıçta birincil PKG veya tromboliz sonrası sorumlu artere PKG ile tedavi edilmiş ve enfarkt olmayan alanlarda iskeminin varlığı doğrulanan çok damar hastalığı olan STYME hastalarında, aşamalı revaskülarizasyon taburculuktan önce veya ilk PKG sonrası günler-haftalar içinde gerçekleştirilebilir.¹⁸¹ Hastanede tam revaskülarizasyon [enfarkt ilişkili arter (EİA) ve EİA olmayan] ile konservatif yaklaşım (yalnızca EİA), halen Tam vs Yalnızca Lezyona Birincil PKG [Complete Vs. Lesion-only Primary PCI Trial (CVLPRIT)] ve aynı zamanda Miyokart Enfarktüsünde Koruyucu Anjiyoplasti [Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction (PRAMI)] çalışmaları karşılaştırılmaktadır. Her ikisi de enfarktle ilişkili olmayan arterleri tedavi etmenin yarar/riskini değer-

lendirmektedir. Aynı şekilde, ST-Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü Hastalarında Optimal Akut Tedavi Danimarka 3 [DANish study of optimal acute treatment of patients with ST-elevation Myocardial Infarction 3 (DANAMI-3)] çalışması öncesinde birincil PKG ile tedavi edilmiş hastalarda sorumlu olmayan lezyonların tedavi edilip edilmemesini test etmektedir.

3.5.5 Koroner baypas cerrahisi ve çok damar koroner revaskülarizasyonu

STYME akut fazında KABG cerrahisi gerektiren hastaların sayısı azdır, ancak PKG için uygun anatomisi olmayan, fakat enfarktle ilişkili arterin açık hastalarda, bu arterin açıklığı cerrahi ekibe sevk için yeterli zaman yaratacağı için, KABG endike olabilir. Aynı zamanda, kardiyojenik şoktaki koroner anatomisi PKG'ye uygun olmayan hastalarda veya mekanik komplikasyonlar için tamir gerekliyse KABG endike olabilir. Başarısız PKG gerçekleşen, PKG'ye uygun olmayan koroner tıkanıklığı olan, PKG sonrası dirençli belirtileri devam eden hastalarda KABG nadiren kullanılır ve yararları belirsizdir, çünkü bu olguların çoğunda cerrahi reperfüzyona kadar geçen süre uzun olacaktır ve bu koşullarda cerrahi ile ilişkili risk en yüksek düzeydedir.

3.5.5.1 Adenozin difosfat inhibitörlerinin cerrahi için kesilmesi

Cerrahi ile ilişkili kanama riski, cerrahinin doğası, iskemik risk ve KAH'nın yaygınlığı, akut olaydan sonra geçen süre, PKG sonrası süre ve stent trombozu riski akılda tutularak, tekrarlayan iskemik olay riski karşısında dengelenmelidir. Klopidoğrelin cerrahi öncesi 5 günden daha kısa süre önce kesilmesi, kanama riskinde artış ile ilişkilidir. Prasugrel de aynı şekilde kanama riskinde belirgin bir artış ile ilişkilidir.¹⁰⁹ Tikagrelora gelince, PLATO çalışması verisi,¹¹⁰ KABG'den 3-5 gün önce kesilen tikagrelorun, KABG ile ilişkili major kanama ve transfüzyon açısından klopidoğrelle benzer olduğunu göstermiştir. Bu kohortta ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve inme oranları her iki grupta anlamlı olarak farklı olmasa da, tikagrelor grubunda mortalite yarılanmıştır. Stabil hastalarda, klopidoğrelle cerrahiden 5 gün önce ve prasugrelle cerrahiden 7 gün önce kesmek mantıklıdır. PLATO verisine göre, tikagrelor cerrahiden 3 ile 5 gün önce kesilebilir.

ADP reseptör antagonistlerinin KABG cerrahisi sonrası tekrar başlanıp başlanmamasına hiçbir özgün çalışmada değinilmemiştir ve bu ilaçlara yeniden başlamanın en uygun zamanı da belirsizdir. Ancak, PLATO çalışmasındaki birincil sonlanım noktaları ile mortalitedeki azalma ve KABG sonrası hastaların iskemik riskinin devam etmesi göz önünde bulundurularak, kanama riski ile ilişkili olarak durumun güvenli olduğu görüldüğü anda İATT'ye yeniden başlamak mantıklıdır.

Antitrombositer tedavinin cerrahi öncesi kesilmesinin yüksek risk taşıdığı (örn. stent implantasyonu sonrası ilk haftalar) çok yüksek riskli hastalarda, cerrahi öncesi GP IIb/IIIa reseptör blokleri tirofiban veya eptifibatit gibi kısa yarı ömürlü ve geri dönüşümlü antitrombositer ajanlara geçilmesi önerilmiştir,¹⁸² ancak sadece farmakokinetik veya farmakodinamik çalışmalara dayanan bu uygulamayı destekleyen klinik bir kanıt yoktur. Gelecekte, geri dönüşümlü i.v. ADP reseptör antagonisti kangrelorun kullanımı oral antitrombositer tedavisi kesilmiş hastalarda cerrahiye kadar trombosit inhibisyonunun sürdürülmesine olanak sağlayabilecektir.¹⁸³

3.5.6 Reperfüze olmamış hastalar

3.5.6.1 Antitrombotik kullanımı

Belirtilerin başlangıcından sonra 12 sa içinde başvuran ve reperfüzyon tedavisi yapılamayan veya 12 sa sonrası gelen hastalara mümkün olan en kısa zamanda aspirin, klopidogrel ve bir antitrombin ajan (UFH, enoksaparin veya fondaparinux) verilmelidir (bkz. bölüm 3.4.6).^{1,156,184} OASIS-6 çalışmasında, bu özellikleri taşıyan 1641 hastalık bir altgrupta fondaparinux UFH'ya üstün bulunmuştur ve bu endikasyonda seçilecek antitrombin olabilir.¹⁸⁵ Fondaparinux alan bir hastada PKG gerekli olursa, kateter trombozu riskini en aza indirmek için, işlem sırasında birincil PKG ile aynı dozlarda i.v. UFH uygulanmalıdır.¹⁸⁶ Önerilen dozlar Tablo 16'da verilmiştir. Oral ajanların hiçbiri bu özel hasta grubunda çalışmamıştır, ancak Tekrarlayan Olayları Önlemek için Kararsız Anginada Klopidogrel [Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE)] çalışmasında AKS hastalarında klopidogrel'in plaseboya üstünlüğü, revaskülarizasyon stratejisinden bağımsız olarak, tüm gruplarda tutarlıdır.¹⁸⁷ Tikagrelor erken invaziv olmayan strateji için randomize edilen AKS hastalarında klopidogrel'e üstündür ve aynı zamanda ilk hastane yatışında revaskülarize edilmemiş hastalarda da benzer bir eğilim gözlenmektedir.¹⁸⁸

3.5.6.2 İnvaziv değerlendirme ve revaskülarizasyon

Hastalar bazen sağlık kuruluşlarına başvurmakta gecikip reperfüzyon tedavisi almazlar ya da reperfüzyon tedavisi başarısız olur. Bu durumlarda dahi, geç koroner açıklığı sağlamanın olumsuz SoV yeniden şekillenmesini önleyerek, SoV işlevlerini iyileştirerek, elektriksel kararlılığı artırarak ve ilerideki olayları önlemek için, diğer koroner yataklara kollateral damar gelişimini tetikleyerek ('açık arter' hipotezi) yararlı etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür. Çeşitli çalışmalar bu hipotezi değerlendirmiş olup, bu çalışmalardan en büyüğü, indeks olay için hastaların %20'sinin fibrinolitik tedavi aldığı OAT çalışmasıdır (yukarıya bkz.).⁶² PKG, tek başına medikal tedavi ile karşılaştırıldığında ölüm, reenfarktüs veya kalp yetersizliğini azaltmamıştır. Dahası, dört yıllık takip süresince tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında PKG ile daha fazla reenfarktüs eğilimi mevcuttur. Bu alandaki tüm çalışmaların bir meta-analizinde benzer sonuçlar elde edilmiştir.⁶³ Bu çalışmalar, kararlı hastalarda miyokart enfarktüsü sonrası tıkalı bir damara geç PKG uygulamanın optimal tıbbi tedaviye ek yarar sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle, tamamlanmış miyokart enfarktüsü ile akut olaydan günler sonra ortaya çıkan hastalardan enfarktle ilişkili arteri tıkalı olanların, yalnızca tekrar eden angina veya belgelenmiş rezidüel iskemi ve non-invaziv görüntüleme yöntemlerinde geniş bir miyokart alanında canlılık saptananlar için revaskülarizasyon düşünülebilir.⁴

Özel hasta alt grupları

Çeşitli özel hasta alt grupları özellikle değerlendirme gerektirir (Tablo 17):

- Kadınlar hastaneye daha geç başvurmaya eğilimlidir ve erkeklerle göre daha sık atipik belirtiler gösterirler.¹⁹¹ Ancak miyokart enfarktüsü kadınlarda başlıca ölüm nedeni olduğu için, iskeminin olası belirtileri olan kadınlarda miyokart enfarktüsü açısından çok dikkatli olunması gerekir. Ek olarak, çeşitli gözlemsel çalışmalar, kadınların erkeklere göre daha az girişimsel tedavi ve aynı zaman-

Tablo 17 Özel hasta alt grupları

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Erkekler ve kadınlar benzer şekilde tedavi edilmelidir.	I	C	-
Kadınlar, diyabetikler ve atipik belirtileri olan yaşlı hastalarda miyokart enfarktüsü şüphesi yüksek oranda devam ettirilmelidir.	I	B	189
Yaşlılar ve böbrek yetersizliği olan hastalarda antitrombotikleri uygun dozlarda kullanmaya özel dikkat gösterilmelidir.	I	B	190

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

da daha az reperfüzyon tedavisi aldıklarını göstermiştir;¹⁹² ancak, bu durumdan sadece yaş farkı sorumlu tutulmamalıdır (yani kadınların erkeklerden daha geç yaşta miyokart enfarktüsü geçirmesi).^{193,194} Kadınlara, PKG gibi, etkin reperfüzyon tedavisi uygulandığında erkeklerle aynı ölüm riskine sahip olurlar.¹⁹⁵ Bu yüzden, kadınlara erkekler kadar etkin reperfüzyon tedavisi sağlamak önemlidir. Kadınlar genellikle daha düşük vücut ağırlığına sahiptir ve kanamaya daha eğilimlidir, bu nedenle antitrombotik tedaviler ve dozları, kanama riskine karşı dikkatli olarak ayarlanmalıdır.

- Yaşlı hastalar sıklıkla atipik veya hafif belirtilerle karşımıza çıkarlar ki, bu durum miyokart enfarktüsü (ME) tanısında gecikmeye veya tanı konamamasına yol açar.¹⁸⁹ Yaşlılar, kanama ve akut tedavilerin diğer komplikasyonları açısından özellikle risk altındadırlar, çünkü yaşla birlikte kanama riski artar, böbrek işlevleri azalma eğilimine girer ve ek hastalıkların prevalansı yükselir. Ek olarak, gözlemsel çalışmalarda antitrombotik tedavilerde sıklıkla doz aşılması gösterilmiştir.¹⁹⁰ Bu nedenle, atipik yakınmalarla başvuran yaşlı hastalarda miyokart enfarktüsü şüphesini yüksek tutmak ve antitrombotik tedavileri uygun dozlarda kullanmak için -özellikle böbrek işlevlerine göre-özel dikkat göstermek temeldir.

- Böbrek işlev bozukluğu AKS hastalarının yaklaşık %30-40'ında mevcuttur ve daha kötü bir prognoz ve artmış kanama riski ile ilişkilidir.¹⁹⁶ STYME hastalarında reperfüzyon kararı herhangi bir şekilde böbrek işlevleri değerlendirilmeden alınmalıdır, ancak glomerüler filtrasyon hızını başvuru sonrası mümkün olduğu kadar erken hesaplamak önemlidir. Kronik böbrek hastalığı olan AKS hastalarında antitrombotikler sıklıkla aşırı dozda kullanılmakta olup, bu durum kanama riskinin artmasına yol açmaktadır.¹⁹⁰ Tikagrelorun yararı böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda devam etmekte veya artmaktadır: PLATO çalışması GFR<60 ml/dk.¹⁹⁷ Bilinen veya tahmin edilen böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda, pek çok antitrombotik ajan kullanılmamalı veya uygun doz azaltılması yapılmalıdır (Tablo 18). Kontrast nedenli nefropati riskini en aza indirmek için, birincil PKG sırasında ve sonrasında uygun hidrasyonun sağlanması ve kontrast madde dozunu kısıtlama önemlidir.⁴

Tablo 18 Kronik böbrek hastalarında antitrombotik ilaçların başlangıç dozları (hesaplanan kreatinin klirensi <60 mL/dk.)

	Öneriler
Aspirin	Doz ayarlanmasına gerek yoktur.
Klopidogrel	Doz ayarlanmasına gerek yoktur.
Prasugrel	Doz ayarlanmasına gerek yoktur. Son dönem böbrek hastalığı/diyalizde kullanımına ilişkin hiçbir deneyim yoktur.
Tikagrelor	Doz ayarlanmasına gerek yoktur. Son dönem böbrek hastalığı/diyalizde kullanımına ilişkin hiçbir deneyim yoktur.
Enoksaparin	Bolus dozunu ayarlanmasına gerek yoktur. Tromboliz sonrasında, kreatinin klirensi <30 mL/dk. olan hastalara s.c. dozlar 24 saatte bir verilir.
Fraksiyonlanmamış heparin	Bolus dozunu ayarlanmasına gerek yoktur.
Fondaparinux	Doz ayarlanmasına gerek yoktur. Son dönem böbrek hastalığı/diyaliz hastalarında kullanımına ilişkin hiçbir deneyim yoktur.
Bivalirudin	• Orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalara (GFR 30-59 mL/dk.) ilk infüzyon düşük hızla (1.4 mg/kg/s) verilmelidir. Bolus dozunun değiştirilmemelidir. • Ağır böbrek yetersizliği (GFR <30 mL/dk.) olan ve diyalize bağımlı hastalarda bivalirudin kontrendikedir.
Absiksimab	Özel bir öneri yoktur. Kanama riskine dikkat edin.
Eptifibatit	• Orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda (GFR ≥30 - <50 mL/dk.), bir i.v. bolus (180 µg) ardından tedavi süresince sürekli infüzyon şeklinde 1.0 µg/kg/dk.'lık doz verilmelidir. • Ağır böbrek yetersizliği (GFR <30 mL/dk.) olan hastalarda eptifibatit kontrendikedir.
Tirofiban	Ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda (GFR <30 mL/dk.) infüzyon dozu %50 oranında azaltılmalıdır.

GFR: Glomerül filtrasyon hızı; i.v.: İntravenöz; s.c.: Subkutan.

• Diyabetik hastalarda ölüm ve komplikasyon riski daha yüksektir, ancak antitrombotik ajanların ve reperfüzyon tedavisinin seçimi diyabetik olmayanlarla aynıdır. Güçlü oral P2Y₁₂ inhibitörlerinin (prasugrel veya tikagrelor) klopidogrel karşısındaki yararları diyabeti olan hastalarda da tutarlıdır veya artar.^{198,199}

3.6 ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün akut fazında hipergliseminin yönetimi

AKS ile başvuran hastalarda başvuru sırasında hiperglisemi yaygın olup, mortalite ve hastane içi komplikasyonların güçlü bir öngördürücüsüdür. Bu yükselmiş glukoz konsantrasyonları hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Ancak, yüksek glukoz konsantrasyonu aynı zamanda tanı konmamış diyabet ya da bozulmuş glukoz intoleransı nedeniyle uzun zamandır bozuk olan glukoz metabolizmasının bir göstergesi olabilir.²⁰⁰ Bilinen diyabet olmayan STYME hastalarında, hi-

Tablo 19 ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsünde hipergliseminin tedavisi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Kan şekerinin ölçülmesi, her hastada başlangıç değerlendirmesinde gereklidir, diyabeti veya hiperglisemisi olduğu bilinen hastalarda tekrarlanmalıdır.	I	C	-
Hastaneden taburcu edilmeden önce, diyabetik hastalarda optimal ayaktan glukoz kontrolü ve ikincil korunma planlanmış olmalıdır.	I	C	-
Akut dönemde kan şekeri kontrolünün hedefleri hipoglisemiden [<5 mmol/L (<90 mg/dL)] kaçınılarak, glukoz konsantrasyonlarının ≤ 11.0 mmol/L (200 mg/dL) düzeyinde tutulmasını sağlamaktır. Bazı hastalarda, bu hedefe ulaşmak için, hipoglisemiden kaçınmaya özen göstererek, glukoz izlemi ile doz ayarlı bir insülin infüzyonu yapılması gerekebilir.	IIa	B	202, 204, 207
Diyabet öyküsü olmayan hiperglisemik hastalarda açlık glikozu ve HbA1c ölçülmesi, bazı olgularda ise hastaneden çıktıktan sonra oral glukoz tolerans testi yapılması düşünülmelidir.	IIa	B	208
Rutin glukoz-insülin-potasyum infüzyonu gerekli değildir.	III	A	118, 203

HbA1c: Hemogloblin A1c.

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

perglisemi ve yüksek hemogloblin A1c (HbA1c)'nin farklı mekanizmalar aracılığı ile kötü prognozla ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir. Hiperglisemi, daha geniş bir enfarkt alanıyla ilişkili olması nedeniyle kısa dönem prognozun göstergesi iken, HbA1c yüksekliği, daha yüksek bir başlangıç riski oluşturarak, uzun dönem sonuçlarla ilişkilidir.²⁰¹

Hipergliseminin insülin ile düzeltilmesi faydalı olabile de, STYME hastalarında metabolik girişimin etkisini değerlendiren klinik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir.²⁰² Özellikle, Diyabet, Akut Miyokart Enfarktüsünde İnsülin Glukoz İnfüzyonu [Diabetes, Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI)] çalışmasındaki i.v. insülin ile sıkı glukoz kontrolünün yararı sonraki DIGAMI-2 çalışmasında doğrulanamamıştır. İki büyük randomize çalışmanın birleşik analizinde glukoz-insülin-potasyum infüzyonu yararsız ve olasılıkla zararlı bulunmuştur.²⁰³ Ek olarak, kritik hastalarda, yoğun insülin tedavisi sırasında hipoglisemi ile ilişkili olaylar açısından yüksek bir risk söz konusudur.²⁰⁴ STYME hastalarında glukoz yönetimine ilişkin sorulara kesin bir yanıt bu-

lunmamaktadır, buna tedavi eşiği ve glukoz hedefleri de dâhildir. Dolayısıyla, STYME hastalarında 'sıkı, ama çok sıkı olmayan' glukoz kontrolü stratejisi uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Akut fazda, hiperglisemiyi tedavi etmek (örn. kan glukoz konsantrasyonu ≤ 11.0 mmol/L) ancak hipoglisemiyi mutlak önlemek mantıklıdır.^{205,206} Bu, bazı hastalarda glisemi takibi ile dozu ayarlanmış bir insülin infüzyonu gerektirebilir.

STYME hastalarında tanı konmamış diyabet ve bozulmuş glukoz metabolizması sıklığı nedeniyle, akut fazda hiperglisemi gelişen ve bilinen diyabeti olmayan tüm hastalarda açlık kan glukozu ve HbA1c ölçümü mantıklıdır (Tablo 19). Eğer sonuç müphemse, taburculuk sonrası oral glukoz tolerans testi gerekli olabilir. Bu, tercihen akut fazdan 4 gün sonra yapılmalıdır. Tüm akut miyokart enfarktüsü geçirenlerde uygulanması gereken ikincil korunma stratejilerinin (antitrombotik tedavi, agresif lipit kontrolü, kan basıncı kontrolü, yaşam tarzı değişiklikleri ve kardiyak rehabilitasyon) dışında, özgün olarak yüksek HbA1c ile ilişkili mortalite riskini azaltmaya yönelik en iyi tedavi stratejisinin ne olduğu halen belirsizdir. Oral ajanlarla daha yoğun, erken glisemik tedavinin kardiyovasküler koruma sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir ve ileri çalışmalar gerekir.²⁰⁷

4. Hastanede ve taburculukta yönetim

4.1 Koroner bakım ünitesi lojistiği ve izlem

4.1.1 Koroner bakım ünitesi

STYME hastaları, reperfüzyon tedavisini takiben bir kardiyak yoğun bakım veya koroner bakım ünitesine (Tablo 20), veya eşdeğer şekilde takip edilebilen bir üniteye alınmalıdır. Koroner bakım

ünitesi, yakın takip gerektiren kardiyovasküler hastalığı olan hastalara özgü bakım vermek için tasarlanmış bir yoğun bakım ünitesidir. Personel, AKS, aritmiler, kalp yetersizliği yönetimine, mekanik dolaşım desteği ve karmaşık invaziv ve invaziv olmayan hemodinamik takibe (arteriyel ve pulmoner arter basınçları), solunumsal takip (sürekli pozitif havayolu basıncı ve bifazik pozitif havayolu basıncı) ve desteğe, ve vücut soğutma tekniklerine tamamen hakim olmalıdır. Ünite, ciddi böbrek ve akciğer hastalığı olan kişilerle başa çıkabilmelidir. Koroner bakım ünitesinin arzu edilen örgütlenme, yapı ve kriterleri bir ESC durum raporunda tanımlanmıştır.²⁰⁹

4.1.2 İzlem

Tüm STYME hastalarında, belirtilerin başlamasından sonra en az 24 sa süreyle aritmiler ve ST-segment değişiklikleri açısından EKG izlemi yapılmalıdır. Aritmiler için izlem süresinin uzatılması, beklenen riske ve mevcut donanımına bağlıdır. Hasta koroner bakım ünitesinden ayrıldığında, izlem telemetri ile devam ettirilebilir.

4.1.3 Ayağa kaldırma

Ciddi SoV hasarı olan hastalarda başlangıçta, erken kalp yetersizliği ve aritmilerin saptanması için enfarkt genişliği ve ciddiyetinin ilk değerlendirmesi mümkün olmadan önce, yatak istirahati gereklidir. Komplike olmayan olgularda, genellikle hasta ilk gün yatakta oturabilir, komot kullanmasına, kendi kendine bakıma ve beslenmeye izin verilebilir. Ayağa kaldırmaya (özellikle radyal yolla girişim yapılan hastalarda) sıklıkla erken başlanabilir. Komplikasyon gelişen hastalar daha uzun süre yatakta tutulmalıdır ve fiziksel aktiviteleri belirtilerine ve miyokart hasarının genişliğine göre başlatılmalıdır.

4.1.4 Kalış süresi

Koroner bakım ünitesinde ve hastanede en uygun kalış süresi, hastanın tıbbi ve sosyal koşulları ile rahatsızlanmadan önceki sağlık durumu göz önünde bulundurularak bireysel düzeyde belirlenme-

Tablo 20 Hastanede kalışa ilişkin lojistik sorunlar

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
STYME hastalarının tedavisine katılan hastanelerin hepsinde, iskemi, ağır kalp yetersizliği, aritmiler ve sık görülen eşlik eden hastalıklar dahil olmak üzere, STYME hastaların bakımını her yönüyle karşılamak üzere donanımlı bir koroner bakım ünitesi bulunmalıdır.	I	C	-
Koroner bakım ünitesinde kalış süresi			
Komplike olmamış başarılı reperfüzyon tedavisi uygulanmış hastalar koroner bakım ünitesinde en az 24 sa tutulmalıdır. Sonrasında hastalar bir 24-48 sa daha takip edilebilecekleri için monitorize yatağa alınabilirler.	I	C	-
Hastanın PKG olanağı olmayan sevk eden hastaneye geri gönderilmesi			
Başarılı birincil PKG'den sonra, ritim bozukluğu gözlenmeyen, düşük riskli, seçilmiş hastaların erken (aynı gün) nakli düşünülebilir.	IIb	C	-
Hastaneden çıkış			
Erken rehabilitasyon ve yeterli izlem sağlanabilirse, düşük riskli, seçilmiş hastaların erken dönemde (yaklaşık 72 sa sonra) hastaneden taburcu olmaları mümkündür.	IIb	B	212, 215, 216

PKG: Perkütan koroner girişim; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

lidir. Yıllar içerisinde, özellikle başarılı birincil revaskülarizasyon sonrasında, miyokart enfarktüsü sonrası hastanede kalış süresi giderek azalmıştır; izleyen dönemde mortalitede bir artış olmaması, erken taburculuğun geç mortalite ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.^{210,211} Dahası, Miyokart Enfarktüsünde Birincil Anjiyoplasti [Primary Angioplasty in Myocardial Infarction II (PAMI-II)] çalışması, başarılı birincil PKG yapılan düşük riskli hastaların invaziv olmayan testler yapılmadan 3. günde güvenle taburcu edilebileceğini göstermiştir.²¹² Genel olarak, komplike olmayan düşük riskli birincil PKG yapılmış STYME hastalarının erken taburculuğu (72 sa içinde) hem uygun, hem de güvenlidir.²¹¹⁻²¹³ Bu düşük riskli hastaları belirlemek için, PAMI-II kriterleri ya da Zwolle birincil PKG indeksi gibi şemalar yardımcı olabilir.^{212,213} PAMI II kriterleri düşük riskli hastaları <70 yaş, ejeksiyon fraksiyonu >%45, bir veya iki damar hastalığı olan, başarılı PKG yapılmış ve devam eden aritmisi olmayan hastalar olarak tanımlamıştır. Bununla beraber, kısa bir hastane yatışı uygun hasta eğitimi ve ikincil korunma tedavilerinin doz titrasyonu için kısıtlı süre anlamına gelir. Dolayısıyla, bu hastalara taburculuk sonrası erken dönemde bir kardiyolog veya birinci basamak hekimine başvurusu ve hastanede ya da ayaktan muntazam bir rehabilitasyon programına katılması önerilmelidir.

Güncel uygulama başarılı birincil PKG sonrası yerel hastaneye erken transferi de içerebilir. Düşük riskli seçilmiş hastalarda asemptomatik, aritmisi olmayan, hemodinamik olarak stabil, vazoaaktif veya mekanik destek gerektirmeyen ve yeni bir revaskülarizasyon planlanmayan hastalar olarak tanımlanır yeterli izlem ve gözlem altında erken transfer (aynı gün) uygun ve güvenli görünmektedir.²¹⁴

4.2 Risk değerlendirmesi ve görüntüleme

4.2.1 Endikasyonlar ve zamanlama (Tablo 21)

Reperfüzyon tedavisi sonrası, reenfarktüs ve ölüm gibi yeni olaylar için yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesi ve bu olay-

ları önlemek için girişim uygulanması önemlidir. Olay riski zamanla azaldığı için, erken risk değerlendirmesi gereklidir. Enfarktüs büyüklüğünün ve istirahat SoV işlevinin, genellikle ekokardiyografiyle, değerlendirilmesi taburculuk öncesi gerçekleştirilmelidir. İleri tetkiklerin zamanlaması yerel olanaklara ve anjiyografi ve PKG'nin başarılı olarak gerçekleştirilmiş olup olmamasına bağlıdır. Birincil PKG'nin artan kullanımı ile birlikte, enfarktüsle ilişkili arterin tedavisi yapılarak lezyon kararlı hale getirildiği ve diğer arterlerde anlamlı lezyon varlığı ya da yokluğu değerlendirildiği için, taburculuk öncesi iskemi riskinin değerlendirilmesi daha az önemli hale gelmiştir. Reperfüzyon öncesi akut fazda tanımlanabilen ölçütlere dayalı olarak çeşitli risk skorları geliştirilmiştir.²¹⁷⁻²¹⁹ Akut fazdaki yüksek riskin klinik göstergeleri ileri yaş, yüksek kalp hızı, hipotansiyon, Killip sınıfı >I, anterior enfarktüs, önceki enfarktüs, başlangıçta yüksek serum kreatinin değeri ve kalp yetersizliği öyküsünü içerir. Malign aritmiler, ısrarcı göğüs ağrısı ve hafif eforla başlayan erken angina da kötü sonlanım ile ilişkilidir.

Akut fazda anjiyografi yapılmasına rağmen, indüklenabilir iskemi ile ilgili endişeler mevcuttur, taburculuk sonrası 4-6 hafta içinde ayaktan egzersiz testi veya stres görüntüleme testi (sintigrafi, ekokardiyografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanarak) uygundur (Tablo 9). Yüksek ulaşılabilirlik ve düşük maliyet nedeniyle egzersiz EKG yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, geçirilmiş miyokart enfarktüsü olan hastalarda, doğruluğu sınırlıdır. Stres görüntüleme testleri daha doğrudur ve iskeminin lokalizasyonuna olanak tanır. En geçerli testler perfüzyon sintigrafisi ve stres ekokardiyografidir. Miyokart enfarktüsü sonrası hastalarda, mevcut duvar hareket bozuklukları nedeniyle rezidü iskeminin tespiti zordur. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi koroner lezyonları tespit etmede hassas bir tetkiktir ancak anatomik bir test olarak tedavi kararı için temel olan iskemiye değerlendirmez. Eğer temel endişe aritmi ise, taburculuk öncesi ek elektrofizyolojik ça-

Tablo 21 Görüntüleme ve stres testi endikasyonlarının özeti

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Başvuru sırasında			
Akut dönemde, tanı kesin olmadığında acil ekokardiyografi yararlı olabilir. Ancak, kesin sonuç vermiyorsa veya yapılamıyorsa ve devam eden şüphe durumunda, acil anjiyografi düşünülmelidir.	I	C	-
Akut dönemden sonra			
Enfakt alanı ve istirahatte SoV işlevlerinin değerlendirilmesi için tüm hastalara ekokardiyografi yapılmalıdır.	I	B	220, 221
Ekokardiyografi uygun değilse, alternatif olarak MRG kullanılabilir.	IIB	C	-
Hastaneden çıkıştan önce ve sonra			
Çoklu damar hastalığı olan ya da diğer damarlara revaskülarizasyon düşünülen hastalarda, iskemi ve doku canlılığı değerlendirmesi için stres testi veya görüntülemesi (örn. stres miyokart perfüzyon sintigrafisi, stres ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografisi veya MRG) gereklidir.	I	A	4, 220, 222
STYME hastalarının rutin yönetiminde bilgisayarlı tomografik anjiyografinin hiçbir rolü yoktur.	III	C	-

Ekokardiyografi: Transtorasik ekokardiyografi veya gerektiğinde transözofageal ekokardiyografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; SoV: Sol ventrikül; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

ışma gerekebilir ve taburculuk sonrası SoV ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesinin tekrarlanması birincil korunma olarak implante edilebilen kardiyak defibrilatör (İKD) implantasyonu için adayların seçilmesi için önemli olabilir (aşağı bkz).

Tüm hastalarda ilk başvuru sırasında, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli (HDL) kolesterol, açlık trigliserit, plazma glukozu ve böbrek işlevlerini içeren metabolik risk göstergeleri ölçülmüş olmalıdır. LDL seviyeleri miyokart enfarktüsünün ilk günlerinde düşme eğiliminde olduğundan, başvuru sonrası en erken zamanda ölçülmelidir.

4.3 Miyokart canlılığının değerlendirilmesi

Akut miyokart enfarktüsü sonrası SoV işlev bozukluğu nekroza, enfarkt alanındaki canlı miyokartın sersemlemesine, canlı miyokartın hibernasyonuna veya bu üçünün kombinasyonuna bağlı olabilir. Basit sersemleme akut iskemik olay sonrası iskemi devam etmezse 2 hafta içinde iyileşir, ancak iskemi devam ederse tekrar eden sersemleme hibernasyona dönüşebilir ve işlevlerin iyileşmesi için revaskülarizasyon gerekir. Bu kavramlar, özellikle enfarktüs sonrası SoV işlevleri ileri derecede bozulmuş ve işlevleri iyileştirmek için revaskülarizasyon düşünülen (örn. başarılı fibrinolitik sonrası) hastalarda önemlidir.

PET, tek-foton emisyonlu BT ve dobutamin stres ekokardiyografi gibi çeşitli görüntüleme teknikleri, canlılığın ve miyokart revaskülarizasyonu sonrası klinik sonlanımın belirlenmesi açısından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Genel olarak, nükleer görüntüleme teknikleri yüksek duyarlılığa sahipken, kasılma rezervini değerlendiren teknikler daha az duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahiptir. MRG, miyokart skar dokusunun transmural yayılımını gösterme açısından yüksek tanısal doğruluğa sahiptir, ancak canlılığı belirleme ve duvar hareketlerindeki iyileşmeyi öngördürme bakımından diğer görüntüleme tekniklerine üstün değildir.²²³ Çeşitli görüntüleme tekniklerinin performansındaki fark azdır, ve genellikle deneyim ve ulaşılabilirlik hangi tekniğin kullanılacağını belirler. Güncel kanıtlar, PET görüntüleme ile ilgili iki randomize klinik çalışma dışında, çoğunlukla gözlemsel çalışmalara veya meta-analizlere dayalıdır.²²² Önemli miktarda işlevleri bozuk fakat canlı miyokarta sahip olan hastalar muhtemelen miyokardiyal revaskülarizasyondan yarar görecektir ve bölgesel ve global kasılma işlevlerinde, belirtilerinde, efor kapasitesinde ve uzun dönem prognozda iyileşme gösterebilirler.²²⁰

4.4 ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsünde uzun dönem tedaviler

Koroner kalp hastalığı kronik bir durumdur ve STYME geçirmiş hastalar yeni olaylar ve erken ölüm için yüksek risk altındadır. Aslında, uzun dönem kohortlarda, ölen STYME hastalarının çoğu ilk olaydan taburcu olduktan sonra kaybedilmektedir.¹⁴ Birkaç kanıta dayalı girişim prognozu iyileştirebilir. Bu büyük hasta grubunun uzun dönem yönetimi genel pratisyelerin sorumluluğunda olacaktır da, bu girişimlere eğer hastanede yatışı sırasında başlanırsa uygulanma şansları artacaktır. Ek olarak, yaşam tarzı değişiklikleri hastaya taburculuk öncesi açıklanmalı ve önerilmelidir. Ancak, hayat boyu devam etmiş alışkanlıklar kolay değişmez ve bu değişikliklerin uygulama ve takibi uzun zaman alır. Bu bağlamda, kardiyolog ve bi-

nci basamak hekimi arasında yakın işbirliği çok önemlidir. STYME hastalarının hastanede kalış süresinin kısalması ile STYME akut ve kronik tedavileri arasında ayırım kalmamıştır. Bu bölüm, hastaneden çıkarılmadan önce değerlendirilip uygulanması gereken yaşam tarzı değişikliklerini ve ilaç tedavilerini özetlemektedir (Tablo 22).

4.4.1 Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrolü

Temel hayat tarzı değişiklikleri sigaranın bırakılması, sıkı kan basıncı kontrolü, diyet ve kilo kontrolü önerileri ile fiziksel aktivitenin teşvikini içerir. Ayrıntılı önerilere ESC korunma kılavuzlarından ulaşılabilir.²²⁴ Bu büyük hasta grubunun uzun önem takibi birinci basamak hekiminin sorumluluğunda olacaktır da, bu girişimlere hastane yatışı sırasında başlanırsa daha fazla uygulanma şansları olacaktır. Ek olarak, yaşam tarzı değişikliklerinin faydaları ve önemi temel oyuncu olan hastaya açıklanmalı ve bu değişiklikler taburculuk öncesi tavsiye edilmelidir. Ancak, hayat boyu süren alışkanlıklar kolay değiştirilemez ve bu değişikliklerin uygulanması ve gerçekleşmesi uzun zaman alır. Bu açıdan, kardiyolog ile genel pratisyen, özel rehabilitasyon hemşiresi, eczacı, diyetisyen, fizyoterapist arasındaki yakın iş birliği büyük önem taşır.

4.4.1.1 Sigaranın bırakılması

Seçilmemiş sigara içen AKS hastalarında, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında bir STYME ile başvurma riski, sigaranın protrombotik etkilerini gösterir şekilde, iki kat yüksektir. Gözlemsel çalışmalar, sigarayı bırakan hastaların takip eden yıllarda sigaraya devam edenlere göre mortalitelerinin azaldığını göstermektedir. Sigaranın bırakılması muhtemelen tüm ikincil korunma ölçütlerinden en etkin olanıdır²²⁵ ve bu sona ulaşabilmek için çok daha fazla çaba sarfedilmelidir. STYME'nin akut fazında ve nekahat döneminde sigara içmeyen hastalar, sağlık uzmanları için sigarayı bırakmaya yardımcı olmak bakımından ideal hastalardır. Ancak, taburculuk sonrası sigaraya sıklıkla tekrar başlanır ve rehabilitasyon süresince destek ve tavsiye vermeye devam edilmesi gerekir. Nikotin replasmanı, bupropion ve antidepresanlar yararlı olabilir. Nikotin bantlarının AKS hastalarında güvenli olduğu gösterilmiştir.²²⁶ Randomize bir çalışmada hemşire yönetimli bir programın da etkinliği gösterilmiştir.²²⁷ Her hastane tarafından bir sigara bırakma programı benimsenmelidir.

4.4.1.2 Diyet ve kilo kontrolü

Korunma konusundaki güncel kılavuzlar şunları önermektedir:²²⁴ (i) geniş çeşitlilikte gıda tüketmek; (ii) kalori alımını obeziteyi önleyecek şekilde ayarlamak; (iii) meyve, sebze, tam tahıllı besinler ve ekmek, balık (özellikle yağlı çeşitlerini), yağsız et ve düşük yağlı süt ürünlerinin tüketimini artırmak; (iv) doymuş ve trans yağları sebze ve deniz kaynaklarından elde edilen tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlarla değiştirmek ve toplam yağları (üçte birinden azı doymuş olmalıdır) toplam kalori alımının <30'una indirmek ve (v) kan basıncı yüksekse tuz alımını azaltmak. Çoğu işlenmiş ve hazır gıda fazla miktarda tuz ve şüpheli kalitede yağ içermektedir. Antioksidan gıda desteklerinin, düşük glikemik indeksli diyetlerin ya da homosistein düşürücü tedavilerin STYME'de kullanımına ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

Obezite STYME hastalarında artan bir sorundur. Güncel ESC kılavuzları vücut kitle indeksinin (VKİ) <25 kg/m² olmasını optimal kabul etmekte ve VKİ 30 kg/m² ve daha fazla olduğunda ve

bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olduğunda kilo kaybı obezite ile ilişkili pek çok risk faktörünü düzelttiğinden, kilo verilmesini önerilmektedir. Ancak, kilo vermenin kendisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir.

4.4.1.3 Fiziksel aktivite

Egzersiz terapisi STYME'yi takiben rehabilitasyon amaçlı olarak uzun süredir kullanılmaktadır ve kararlı KAH hastalarında düzenli fiziksel egzersizin yararları iyi bilinmektedir. Egzersiz, hayatı tehdit edici hastalıkla ilişkili anksiyeteyi azaltabilir ve hastanın kendisine güvenini artırabilir. Dört mekanizmanın kardiyak olay oranının azalmasında önemli araçlar olduğu düşünülmektedir: (i) endotel işlevinin iyileşmesi; (ii) koroner lezyonların ilerlemesinin yavaşlatılması; (iii) trombojenik riskin azaltılması ve (iv) kollateral gelişiminin artması. Büyük bir meta-analizde, koroner rehabilitasyon programlarının bir parçası olarak egzersiz eğitiminin KAH hastalarında kardiyak mortalitede %26 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.²²⁸ Mortalite üzerindeki etkisi dışında, egzersiz rehabilitasyonunun başka yararlı etkilerinin olabileceği de kabul edilmektedir. Egzersiz kapasitesinde, kardiyorespiratuar zindelikte ve iyi-olma algısında, en azından etkin antrenman sürecinde, yaşlı hastalarda bile iyileşme bildirilmiştir. Haftada en az beş kez otuz dakika orta düzey yoğunlukta egzersiz önerilmektedir.²²⁴ Zirve egzersiz kapasitesinde her basamak artış, tüm nedenli mortalite riskinde %8-14 aralığında azalma ile ilişkilidir.²²⁹

4.4.1.4 Kan basıncı kontrolü

STYME'li hipertansif hastalarda, kan basıncı iyi kontrol edilmektedir. Pravastatin veya Atorvastatin Değerlendirmesi ve Enfeksiyon Tedavisi-Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 22 [PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)] çalışmasının verisi, akut koroner sendrom sonrası kan basıncı hedefinin sistolik <140 mmHg olması, fakat <110 mmHg olmaması gerektiğini düşündürmektedir.²³⁰ Yaşam tarzı değişikliklerine (tuz alımı azaltılması, fiziksel etkinlik artırılması ve kilo verme) ek olarak, STYME sonrası önerilen farmakoterapi (beta blokerler, ADE inhibitörleri veya ARBler) bu hedefe ulaşmak için genellikle yardımcı olur. Ek ilaç tedavisi gerekli olabilir.

4.4.1.5 Psikososyal faktör girişimleri

Stres yönetiminin bu koşullarda yararlı olduğuna dair kanıt bulunmaktadır: yakın zamanlı bir çalışmada, son 12 ay içinde akut miyokart enfarktüsü geçirmiş, PKG veya KABG gerçekleştirilmiş, 75 yaş veya altındaki 362 hasta geleneksel bakım alma veya geleneksel bakıma ek olarak stres yönetimi odaklı bilişsel davranışçı terapi programına randomize edilmiştir. Ortalama 94 ay izlem süresince, girişim grubunda %41 daha az oranda ölümcül ve ölümcül olmayan ilk tekrarlayan kardiyovasküler hastalık olayı (%45 daha az akut miyokart enfarktüsü tekrarı) gerçekleşmiş ve sonuçları etkileyen diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra referans gruba göre tüm nedenli ölümden istatistiksel olarak anlamlı olmayan %28 azalma görülmüştür. Aynı zamanda, grup oturumlarına katılma oranı ile sonuç oranı arasında güçlü bir doz-cevaplı etki bulunmaktadır.²³¹

4.4.1.6 Egzersiz temelli rehabilitasyon programı

Egzersiz temelli rehabilitasyon programının, risk faktörlerini,

egzersiz temelli kapasiteyi ve miyokart enfarktüsü sonrası sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmenin yanı sıra, tüm nedenli mortalite ve re-enfarktüs riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.^{232,233} Ancak bu faydalar modern STYME tedavisi çağı öncesinde tanımlanmıştır ve İngiltere'den güncel bir randomize çalışma bir rehabilitasyon programının klinik sonuçları ya da yaşam kalitesi üzerine yararını göstermede başarısız olmuştur.²³⁴ Bir diğer daha büyük randomize çalışmada, uzun dönemli çok faktörlü, eğitimsel ve davranışçı girişimlerin miyokart enfarktüsü sonrası uygulanabilir ve uzun bir periyotta sürdürülebilir olduğu ve bazı klinik sonuçları - özellikle enfarktüs tekrarı ve toplam kardiyovasküler riski- azalttığı kanıtlanmıştır.²³⁵ Rehabilitasyon programlarının ek bir faydası, STYME sonrası kanıta dayalı, temel tedavilerin uygun titrasyonunun sağlanmasına ve izlemine yardımcı olmasıdır. Günümüzde, komplike olmayan olgularda, rehabilitasyon sıklıkla ayaktan hasta bakımı ile merkez temelli kardiyak rehabilitasyona benzer etkinlikte gerçekleştirilebilmektedir.²³⁶

4.4.1.7 Faaliyetlerin yeniden başlatılması

Günlük faaliyetlerin yeniden başlatılmasının geciktirilmesi konusunda genellenebilecek öneriler mevcut değildir. Kararlar, bireysel düzeyde, sol ventrikül işlevleri, revaskülarizasyonun eksiksizliği ve ritim kontrolü temel alınarak verilmelidir. Uzamış hastalık izni genellikle olumsuz etki yapar ve taburculuk sonrası hafif - orta düzeyde fiziksel etkinlikler teşvik edilmelidir. Cinsel faaliyetler fiziksel yeterlilik sağlandığı takdirde yeniden başlatılabilir. Rezidü iskemi ya da sol ventrikül işlev bozukluğu mevcutsa uzun mesafe hava yolculuğundan 4-6 hafta kaçınılmalıdır.

4.4.2 Antitrombotik tedavi

4.4.2.2 Aspirin

İkincil korunmada gösterilmiş faydaları göz önüne alındığında,²³⁷ aspirin STYME olan tüm hastalarda süresiz olarak kullanılmalıdır. Aspirin dozu tartışmalıdır. Tedavinin ilk birkaç günü hakkında, büyük, randomize bir çalışma olan Tekrarlayan Olayları Azaltmak için Klopidogrel ve Aspirin Optimal Doz Kullanımı - İskemik Sendromlarda Stratejileri Değerlendirmek Üzere Yedinci Organizasyon [the Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events-Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes (CURRENT/OASIS 7)] çalışması, düşük dozlar (75-100 mg/gün) ile göreceli yüksek dozları (300-325 mg/gün) karşılaştırdığında zorlu klinik sonuçlarda bir fark göstermede başarısız olmuştur.¹¹⁵ Ancak, düşük dozlarla daha az gastrointestinal kanama görülmüştür. Uzun dönemde, genellikle düşük dozlar (70-100 mg) kullanılır. Trombosit agregasyon verisi, diyabetik hastalarda hızlı trombosit devinimine bağlı olarak, trombosit inhibisyonunu sağlamak için daha yüksek veya daha sık aspirin dozları gerekebileceğini düşündürse de^{238,239} böyle bir stratejinin klinik yararını destekleyen kanıt yoktur. Aspirine aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara desensitizasyon yapılabilir ve tedavi kesintisiz devam edebilir.²⁴⁰⁻²⁴² Aspirini gerçekten tolere edemeyen hastalar uzun dönemli ikincil korunma için aspirin yerine klopidogrel (75 mg/gün) alabilir.²⁴³

4.4.2.2 ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü sonrası ikili antitrombotik tedavinin süresi ve antitrombotik kombinasyon tedavileri Aspirin ve bir ADP reseptör blokerinin (klopidogrel, prasug-

rel veya tikagrelor) kombine edildiği İATT, STYME hastalarında birincil PKG yapılanlara (12 aya kadar), fibrinolitik yapılanlara (12 aya kadar, ulaşılabilir veriler yalnızca bir ay süreli İATT ile ilgili olmasına rağmen) ve reperfüzyon tedavisi almamış hastalara (en az 1 ay süreyle ve 12 aya kadar) önerilmektedir. ADP reseptör blokleri seçimi daha önce tartışılmıştır. Uzamış İATT'yi destekleyecek çalışma verisi bulunmamakla birlikte, stentleme sonrası 12 ay ve bir stent (ÇMS veya İSS) kullanılıp kullanılmamasından bağımsız olarak STYME'yi takiben 9-12 ay süreyle tedavi geleneksel olarak önceki kılavuzlarda görüş birliği ile önerilmektedir.^{1,4,244} Bazı çalışmalar, İSS yerleştirilmesi sonrası 6 veya 12 aydan öteye uzamış İATT'nin iskemik olayları ve stent trombozunu önlemede yararlı olmadığını desteklemektedir,²⁴⁵⁻²⁴⁷ ancak bu çalışmalar, bir havuzda toplansalar dahi, nispeten az sayıda STYME hastası içermektedir.

İkili Antitrombositer Tedavi [the Dual Antitrombositer Therapy (İATT)] çalışmasının²⁴⁸ da dahil olduğu çeşitli büyük çalışmalar stentlemeyi takiben daha uzun süreli ikili antitrombositer tedavinin klinik yararlılığını test etmektedir. Açıkça, AKS, özellikle STYME için stentleme sonrası uzamış İATT, stent trombozu, enfarktüs tekrarı ve kardiyovasküler mortalite riskini azaltır,²⁴⁹ ve tipinden bağımsız olarak AKS sonrası daha güçlü İATT daha fazla klinik yararlarla ilişkilidir.^{109,110,188} Devam eden çalışmaların sonuçları ile ilişkili olarak, ÇMS stent kullanılmış hastalarda en az bir ay ve İSS kullanılmıylarda en az altı ay olmak üzere 9-12 ay süreyle İATT önerilmektedir. Hastaları ve hekimlerini İATT'nin erken sonlandırılmasından kaçınmanın gerekliliği hakkında bilgilendirmek önemlidir.

STYME ve atriyal fibrilasyonu olan ve birincil PKG sonrası kalıcı pıhtıönlere gereksinimi olan hastalarda [Kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş (age), Diyabet, İnme (stroke, çift) (CHADS₂) ya da Kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 (çift), Diyabet, İnme (stroke, çift) - VASKüler hastalık, Yaş (age) 65-74 ve Cinsiyet (sex) kategorisi (kadın) (CHA₂DS₂-VASc) skoru ≥ 2 temel alınarak],^{250,251} atriyal fibrilasyon ile ilişkili tromboembolik komplikasyonları azaltmak ve stent trombozu riskini en aza indirmek için aspirin, bir ADP reseptör antagonisti ve bir oral pıhtıönlere ile birleşik 'üçlü tedavi' önerilmektedir.⁴ Ancak, bu kombinasyon, aynı zamanda artmış kanama komplikasyonları ile ilişkili olduğu için, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır.^{252,253} Bu tartışmalarla dolu, kanıtların olmadığı bir alandır ve birkaç uzlaşma birliği raporunun karar vermek için algoritmeler sunmuştur.²⁵³⁻²⁵⁵ Dahası, pıhtıönlere gerekliliği olan ve ayrıca stent gerektiren STYME hastalarında, İSS yerine ÇMS tercih edilmesi üçlü tedavi süresini kısaltacak ve böylece kanama riskini en aza indirecektir. Bu yararlar İSS'lerin restenozu önlemedeki yararları karşısında tartışılmalıdır.^{4,253}

Proton pompa inhibitörü (PPI) ile gastrik koruma, gastroenteral kanama öyküsü olan hastalarda düşünülmelidir ve ileri yaş, eş zamanlı pıhtıönlere kullanımı, steroid veya yüksek doz aspirin dahil olmak üzere, steroid olmayan antiinflatuar ilaç kullanımı ve Helikobakter pilori enfeksiyonu gibi kanama için çoklu risk faktörleri bulunan hastalar için de uygundur.²⁵⁶ PPI ile yeni güçlü P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri arasında farmakokinetik etkileşim yoktur ve bazı proton pompa inhibitörleri ile klopidogrel arasındaki farmakokinetik etkileşimin anlamlı klinik sonuçları olduğuna dair net kanıt bulunmamaktadır.²⁵⁷⁻²⁶¹ Her durumda, yüksek riskli bir hastada kanamanın önlenmesi veya en aza indirilmesinin yararları bu farma-

kokinetik etkileşimden doğan endişeler karşısında ağır basmaktadır.

Yakın zamanda açıklanan Akut Koroner Sendrom Hastalarında Kardiyovasküler Olayları Azaltmak için Standart Tedaviye Ek Olarak Anti-Xa Tedavisi - Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 51 [Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51 (ATLAS ACS 2 - TIMI 51)] çalışması, AKS'yi takiben aspirin ve klopidogrel bir faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban eklenmesini sınımlamıştır.²⁶² Bu çalışmada, düşük doz rivaroksaban (2.5 mg günde iki kez) kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü ve inme birleşik birincil son noktasında ve tüm nedenli ölümlerde azalma sağlamıştır. İlginç olarak, stent trombozu üçte bir oranda azalmıştır. Bu sonuçlar, KABG ile ilişkili olmayan majör kanamalarda ve intrakraniyal hemorajide üç kat artışla ilişkilidir. Önemli olarak, rivaroksabanın yüksek dozu (5 mg günde iki kez) benzer yararlarla ilişkili bulunmamış ve kanama riskinde majör bir artışla sonuçlanmıştır. ATLAS ACS 2-TIMI 51 çalışması daha fazla kanama ile ilişkili olabilecek prasugrel veya tikagrelor ile rivaroksaban kombinasyonunu sınımlamıştır. Bu çalışma, düşük kanama riski olan seçilmiş hastalarda STYME sonrası aspirin ve klopidogrel ek olarak 2,5 mg rivaroksabanın düşünülebileceğini önermektedir. Ancak, bir diğer faktör Xa antagonistin (apiksaban) faz III çalışması, akut iskemik ve güvenilirlik olaylarının önlenmesi için apiksaban [Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE-2)] çalışması,²⁶³ çok yüksek riskli AKS popülasyonunda tek veya İATT'ye yüksek doz apiksaban eklenmesi ile benzer faydalar göstermede başarısız olmuştur. Son olarak, dareksaban ve dabigatran AKS sonrası hastalarda faz II değişen doz çalışmaları denemiştir,^{264,265} her ikisinde de, bu durumda antitrombositer tedaviye pıhtıönlere tedavi eklenmesi ile majör kanamada doz bağımlı artış görülmüş, fakat ek etkinlik artışı işareti görülmemiştir. Sonuç olarak, STYME ikincil korunmasında İATT ile yeni pıhtıönlere kombinasyonunun rolü halen tartışmalıdır. Düşük doz rivaroksabanın aspirin ve klopidogrel ile birlikte kullanımı ile görülen ciddi mortalite yararı ilginç olmakla birlikte, kanıtın bu sınıf için bir bütün olarak yorumlanması güçtür.

4.4.3 Beta-blokerler

STYME sonrası beta-blokerler ile uzun dönem tedavinin yararı, çoğu veri modern reperfüzyon tedavisi ve farmakoterapi öncesi çalışmalardan elde edilse de, iyi tanımlanmıştır. Diğer taraftan, rutin erken i.v. uygulamanın rolü daha az kesinleştirilmiştir. Büyük COMMIT çalışmasında beta-blokerlerin oral uygulaması yararlı görünmektedir, ancak yüksek, erken i.v. dozaj erken zarar ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.²⁶⁶ Bu nedenle, hipotansiyon veya konjestif kalp yetersizliğinin klinik bulguları olan hastalarda beta-blokerlerin erken i.v. kullanımı kontrendikedir. Erken kullanım düşük riskli, hemodinamik olarak kararlı hastalarda orta düzeyde fayda ile ilişkili olabilir. Ancak, pek çok hastada, beta-blokere başlamak için hastanın stabil hale gelmesini beklemek ve i.v. uygulamadan ziyade oral uygulamak ihtiyatlı bir yaklaşım olacaktır. Birincil PKG uygulanan çağdaş çalışmalarda beta-blokerler araştırılmamıştır, ancak faydalarının bu durumlarda da geçerli olduğunu varsaymak mantıksız değildir.

4.4.4 Lipit düşürücü tedavi

İkincil korunmada statinlerin faydaları net bir biçimde tanımlan-

lanmıştır,²⁶⁷ ve özgün çalışmalar erken ve yoğun statin tedavisinin yararını göstermiştir.^{268,269} Statin ile daha fazla veya daha az yoğun LDL düşürmeyi karşılaştıran çalışmaların güncel meta-analizi, daha az yoğun rejimlerle karşılaştırıldığında daha yoğun statin tedavisinin kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, iskemik inme ve koroner revaskülarizasyon riskinde azalma sağladığına işaret etmiştir. LDL kolesterolde her 1.0 mmol/L azalmaya karşılık, riskteki progresif azalmalar statine karşılık kontrol grubu çalışmalarındaki oransal azalmalar ile benzerdir. Bu nedenle, akut miyokart enfarktüsü olan tüm hastalara kolesterol konsantrasyonundan bağımsız olarak statinler verilmelidir. Bu tedaviye, taburculuk sonrası hasta uyumunu arttıracığından, başvuru sonrası erken dönemde başlanmalıdır ve erken ve sürdürülebilir klinik fayda ile ilişkili olduğundan yüksek dozlarda verilmelidir.²⁷⁰ Tedavi hedefi ≤ 1.8 mmol/L (≤ 70 mg/dL) LDL-kolesterol konsantrasyonudur. Düşük yoğunlukta statin tedavisi kullanımı, statinlerin yan etki riski yüksek olan hastalarda (örn. yaşlılar, hepatik veya renal işlev bozukluğu olanlar, öncesinde statinlerin yan etkisi olanlar veya esansiyel konkomitan tedavi ile etkileşim olasılığı bulunanlar) düşünülmelidir.²⁷⁰ Lipitler AKS'dan 4-6 hafta sonra hedef değerlere ulaşıp ulaşamadığını tespit etmek ve güvenlik konuları ile ilgili olarak tekrar değerlendirilmelidir; buna bağlı olarak statin dozu tekrar düzenlenebilir. Yüksek doz atorvastatin ve simvastatin ile yapılan çalışmaların sonuçları ve yüksek doz simvastatin ilişkili riskler göz önüne alındığında,²⁷¹ ulaşılabilen en güçlü çalışma verisi (hastada yüksek doz statin öncesinde kötü tolere edilmediği sürece) günlük 80 mg doz atorvastatin desteklemektedir. Herhangi bir dozda statini toleransı edemediği bilinen hastalarda, ezetimib ile tedavi düşünülebilir.

n-3 poliansatüre yağ asitlerinin tüketimi, bir çalışmada miyokart enfarktüsünden sağ kalanlarda mortaliteyi azaltmış,²⁷² fakat modern kanıta dayalı korunma tedavilerinin kullanıldığı iki daha güncel çalışmada klinik sonuçları etkilemede başarısız olmuştur ve bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir.^{273,274}

4.4.5 Nitratlar

STYME'de nitratların rutin kullanımının herhangi bir değeri olduğu gösterilememiştir ve bu nedenle önerilmemektedir. İntravenöz nitratlar, akut dönemde hipertansiyonu veya kalp yetersizliği olan hastalarda, hipotansiyon, sağ ventrikül enfarktüsü veya son 48 saat içinde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü kullanımı olmaması koşuluyla, kullanılabilir. Akut ve stabil evrede, anginal belirtileri kontrol etmede nitratlar kıymetli ajanlar olarak kullanılmaya devam etmektedir.

4.4.6 Kalsiyum antagonistleri

STYME sürecinde erken dönemde kalsiyum antagonistlerinin kullanımını araştıran çalışmaların bir meta-analizinde zararlı olma yönünde bir eğilim gözlenmiştir.²⁷⁵ Akut fazda profilaktik amaçlarla kalsiyum antagonistlerinin kullanımı ile ilgili hiçbir durum yoktur. Kronik dönemde, verapamil enfarktüs tekrarını ve ölümlü önlemede faydalı olabilir.^{276,277} Bu nedenle, özellikle tıkaçıcı havayolu hastalığı gibi, beta-blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda, kalp yetersizliği yoksa, bozulmuş SoV işlevleri olan hastalarda dikkatli olmak kaydıyla, kalsiyum antagonistleri mantıklı bir seçenektir. Diğer taraftan, STYME sonrası dihidropiridinlerin

rutin kullanımı yarar sağlamamıştır ve yalnızca hipertansiyon ya da angina gibi belli endikasyonlarda reçete edilmelidir.²⁷⁸

4.4.7 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin azalması ejeksiyon fraksiyonu (≤ 40) olan veya erken dönemde kalp yetersizliği gelişen hastalarda kullanılması gerektiği kesin olarak kanıtlanmıştır. STYME'de erken ADE inhibisyonu çalışmalarının sistematik bir gözden geçirmesi, bu tedavinin güvenli, iyi tolere edilebilir olduğuna ve 30 günlük mortalitede küçük fakat anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir; yararlı etkinlerin çoğu ilk haftada gözlenmektedir.²⁷⁹ ADE inhibitörlerini tüm hastalara mı, yoksa yalnızca yüksek riskli hastalara mı vermek gerektiği konusundaki düşünceler farklılık göstermektedir. ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) verilmelidir.²⁸⁰ Aterosklerozu olan tüm hastalarda ADE inhibitörlerinin kullanımı düşünülmelidir, fakat, nispeten hafif düzeyde yarar sağladıkları göz önüne alındığında normotansif, kalp yetersizliği olmayan veya SoV sistolik işlev bozukluğu ya da diyabeti olmayan hastalarda STYME sonrası uzun dönem kullanılmaları elzem olarak düşünülmemelidir. İki çalışma, STYME'de ADE inhibitörlerine alternatif olarak ARBleri değerlendirmiştir: Miyokart Enfarktüsünde Anjiyotensin II Antagonisti Losartan ile Optimal Tedavi [the Optimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)] çalışmasında, losartan (50 mg) kaptopril (50 mg günde üç kez) ile karşılaştırıldığında üstünlük sağlamada olduğu kadar, aşağı olmadığını göstermede de başarısız olmuştur.²⁸⁰ Bunun tersine, Akut Miyokart Enfarktüsünde Valsartan çalışması [the VALsartan In Acute myocardial infarction Trial] tek başına valsartan (160 mg günde iki kez), tam doz kaptopril (50 mg günde üç kez) veya her ikisi (80 mg günde iki kez ve 50 mg günde üç kez) karşılaştırmıştır.²⁸¹ Mortalite her üç grupta benzer, fakat ilaç bırakma oranı kaptopril alan grupta daha sık bulunmuştur. Bu nedenle valsartan, çalışmada kullanılan dozlarda, kalp yetersizliği klinik bulguları gözlenen ve/veya ejeksiyon fraksiyonu ≤ 40 olan hastalarda, özellikle ADE inhibitörlerini tolere edemeyenlerde, ADE inhibitörlerine bir alternatif sunmaktadır.

4.4.8 Aldosteron antagonistleri

Eplerenon AME Sonrası Kalp Yetersizliği Etkinlik ve Sağ Kalım çalışmasında [The Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)] STYME sonrası SoV işlev bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu ≤ 40) ve kalp yetersizliği veya diyabet olan 6642 hasta, seçici aldosteron blokeri olan eplerenon veya plaseboya randomize edilmiştir.²⁸² Ortalama 16 aylık izlem sonrasında, toplam mortalitede %15 oranında bir göreceli azalma ve ölüm ile kardiyovasküler olaylar nedeniyle hospitalizasyondan oluşan birleşik sonlanım noktasında %13 azalma sağlanmıştır. Ciddi hiperkalemi eplerenon alan grupta daha siktir. Sonuçlar STYME sonrası ejeksiyon fraksiyonu ≤ 40 ve kalp yetersizliği ya da diyabet olan hastalarda kreatinin konsantrasyonunun erkeklerde < 221 mmol/L (2,5 mg/dL) ve kadınlarda < 177 mmol/L (2,0 mg/dL) ve potasyum $< 5,0$ mEq/L olması şartıyla aldosteron blokajının düşünülebileceğini desteklemektedir. Serum potasyumunun rutin izlemi gerekmektedir.

Tablo 22 ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün akut, subakut ve kronik döneminde rutin tedaviler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Aktif sigara içicisi STYME hastaları danışmanlık hizmeti almalı ve bir sigara bırakırma programına sevk edilmelidir.	I	B	225
STYME hastalarının tedavisine katılan her hastanenin bir sigarayı bırakırma protokolü olmalıdır.	I	C	-
Egzersiz temelli rehabilitasyon önerilir.	I	B	232, 233
STYME sonra düşük dozda aspirinle (75-100 mg) antitrombositler tedavi süresiz olarak gereklidir.	I	A	237
Aspirini tolere edemeyen hastalarda, aspirine alternatif olarak klopidogrel gereklidir.	I	B	243
PKG ile tedavi edilmiş hastalarda (aspirin-klopidogrel'den ziyade) aspirin-prasugrel veya aspirin-tikagrelor kombinasyonu ile İATT önerilir.	I	A	109, 110
STYME sonrası aspirin ve bir oral ADP reseptör antagonisti ile İATT 12 aya kadar sürdürülmelidir; kesin İATT kullanımı gereken en kısa süreler:	I	C	245, 247, 283
• ÇMS takılanlar için 1 ay	I	C	
• İSS takılanlar için 6 aydır.	IIb	B	
Sol ventrikül trombüsü olan hastalara en az 3 ay süreyle pıhtıöner tedavi uygulanmalıdır.	IIa	B	344-346
Kesin olarak oral pıhtıöner tedavi endikasyonu olan hastalarda (örn. CHA ₂ DS ₂ -VASc Skoru ≥2 olan atriyal fibrilasyon veya mekanik kapak protezi hastaları) antitrombositler tedaviye ek olarak oral pıhtıöner tedavi uygulanmalıdır.	I	C	-
İATT ve pıhtıöner tedavi şeklinde üçlü antitrombotik tedavi gereken hastalarda (örn. stent yerleştirilen ve pıhtıöner tedavi için zorunlu endikasyonu olan hastalar) kanama riskini azaltmak için ikili antitrombositler tedavinin süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.	I	C	-
Aspirin ve klopidogrel kullanan, kanama riski düşük seçilmiş hastalarda düşük doz rivaroksaban (günde iki kez 2.5 mg) düşünülebilir.	IIb	B	262
Stent takılmamış STYME hastalarında 1 yıla kadar İATT kullanılmalıdır.	IIa	C	-
Kanama riski yüksek hastalarda İATT sırasında bir proton pompa inhibitörüyle midenin korunması düşünülmelidir.	IIa	C	256
Kontrendikasyonları olmayan tüm STYME hastalarında hastanede yatarken beta-blokerlerle oral tedavi düşünülmeli ve bu tedaviye daha sonra da devam edilmelidir.	IIa	B	1, 266
Kalp yetersizliği veya SoV işlev bozukluğu olan hastalarda beta-blokerlerle oral tedavi gereklidir.	I	A	284-288
Hipotansiyon veya kalp yetersizliği olan hastalarda intravenöz beta-blokerlerden kaçınılmalıdır.	III	B	266
Intravenöz beta-bloker kullanımı, kontrendikasyonları ve kalp yetersizliği belirtileri olmayan, hipertansif ve taşikardik hastalarda başvuru anında düşünülmelidir.	IIa	B	266
Açlık lipit profili, tüm STYME hastalarında, hastanın başvurusundan sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde değerlendirilmelidir.	I	C	-
Tüm STYME hastalarında, kontrendikasyon veya entolerans öyküsü yoksa başlangıçta kolesterol düzeyleri ne olursa olsun, hastaneye kabuldten hemen sonra erken dönemde yüksek dozda statinlere başlanması ve devam edilmesi önerilir.	I	A	267
Hedeflenen değere [≤1,8 mmol/L (70 mg/dL)] ulaşıldığından emin olmak için, 4-6 hafta sonra LDL-kolesterolün yeniden değerlendirilmesi düşünülmelidir.	IIa	C	270
Verapamil, beta-blokerlerin mutlak kontrendike olduğu ve kalp yetersizliği bulunmayan hastalarda ikincil koruma için düşünülebilir.	IIb	B	276
ADE inhibitörleri, kalp yetersizliği, SoV sistolik işlev bozukluğu, diyabet veya bir anterior enfarkt kanıtı olan hastalarda (STYME'nin ilk 24 saati içinde başlamak üzere) gereklidir.	I	A	279
Bir ARB, tercihen valsartan, kalp yetersizliği veya SoV sistolik işlev bozukluğu olan, özellikle ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda ADE inhibitörlerinin bir alternatiftir.	I	B	280, 281
ADE inhibitörleri, kontrendikasyon yoksa tüm hastalarda düşünülmelidir.	IIa	A	289, 290
Aldosteron antagonistleri (örn. epleronon), böbrek yetersizliği veya hiperkalemi olmayan, ejeksiyon fraksiyonu ≤%40, kalp yetersizliği veya diyabeti olan hastalarda gereklidir.	I	B	282

ADE: Anjiyotensini dönüştürücü enzim; AKS: Akut koroner sendrom; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri; ÇMS: Çıplak metal stent; İATT: İkili antitrombositler tedavi; İSS: İlaç salınımlı stent; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; SoV: Sol ventrikül; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

4.4.9 Magnezyum, glukoz-insülin-potasyum, lidokain

STYME hastalarında magnezyum, glukoz-insülin-potasyum veya lidokainin rutin uygulamasının yararı yoktur.

5. ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü sonrası gelişen komplikasyonlar

5.1 Hemodinamik bozukluklar

5.1.1 Kalp yetersizliği

STYME sonrası akut ve subakut dönemde sıklıkla miyokart işlev bozukluğu gelişir. Enfarktla ilişkili arterin erken revaskülarizasyonu ya da tromboliz sonrasında ventriküler işlevde genellikle hızlı bir iyileşme gözlenir. Bununla birlikte, STYME sonrasında özellikle anterior duvarla ilişkili transmural hasar ve/veya mikrovasküler obstrüksiyon gelişirse, patolojik yeniden biçimlenmenin ve klinik kalp yetersizliği belirti ve bulgularının eşlik ettiği pompa yetersizliği akut dönemi komplike hale getirebilir ve kronik kalp yetersizliği ile sonuçlanabilir. Kalp yetersizliği, aynı zamanda sürekli aritmilerin ve STYME'nin mekanik komplikasyonlarının sonucu olabilir.

STYME'nin akut ve subakut dönemdeki klinik kalp yetersizliğinin tanısı, nefes darlığı gibi tipik belirtiler, sinus taşikardisi, üçüncü kalp sesi ya da pulmoner raller gibi bulgular ve SoV dilatasyonu ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu gibi kardiyak işlev bozukluğunun objektif kanıtlarına dayanır. Natriüretik peptidler [B-Tip natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP], miyokardiyal duvar stresinde artışa yanıt olarak yükselirler ve kronik kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde faydalı biyobelirteçler oldukları gösterilmiştir. Tanı, evreleme, hastaneye yatış/çıkış kararlarının verilmesinde ve olumsuz klinik olay gelişim riski olan hastaların belirlenmesinde rolleri olduğu kanıtlanmıştır. Normal değerlerin güçlü negatif öngördürücü değeri vardır. Bu peptidlerin yarılanma ömrü göreceli olarak uzun olduğu ve ME sonrası sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerinde ani ve hızlı değişiklikler olduğu için, ME sonrası akut kalp yetersizliğinde önemleri olup olmadığı daha az bilinmektedir. Önemli olarak, sol ventrikül hipertrofisi, taşikardi, iskemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, obezite ve tedavi gibi durumlar bu peptidlerin seviyelerini etkileyebilir. ME sonrası kalp yetersizliği belirti ve bulguları olan hastalarda kesin sınır değerler yoktur ve bu peptidlerin düzeyleri hastaların klinik durumu ile bağlantılı olarak değerlendirilmelidir.²⁸¹

SoV işlev bozukluğu STYME sonrası mortalitenin tek en güçlü belirleyicisidir. Akut dönemde SoV işlev bozukluğundan sorumlu mekanizmalar, miyokart kaybı ve enfarkt nedeniyle oluşan yeniden biçimlenme, iskemik işlev bozukluğu (sersemleme), atriyal ve ventriküler aritmiler ve (önceden mevcut olan ya da yeni gelişen) kapak işlev bozukluğudur. Sıklıkla hem sistolik hem de diyastolik işlev bozukluğu varlığına yönelik kanıtlar mevcuttur. Enfeksiyon, akciğer hastalığı, böbrek işlev bozukluğu, diyabet ya da anemi gibi eşlik eden hastalıklar sıklıkla klinik tabloya katkıda bulunurlar. Miyokart enfarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliği derecesi Killip sınıflamasına göre kategorize edilebilir: Sınıf I, ral ya da üçüncü kalp sesi yok; Sınıf II, akciğer alanlarının <50'sinde rallerle bir-

likte pulmoner konjesyon, sinus taşikardisi veya üçüncü kalp sesi; Sınıf III, akciğer alanlarının %50'den fazlasında rallerle birlikte pulmoner ödem; Sınıf 4, kardiyojenik şok.

Hemodinamik değerlendirme, kapsamlı bir fizik muayenenin yanı sıra, kalp ritminin devamlı EKG telemetri ile izlemi, oksijen satürasyonu, kan basıncı ve saatlik idrar çıkışı izlemine dayanmalıdır. Kalp yetersizliğinden şüphelenen hastalar erken transtorasik ekokardiyografi/Doppler ile değerlendirilmelidir. Ekokardiyografi en önemli tanı aracıdır ve SoV işlevi, kapak işlevleri, miyokart hasarının miktarını değerlendirmek ve mekanik komplikasyonları saptamak için uygulanmalıdır. Doppler değerlendirme ile akım, gradiyentler, diyastolik işlev ve dolum basınçları değerlendirilir. Göğüs radyogramı sayesinde akciğer konjesyonunun boyutu değerlendirilebilir ve akciğer enfeksiyonu, kronik akciğer hastalığı ve plevral efüzyon gibi diğer önemli hastalıklar tespit edilebilir.

Hemodinamik bozulma ile birlikte hastanın klinik durumunda beklenmedik kötüleşme olması halinde, özellikle ilerleyici SoV işlev bozukluğu ya da mekanik komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla tekrar ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır.

Geleneksel önlemlere yeterli yanıt olmayan seçilmiş hastalar -ve devam eden iskemisi, ısrarcı ST yükselmesi ya da yeni gelişen SoDB olanlar- ek revaskülarizasyon gereksinimi yönünden değerlendirilmelidir.

Akut dönemde geniş miyokart hasarı olan hastalarda kronik kalp yetersizliği belirti ve bulguları gelişebilir. Bu tanı kronik kalp yetersizliği tedavi kılavuzlarına göre tedavi edilmesini gerektirir.²⁸⁴ Semptomatik kronik kalp yetersizliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu ya da QRS genişlemesi ile kanıtlanmış elektriksel disenkronisi olan seçilmiş hastalarda, kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ya da implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (İKD) yerleştirilmesi için gereken kriterler karşılanabilir. Bu kriterler, cihaz tedavisiyle ilgili yakın zamanda yayımlanan bir kılavuzda sunulmuştur.²⁹¹

5.1.1.1 Hipotansiyon

Hipotansiyon, sistolik kan basıncının devamlı olarak <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır. Kalp yetersizliğine bağlı olabileceği gibi, düzeltilebilen hipovolemi, ritm bozukluğu ya da mekanik komplikasyonlara bağlı da olabilir. Uzun sürmesi durumunda, böbrek işlev bozukluğu, akut tübüler nekroz ve idrar çıkışında azalmaya neden olabilir.

5.1.1.2 Pulmoner konjesyon

Pulmoner konjesyon nefes darlığı, akciğer bazalinde raller, arteryel oksijen saturasyonunda azalma, göğüs radyogramında konjesyon ve diüretik ya da vazodilatatör tedaviye klinik yanıtla karakterizedir.

5.1.1.3 Düşük debi durumları

Düşük debi durumları kötü periferik perfüzyon, hipotansiyon, böbrek işlev bozukluğu ve idrar çıkışında azalma gibi bulguların bir arada görüldüğü durumlardır. Ekokardiyografide kötü sol ventrikül işlevleri, mekanik bir komplikasyon ya da sağ ventrikül enfarktüsü görülebilir.

5.1.1.4 Kardiyojenik şok

Kardiyojenik şok tüm STYME olgularının %6-10'unda görülür

ve hastane içi %50'ye yaklaşan mortalite oranı ile önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.²⁹² Şok sıklıkla akut miyokart enfarktüsü sonrası erken dönemde gelişir, ancak tipik olarak hastaneye başvuru sırasında teşhis edilmez.²⁹² Kardiyojenik Şok İçin Tıkalı Koronerleri Acil Revaskülarize Etmeli Miyiz [Should we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock (SHOCK)] çalışmasının kayıtlarında,²⁹³ hastanede yatış esnasında şok gelişen hastalarda, olay %50 hastada ilk 6 saat içinde, %75 hastada ise 24 saat içinde gerçekleşmiştir. Kardiyojenik şokun varlığı ve ciddiyetini belirten geniş bir klinik ve hemodinamik bulgular yelpazesi vardır ve bu bulgular doğrudan kısa dönem sonuçlarla ilişkilidir.²⁹⁴⁻²⁹⁶ Hastalar tipik olarak hipotansiyon, düşük debi bulguları (istirahat taşikardisi, bilinç bozukluğu, oligüri, soğuk ekstremiteler) ve pulmoner konjesyon ile başvururlar. Kardiyojenik şok için hemodinamik kriterler kardiyak indeksin $<2.2 \text{ L/dk/m}^2$ ve pulmoner tıkalı basıncının $>18 \text{ mmHg}$ olmasıdır. Ek olarak saatlik idrar çıkışı 20 ml'den azdır. Sistolik kan basıncını 90 mmHg'nin üzerinde tutmak için inotrop tedavi ya da İABP gerekiyorsa, yine şok durumu olduğu düşünülür. Şok genellikle yaygın SoV hasarıyla ilişkilidir, fakat sağ ventrikül enfarktüsünde de görülebilir. Hem kısa, hem de uzun dönem mortalite başlangıçtaki SoV işlevi ve mitral yetersizliği ciddiyeti ile ilişkili görünmektedir.²⁹⁵ Ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğunun varlığı da, özellikle sağ ve sol ventrikül işlev bozukluğu birlikte olduğunda, kötü prognozun önemli bir göstergesidir.²⁹⁶ Başlangıçtaki ve izlem sırasındaki atım hacmi indeksi ve izlemedeki atım işi indeksi, kardiyojenik şoktaki hastalarda 30 günlük mortalitenin en güçlü hemodinamik göstergeleri olarak görünmektedir ve geleneksel hemodinamik değişkenlerden daha kullanışlıdır.²⁹⁷ Bu yüzden, kardiyojenik şokun değerlendirilmesi ve yönetiminde mutlaka pulmoner kateter aracılığıyla SoV dolum basınçlarının ve kalp debisinin girişimsel olarak ölçülmesi gerekmez; fakat SoV ejeksiyon fraksiyonu ve ilişkili mekanik komplikasyonlar iki boyutlu Doppler ekokardiyografi ile acil olarak değerlendirilmelidir.²⁹⁵⁻²⁹⁸

Akut miyokart enfarktüsü sonrası gelişen kardiyojenik şokun tedavisi, medikal tedavi ya da mekanik dolaşım desteği ile sağlanan hemodinamik stabilite ve PKG veya KABG ile yapılan acil revaskülarizasyonu kapsamaktadır. STYME sonrası gelişen kardiyojenik şokun ilaç tedavisi antitrombotikler, sıvılar, vazopresörler ve inotropilerden oluşur. Antitrombotikler STYME hastalarında rutin olarak kullanıldığı şekilde verilmelidir, ancak klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor anjiyografiye kadar ertelenmelidir, çünkü acil KABG gerekebilir. Sıvı uygulaması sıklıkla patofizyoloji temel alınarak kullanılmaktadır, ancak randomize çalışmalarda analiz edilmemiştir. Yine de, diğer şok tiplerinde erken sıvı desteği sağkalımı artırmaktadır. Benzer şekilde, vazopresörler ve inotropiler olumlu hemodinamik etkilerinden dolayı kullanılmaktaysa da, fakat hiçbir belirlenmede tutarlı bir iyileşme sağlamamış ve çoğu sağkalımda, olasılıkla zararlı hücrel etkileriyle ilişkili olarak, azalmaya neden olmuştur.²⁹⁹ Yakın zamanlı randomize bir çalışma, şoktaki 1679 hastada (280'i kardiyojenik şok) norepinefrin ve dopamini karşılaştırmıştır. Dopamin, kardiyojenik şok alt grubunda daha yüksek bir mortaliteyle ve tümkohortta ise daha fazla advers olaylarla -çoğunlukla aritmik olaylar- ilişkili bulunmuştur.³⁰⁰ Bu nedenle, kan basıncı düşük olduğunda norepinefrin ilk seçilecek ilaç olmalıdır. Mümkün olan en düşük dozda kullanılmalı ve

sistolik kan basıncı 80 mmHg üzerine çıkana kadar titre edilmelidir. Devamında beta-2-adrenerjik etkisinden dolayı dobutamin eş zamanlı olarak kontraktiletiyi artırmak için verilebilir.

5.1.2 ST-segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliğinin tedavisi (Tablo 23)

Genel önlemler şunlardır: önceki medikal tedavi öyküsünü de kapsayan ayrıntılı bir öykü alma, fizik muayene ve hastanın hemodinamik durumunun değerlendirilmesi. Atriyal ve ventriküler aritmileri, kapak işlev bozukluklarını, enfarkt sonrası iskemiyi ve hipertansiyonu tespit ve tedavi etmek zorunludur. Enfeksiyon, akciğer hastalığı, böbrek işlev bozukluğu, diyabet, anemi ya da diğer laboratuvar anormallikleri gibi eşlik eden hastalıklar sıklıkla klinik tabloya katkıda bulunurlar. Kalp yetersizliği olan hastalar, genellikle oksijen tedavisine ve oksimetre ile oksijen saturasyonu takibine (hedef değer >95 , kronik obstrüktif akciğer hastalığında $\%90$) ve periyodik kan gazı değerlendirilmesine ihtiyaç duyarlar. Hiperkapniyi önlemek için, ciddi obstrüktif havayolu hastalığı olan hastalara dikkat edilmelidir. Hipotansif hastalarda, sıvı fazlalığı ya da konjesyon bulguları yoksa, sıvı yüklemesi denenmelidir. Çoğu hasta diüretik tedaviye ihtiyaç duyar ve dispnenin düzelmesi tanıtıcı destekler.

Hafif kalp yetersizliğinde (Killip sınıf II), i.v. kıvrım diüretikleri ve/veya nitratlar ön yükü azaltmada ve konjesyon ve dispneyi düzeltmede genellikle etkilidir. Hipertansiyon varsa, daha fazla dekompanasyonu önlemek için hemen tedavi edilmelidir. ADE inhibitörleri/ARBler ve aldosteron antagonistleri dispneyi azaltır, yeniden biçimlenme sürecini yavaşlatır, sağkalımı iyileştirir ve hipotansiyon, hipovolemi ve böbrek işlev bozukluğu yokluğunda erken dönemde başlanabilir.

Akciğer ödeminin eşlik ettiği orta dereceli kalp yetersizliğinde (Killip sınıf III), i.v. morfin dispneyi azaltır ve anksiyeteyi giderir. İnteravenöz kıvrım diüretikleri ve/veya i.v. vazodilatatörler hipotansiyonu olmayan (kan basıncı $>90 \text{ mmHg}$) hastalarda dispne tedavisi için gereklidir. Cihazı tolere edebilen hastalarda, devamlı pozitif havayolu basınç tedavisi ile yapılan non-invaziv ventilasyon, akciğer ödemi tedavisinde etkilidir. Yeterli oksijenizasyon sağlanamayan ya da solunum çabası yorgunluğuna bağlı hiperkapni olan hastalarda endotrakeal entübasyon ve ventilasyon desteği gerekebilir. İnotropik ya da vazopresör ilaç seçimi sistolik arteriyel kan basıncına göre belirlenmelidir. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları, organ perfüzyonu bozukluğu olan hipotansif hastalarda (SKB $<90 \text{ mmHg}$) dopamin (inotropik/vazopresör) düşünülmelidir. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları olan, kan basıncı yeterli (SKB $>90 \text{ mmHg}$) hastalarda dobutamin (inotropik) ya da levosimendan (inotropik/vazodilatatör) tercih edilebilir. Hipotansif, kardiyojenik şok bulguları olan ya da septisemili hastalarda noradrenalin (vazopresör) tercih edilebilir. Levosimendanın inotropik etkisi beta-adrenerjik uyarıdan bağımsızdır ve kronik beta-bloker tedavisi altında olan hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Sistolik kan basıncı $<100 \text{ mmHg}$ olduğunda, bolus yapmadan tedaviye başlanması önerilir.²⁸⁴ Özellikler hiponatremisi olan hastalarda, diüretiklere dirençli sıvı yüklenmesini azaltmak için ultrafiltrasyon faydalı olabilir.

Ciddi kalp yetersizliği olan kardiyojenik şoktaki hastalarda (Killip Sınıf IV), hipovolemi, ilaca bağlı gelişen hipotansiyon, aritmiler, tamponat, mekanik komplikasyonlar ya da sağ ventrikül enfarktüsü

Tablo 23 Kalp yetersizliği ve sol ventrikül işlev bozukluğunun tedavisi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hafif derecede kalp yetersizliğinin tedavisi (Killip sınıf II)			
Oksijen, oksijen saturasyonunu %95'in üzerinde tutmak için gereklidir.	I	C	-
Kıvrım diüretikleri, örneğin i.v. furosemid 20-40 mg önerilir ve gerektiğinde 1-4 sa aralıklarla tekrarlanır.	I	C	-
İ.V. nitratlar ya da sodyum nitroprusit, sistolik kan basıncı yüksek olan hastalarda düşünülmelidir.	IIa	C	-
Bir ADE-İ, kalp yetersizliği belirti ve bulguları ve/veya SoV işlev bozukluğu olan, hipotansiyon, hipovolemi ya da böbrek yetersizliği saptanmayan hastalarda gereklidir.	I	A	309-312
Bir ARB (valsartan), özellikle ADE-İ tolere edilemezse ADE-İ'ye alternatif olarak kullanılabilir.	I	B	281
Bir aldosteron antagonisti (epleronone), kalp yetersizliği belirti ve bulguları ve/veya SoV işlev bozukluğu kanıtı olan tüm hastalarda, böbrek yetersizliği ya da hiperkalemi yoksa, önerilir.	I	B	282
Hidralazin ve isosorbit dinitrat, hasta hem ADE-İ hem de ARB'leri tolere edemezse düşünülmelidir.	IIa	C	313
Orta dereceli kalp yetersizliğinin tedavisi (Killip sınıf III)			
Oksijen gereklidir.	I	C	-
Solunum desteği, kan gazlarına göre uygulanmalıdır.	I	C	-
Kıvrım diüretikleri, örn. i.v. furosemid 20-40 mg önerilir ve gerektiğinde 1-4 sa aralıklarla tekrar uygulanmalıdır.	I	C	-
Morfin önerilir. Solunum monitörize edilmelidir. Bulantı yaygın olarak görülür ve bir antiemetik kullanımı gerekebilir. Sık aralıklarla düşük doz tedavi uygundur.	I	C	-
Nitratlar, hipotansiyon yoksa önerilir.	I	C	-
İnotropik ajanlar:	IIa	C	-
• Dopamin	IIa	C	-
• Dobutamin (inotropik)	IIa	C	-
• Levosimendan (inotropik/vazodilatör).	IIb	B	-
Bir aldosteron antagonisti, örn. spironolakton ya da epleronon, SoV EF ≤%40 ise kullanılmalıdır.	I	B	282, 314
Ultrafiltrasyonun düşünülmesi gerekir.	IIa	C	315
Erken revaskülarizasyon, hasta önceden revaskülarize edilmemişse düşünülmelidir.	IIa	C	-
Kardiyojenik şok tedavisi (Killip sınıf IV)			
Oksijen/mekanik solunum desteği gereği, kan gazlarına göre belirlenmelidir.	I	C	-
Acil ekokardiyografi/Doppler tetkiki, mekanik komplikasyonları tespit etmek, sistolik işlev ve yüklenme durumlarını değerlendirmek için yapılmalıdır.	I	C	-
Yüksek riskli hastalar, erken dönemde üçüncü basamak merkezlere nakledilmelidir.	I	C	-
Uygun hastalarda PKG ya da KABG operasyonu ile acil revaskülarizasyon düşünülmelidir.	I	B	100
Revaskülarizasyon olanağı yoksa fibrinolitik düşünülmelidir.	IIa	C	-
İntraaortik balon pompası düşünülebilir.	IIb	B	1, 98, 305
SoV destek cihazları, dirençli şok tablosunda olan hastalarda dolaşım desteği için düşünülebilir.	IIb	C	-
Balon uçlu kateter ile hemodinamik değerlendirme düşünülebilir.	IIb	B	316
İnotropik/vazopresör ajanların kullanımı düşünülmelidir:	IIa	C	-
• Dopamin	IIa	C	-
• Dobutamin	IIa	C	-
• Norepinefrin (kan basıncı düşük olduğunda dopamine tercih edilir).	IIb	B	300, 317

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri; KABG: Koroner atardamar baypas greftleme; i.v.: İntravenöz; PKG: Perkütan koroner girişim; SoV: Sol ventrikül.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

sü gibi hipotansiyona yol açabilecek diğer nedenlerin tespit edilmesi zorunludur. Sistolik kan basıncını >90 mmHg tutmak, yeterli kalp debisi ve böbrek perfüzyonunu sağlamak için, genellikle intravenöz inotropikler/vazopresörler gereklidir.

Pulmoner arter kateteri ile yapılan girişimsel hemodinamik değerlendirme, dolum basınçlarının ve kalp debisinin dikkatli bir şekilde değerlendirmesini sağlar. Geleneksel önlemlere yeterli yanıt vermeyen, devam eden iskemisi, yeni gelişen SoDB ya da ısrarcı ST-segment yükselmesi olan seçilmiş hastalarda fibrinolitik, PKG ya da KABG operasyonu ile erken revaskülarizasyon düşünülmelidir. Erken revaskülarizasyon stratejisinin tercihen üçüncü basamak bir merkezde işlevsel durumun iyileşmesi ve uzun dönem sağkalım açısından faydalı olduğu gösterilmiştir. SHOCK çalışması, PKG ya da KABG operasyonu ile acil revaskülarizasyon yapılan kardiyojenik şoktaki STYME hastalarında, ilk başta yoğun medikal tedavi alan ve sonrasında ya hiç ya da geç hastane içi revaskülarizasyon yapılan hastalarla karşılaştırıldığında, oldukça iyileşmiş bir uzun dönem sağkalım olduğunu göstermiştir: bu bulgu kayıtlardan elde edilen gözlemlerle uyumludur.^{100,293} Tedavi için uzun zaman geçmesine rağmen, nakledilen seçilmiş hastalar, doğrudan hastaneye başvuran hastalarla benzer düzeltilmiş hastane içi mortalite oranlarına sahiptir ve acil revaskülarizasyondan aynı şekilde fayda görürler.³⁰¹ Şok gelişme riski yüksek olan hastaları belirlemek, yüksek riskli hastaların hemodinamik bozukluk gelişmeden önce daha erken dönemde nakledilmelerini kolaylaştırabilir. Kardiyojenik şok, çoklu damar hastalığına yönelik acil revaskülarizasyonun kabul edilebileceği durumlardan biridir.^{100,302}

İABP kardiyojenik şok tedavisinde en çok kullanılan mekanik destek olup, aortta diyastolik şişme ve hızlı sistolik sönmeyen yararlı etkisine dayanır. Böylece miyokart ve periferik perfüzyon düzeler, artyük ve miyokart oksijen tüketimi azalır. Akut miyokart enfarktüsünde gelişen kardiyojenik şokta, fibrinolitik öncesi, fibrinolitik ve primer PKG dönemlerinde etkinliğiyle ilgili kanıtlar yakın zamanda gözden geçirilmiştir.⁹⁸ Randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle, sadece kayıtlar değerlendirilmiş ve her üç dönem için çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Trombolitik öncesi ve trombolitik dönemlerde, İABP lehine %29 ve %18 oranında mortalite riski farkı görülürken ve primer PKG döneminde İABP kullanıldığında mortalitede %6 oranında artış olmuştur. Buna paralel olarak, Girişimsel veya Konservatif Tedavi ile Anginayı Aggrastat ile Tedavi Et ve Tedavinin Maliyetini Belirle [Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)]³⁰³ çalışmasında tromboliz uygulanmış, hipotansif, olası kardiyojenik şok ya da kalp yetersizliği tablosunda olan STYME hastalarda kontrpulsasyonun etkinliği araştırılmış ve tüm çalışma kohortunda İABP'nin trombolize eklenmesinin mortalite açısından bir faydası gösterilememiştir; fakat daha ciddi hemodinamik bozukluğu olan ve İABP uygulanan hastalarda 6 aylık mortalitede olumlu bir azalma gözlenmiştir. Benzer şekilde, diğer bir pilot çalışmada kardiyojenik şokta olup primer PKG yapılan 40 hastada, İABP grubunda BNP düzeylerinde faydalı etki gözlenmiş, fakat primer çalışma sonlanım noktalarında fayda elde edilememiştir [Akut Fizyoloji ve Kronik Kalp Değerlendirmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) APACHE-II'deki seri değişiklikler].³⁰⁴ Diğer bir yakın zamanlı me-

ta-analiz, kardiyojenik şoktaki hastalarda İABP'nin sağkalım üzerinde faydalı olduğunu düşündürmektedir.³⁰⁵ Genel olarak, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen, kardiyojenik şokta İABP'nin faydasıyla ilgili kanıtlar nispeten çelişkilidir; bu durum olasılıkla bu alanda randomize çalışma yapmanın zorluğundan kaynaklanmaktadır.

Mekanik SoV destek cihazları (LVAD) inotropikler, sıvı ve İABP'yi içeren standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kullanılmakta olup, faydalarıyla ilgili kanıtlar sınırlıdır. Yakın zamanlı bir meta-analiz, toplam 100 hastada perkütan LVAD ve İABP'yi karşılaştıran üç randomize çalışmayı incelemiştir. LVAD güvenli görünmesine ve daha iyi hemodinami sağlamasına rağmen, 30 günlük mortaliteyi iyileştirememiştir.³⁰⁶ Bu sonuçlara bakıldığında, perkütan LVAD kardiyojenik şokta birinci basamak tedavi olarak önerilemez, fakat ekibin deneyimi, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak bireysel düzeyde düşünülebilir. Benzer şekilde, STYME dışındaki durumlarda, örneğin standart tedaviye yanıtız transplant adaylarında, cerrahi olarak yerleştirilen LVAD'ler³⁰⁷ veya membran oksijenatörlerini içeren ekstrakorporeal yaşam desteği³⁰⁸ son dönem tedavisi veya transplantasyona köprü olarak kullanılabilir. Yine de, faydayla ilgili kanıtlar halen sınırlıdır.

5.1.3 Akut dönemdeki aritmiler ve ileti bozuklukları

Miyokart enfarktüsü sonrası erken dönemde aritmiler ve ileti bozuklukları yaygındır. Akut miyokart enfarktüsü sonrası 11 ± 5 günlerde yerleştirilen kardiyak monitörlerde alınan kayıtlara bakıldığında yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon insidansı %28, sürekli olmayan ventrikül taşikardisi %13, yüksek decereli atriyoventriküler blok (≥ 8 sn. süren ve ≤ 30 vuru/dk hızında) %10, sinüs bradikardisi (≥ 8 sn. süren ve ≤ 30 vuru/dk hızında) %7, sinüs aresti %5, sürekli ventrikül taşikardisi %3 ve ventrikül fibrilasyonu %3'dür.³¹⁸ Akut miyokardiyal enfarktüsü sonrası erken dönemde (<48 sa) gelişen VF veya sürekli ventrikül taşikardisinin uzun dönem prognostik önemi hala tartışmalıdır. Akut miyokart enfarktüsü olan hastalarda, erken dönemde VF/VT gelişenlerde 30 günlük mortalite gelişmeyenlere göre yüksektir (%22'ye karşılık %5).³¹⁹ Bu hastalarda ADE-İ/ARB'ler 30 günlük mortaliteyi azaltmıştır. Başka çalışmalar, AME sonrası erken dönemde sürekli VT/VF gelişen hastalarda ilk 24 saat içinde beta-bloker verilmesinin, kalp yetersizliğini kötüleştirmeden, erken mortaliteyi azalttığını doğrulamıştır.³²⁰ Bu alanda erken başlangıçlı ventrikül aritmilerinin klinik etkilerini ortaya çıkarmak için prospektif randomize çalışmaların yapılması gereklidir.

Reperfüzyon sonrası erken dönemden sonra gelişen aritmiler, devam eden miyokart iskemisi, pompa yetersizliği, otonomik tonus değişimi, hipoksi, elektrolit ve asit-baz bozuklukları (örn. hipokalemi) gibi altta yatan ciddi, hepsi de dikkat ve düzeltici önlemlerin alınmasını gerektiren durumların bir belirtisi olabilir. Miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan hastalarda, yüksek dereceli atriyoventriküler blok, taşiaritmilere göre kardiyak ölümün daha güçlü bir göstergesidir.³¹⁸

5.1.3.1 Supraventriküler aritmiler

Atriyal fibrilasyon miyokart enfarktüsü sonrası %6-28 oranında gelişir ve sıklıkla ciddi sol ventrikül hasarı ve kalp yetersizliğiyle ilişkilidir.^{318,321} Ataklar dakikalarca ya da saatlerce sürebilir ve genellikle

Tablo 24 Atriyal fibrilasyonun tedavisi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Ritim kontrolü, düzeltilmiş bir tetikleyici veya durumla (örn. iskemi) ilişkili atriyal fibrilasyonu olan hastalarda düşünülmelidir.	IIa	C	-
Atriyal fibrilasyonda akut hız kontrolü			
İntravenöz beta-blokerler veya dihidropiridin türevi olmayan KKB'ler (örn. diltiazem, verapamil)d, akut kalp yetersizliği klinik belirtileri olmayan hastalarda gereklidir.	I	A	323
Amiodaron veya i.v. dijital preparatları, akut kalp yetersizliği veya hipotansiyonun eşlik ettiği hızlı ventrikül yanıtı hastalarda gereklidir.	I	B	324
Kardiyoversiyon			
Acil elektriksel kardiyoversiyon, süregelen iskemi, ağır hemodinamik bozukluk veya kalp yetersizliği olan atriyal fibrilasyon hastalarında farmakolojik ajanlarla çabuk ve yeterli hız kontrolü sağlanmadığında gereklidir.	I	A	-
İntravenöz amiodaron, yapısal kalp hastalığı olan yeni başlayan atriyal fibrilasyonlu stabil hastalarda sinus ritminin sağlanması için gereklidir.	I	B	250
Digoksin (KaDü-A), verapamil, sotalol, metoprolol (KaDü-B) ve diğer beta-blokerler (KaDü-C) yeni başlayan atriyal fibrilasyonun sinus ritmine döndürülmesinde etkisiz olup, ritim kontrolü için kullanılmamalıdır (ancak beta-blokerler veya digoksin hız kontrolü için kullanılabilir).	III	A B C	250

Antiaritmik ilaçların önerilen dozları 2010 ESC atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzunda verilmiştir.²⁵⁰

i.v.: İntravenöz; KaDü: Kanıt düzeyi; KKB: Kalsiyum kanal blokleri; SoV: Sol ventrikül.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

^dNegatif inotropik etkileri nedeniyle kalp yetersizliği hastalarında kalsiyum antagonistleri dikkatli kullanılmalı veya kullanılmamalıdır.

le tekrarlayıcıdır. Çoğu olguda, aritmi iyi tolere edilir ve pıhtıönlere tedavi dışında özel bir tedavi gerekmez (Tablo 24).²⁵⁰ Bazen hızlı ventrikül yanıtı kalp yetersizliğini artırır ve hemen tedavi edilmesi gerekir. Yeterli hız kontrolü miyokart oksijen ihtiyacını azaltmak için önemlidir ve i.v. ya da oral yolla verilen beta-blokerler veya olasılıkla kalsiyum antagonistleri kullanılarak sağlanabilir (aşağıdaki önerilere bakınız). Yaygın miyokart hasarı ya da ciddi SoV işlev bozukluğu olan hastalarda hız kontrolü, beta-blokerlerin veya kalsiyum antagonistlerinin negatif inotropik etkilerinden ötürü, güvenli olarak i.v. digoxin ile sağlanabilir ve beraberinde i.v. amiodaron kullanılabilir. İnatçı iskemisi ya da hemodinamik bozukluğu olan atriyal fibrilasyonlu hastalarda ivedi elektriksel kardiyoversiyon düşünülebilir. Hepsisi olmasa da,³¹⁸ birçok^{321,322} çalışma, akut miyokart enfarktüsü sırasında atriyal fibrilasyon gelişmesinin verilen tedaviden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu şeklinde sonuç vermiştir. Atriyal fibrilasyon (AF), taburculuk sırasında sinus ritmi elde edilmiş paroksizmal AF dahi, sadece hastanede yatış sırasında değil, izlem döneminde de iskemik inme riskini artırmaktadır.³²¹ Bu yüzden, atriyal fibrilasyonu ve tromboembolizm risk faktörleri olan hastalara uygun şekilde pıhtıönlere tedavi verilmelidir. AF genellikle pıhtıönlere tedavi gerektirdiği için, bu hastalarda stent seçerken, İSS'nin restenoz konusundaki faydası üçlü antitrombotik tedavinin uzun süreli kullanımı ile ilişkili önemli kanama risklerine karşı dikkatle tartılmalıdır. Ritim veya da hız kontrolü stratejisi, stent tipi seçimi, antitrombotikler ve pıhtıönlere tedavinin birlikte kullanımına ilişkin özel öneriler son atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzunda verilmiştir.²⁵⁰

Diğer supraventriküler taşikardiler nadirdir ve genellikle kendi kendine sonlanır. Vagal manevralara yanıt verebilirler. Atriyal flat-ter dışlanmış ve hemodinamik durum stabilse, intravenöz adenozin

düşünülebilir; uygulama sırasında EKG monitörizasyonu yapılmalıdır. Kontrendike değilse, beta-blokerler etkili olabilir. Aritmi iyi tolere edilemiyorsa elektriksel kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

5.1.3.2 Ventriküler aritmiler (Tablo 25)

Ventrikül erken atımları akut dönemin ilk gününde neredeyse kaçınılmazdır ve karmaşık aritmiler (multiform kompleksler, kısa ataklar, R on T fenomeni) yaygındır. Bu ritimlerin VF öngördürücüsü olarak değeri sorgulanabilir. Özel tedavi gerekli değildir.

Ventrikül taşikardisi, ventriküler hızının <120 vuru/dk. olduğu hızlı idioventriküler ritimden reperfüzyonun bir sonucudur ve genellikle zararsızdır ayırt edilmelidir. Süreksiz VT atakları (<30 sn. süren) erken VF için güvenilir öngördürücü göstergeler değildir, iyi tolere edilebilir ve tedavi gerektirmeyebilirler. Daha uzun ataklar hipotansiyon ve kalp yetersizliğine neden olabilir ve VF'e dönüşebilir. Asemptomatik süreksiz VT'nin baskılanmasının yaşam süresini uzattığına dair bir kanıt olmadığı için, hemodinamik bozukluk yapmadığı sürece süreksiz VT'yi tedavi etmenin gereği yoktur. Sürekli ve/veya hemodinamik olarak kararsız VT baskılayıcı tedavi gerektirir. Bu tedavinin anahatları ventriküler aritmilere ilişkin kılavuzda anlatılmış ve aşağıda özetlenmiştir.³²⁵ Herhangi bir VT ısrarcı şekilde devam ederse elektriksel kardiyoversiyon gereklidir (bilinci açık hastalarda sedasyon gerekir) ve hastada hemodinamik bozukluk varsa her zaman uygulanmalıdır.³²⁶ Elektriksel kardiyoversiyon akut STYME'li hastalarda sürekli VT'yi sonlandırmak için seçilecek en güvenli yöntemdir. Hasta hemodinamik olarak stabilse, VT'yi sonlandırmak için i.v. amiodaron, sotalol ya da lidokain (eğer VT'nin devam eden miyokart iskemisi ile ilişkili olduğu düşünülüyorsa) başlanabilir, fakat ritmi döndürme oranları düşüktür. Amiodaron, SoV işlev bozukluğu olan hastalarda ciddi

Tablo 25 Akut dönemde ventrikül aritmileri ve ileti bozukluklarının yönetimi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Sürekli VT ve VF için doğru akım kardiyoversiyonu gereklidir.	I	C	–
Doğru akım kardiyoversiyonuna yanıt vermeyen veya tekrarlayan sürekli monomorfik VT'nin i.v. amiodaronla tedavi edilmesi düşünülmelidir. ^d	IIa	C	–
i.v. lidokain veya sotalole ile tedavi edilebilir.	IIb	C	–
VT kardiyoversiyona yanıt vermiyorsa veya antiaritmik ilaçlara rağmen sık sık tekrarlıyorsa transvenöz geçici kalp pili ile anormal ritmin sonlandırılması düşünülmelidir.	IIa	C	–
Tekrarlayan semptomatik süresiz monomorfik VT ataklarının ya konservatif tedavi (tetikte beklemek) veya i.v. beta blokere, sotalole ya da amiodaron ile tedavisi düşünülmelidir.	IIa	C	–
Polimorfik VT			
• i.v. beta-blokere	I	B	320, 336
• veya i.v. amiodaron ile tedavi edilmelidir.	I	C	–
• miyokart iskemisi dışlanmadığı zaman acil anjiyografi yapılmalıdır.	I	C	–
i.v. lidokainle tedavi edilebilir.	IIb	C	330
• Elektrolit bozukluklarının değerlendirilmesi ve düzeltilmesi gereklidir; magnezyum verilmesi düşünülmelidir.	I	C	–
• Geçici bir transvenöz sağ ventrikül elektrodu ile hızlı uyarı (overdrive pacing) yaparak veya izoproterenol infüzyonu ile tedavi edilmelidir.	IIa	C	–
Hipotansiyonun eşlik ettiği sinüs bradikardisi, hipotansiyon veya kalp yetersizliğine neden olabilen bradikardinin eşlik ettiği II. derece AV blok (Mobitz 2) veya III. derece AV blok olgularında:			
• İntravenöz atropin endikedir.	I	C	–
• Atropine yanıt vermeyen olgularda geçici pil ile kalp ritminin uyarılması gerekir.	I	C	–
• Hasta daha önce reperfüzyon tedavisi almıyorsa revaskülarizasyon amacıyla acil anjiyografi yapılması gerekir.	I	C	–
Uzun dönemde ventrikül aritmilerinin yönetimi ve ani ölüm riskinin değerlendirilmesi			
Önemli SoV işlev bozukluğu olup, hemodinamik olarak kararsız sürekli VT'den muzdarip veya başlangıçtaki akut dönem dışında oluşan VF'den kurtarılmış hastalarda, IKD yerleştirilmesi açısından özel elektrofizyolojik değerlendirme ani kardiyak ölümden ikincil korunma için gereklidir.	I	A	333
Önemli SoV işlev bozukluğu ve başlangıçtaki akut dönem içinde meydana gelmemiş hemodinamik olarak kararsız sürekli VT'si olanlarla VF'den kurtulmuş hastalarda, ölüm oranlarını düşürmek için, ikincil koruyucu IKD tedavisi gereklidir.	I	A	333
SoVEF ≤%40 olan hastalarda akut olaydan en az 40 gün sonra, SoVEF ölçülerek (ekokardiyografi ile) ani kardiyak ölüm için risk değerlendirmesi yapılmalı ve birincil koruma amacıyla IKD tedavisi gerekliliği incelenmelidir.	I	A	333

Antiaritmik ilaçların önerilen dozları, ventriküler aritmileri olan hastaların yönetimi ve ani kardiyak ölümden korunmaya ilişkin kılavuzda verilmektedir.³²⁵ AV: Atriyoventriküler; IKD: İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör; i.v.: İntravenöz; SoVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; VF: Ventrikül fibrilasyonu; VT: Ventrikül taşikardisi.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

^dBaşlangıçtaki QT aralığı uzunsa, QT'yi daha da uzatan ilaçlar kullanılmamalıdır.

^eEjeksiyon fraksiyonu düşükse, intravenöz sotalol veya diğer beta-blokerler verilmemelidir.

proaritmik etkileri olmayan tek antiaritmik ilaçtır ve bu yüzden düşük sol ventrikül işlevi olan hastalarda seçilmesi gereken ilaçtır. Stabil sürekli VT'si olan (fakat akut miyokart enfarktüsü olmayan) bir hasta kohortunda (çoğu koroner arter hastası), i.v. amiodaron ve prokainamidin ikisi de nispeten etkisiz bulunmuş, dönüşüm oranları amiodaron için %25, prokainamid için %30 olarak saptanmıştır. Klinik olarak önemli hipotansif yanıtlar, amiodaron ve prokainamid infüzyonlarının kesilmesine ya da amiodaron grubunda %6, prokainamid grubunda %19 oranında acil doğru akım kardiyoversiyon yapılmasına neden olmuştur.³²⁷

Ventrikül fibrilasyonu: acil kardiyovasküler bakım ve uluslararası kardiyopulmoner resüsitasyon kılavuzunda anahatları belirlenen önerilere uygun şekilde acil defibrilasyon uygulanmalıdır.^{326,328} Miyokart enfarktüsünün akut döneminde lidokainin VF insidansını azalttığı gösterilmiş olsa da, bu ilaç asistoli riskini artırır. On dört çalışmalık bir meta-analizde, lidokainle tedavi edilen grupta

kontrol grubuna göre daha yüksek bir mortalite eğilimi saptanmıştır; lidokainin rutin profilaktik kullanımının önerilmemesinin nedeni de budur.³²⁹ GUSTO IIB ve III çalışmalarında, sürekli VT/VF (n=1126, %5.9) gelişen STYME hastaları retrospektif olarak analiz edilmiş ve tüm nedenli ölümler amiodaron alanlar (n=50, %4.4), lidokain alanlar (n=664, %59.0) ya da herhangi bir antiaritmik almayanlar (n=302, %26.8) arasında karşılaştırılmıştır. Üç saat hayatta kalan hastalar arasında, amiodaron alanlarda 30 günlük ve 6 aylık mortalitede artış gözlenmiş, fakat lidokainde böyle bir bulgu elde edilmemiştir. Bu gözlem, söz konusu olgu grubunda randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu güçlendirmektedir.³³⁰

Akut dönem dışında gelişen sürekli VT ya da VF (elektrolit bozukluğu ya da geçici iske mi/reinfarktüs gibi geri dönüşebilen bir nedene bağlı olmadığı gösterilmiş olması koşuluyla), tekrarlamaya eğilimlidir ve yüksek bir ölüm riski ile ilişkilidir. Ventrikül aritmisi varlığında miyokart iskemisinin her zaman dışlanması gerekir

de, ciddi SoV işlev bozukluğu ya da sürekli monoformik VT'si olan hastalarda, aritmi geçici iskemi sonucu oluşmuş olsa bile, revaskülarizasyonun tekrarlayan kardiyak arresti önemesinin olası olmadığı akılda tutulmalıdır.^{331,332} VF sonrası hayatta kalan ya da ciddi belirtilere yol açan sürekli VT'si olan hastalar arasında, İKD tedavisi antiaritmik ilaç tedavisi (esas olarak amiodaron) ile karşılaştırıldığında, mortalitede anlamlı azalmayla ilişkilidir.³³³ Beta-blokerler dışında, antiaritmik ilaçların hayatı tehdit edici ventriküler aritmileri olan hastaların ilk basamak tedavisinde etkili olduğu gösterilmemiştir ve ani ölümden koruma amacıyla kullanılmamalıdır. Bu nedenle, ilk 24-48 saat haricinde, VF nedeniyle resüsite edilen ya da hemodinamiyi bozan VT ile başvuran, anlamlı derecede SoV işlev bozukluğu olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için İKD implantasyonu önerilmektedir.²⁹¹ Bu tip hastalar, ani kardiyak ölümden koruma amacıyla İKD implantasyonu için hastaneden çıkarılmadan önce özel elektrofizyolojik değerlendirilmeye tabi tutulmalıdır.^{325,333}

Birincil korunma amaçlı İKD tedavisinin, enfarktüs üzerinden en az 40 gün geçmiş olan düşük SoV ejeksiyon fraksiyonlu (EF <%40) hastalarda tüm nedenli ölümleri azalttığı gösterilmiştir.^{333,334} Genel olarak, İKD implantasyonu akut olay sonrası en az 40 gün ertelenmelidir. Birincil korunma amaçlı İKD implantasyonu gerekliliği konusunda değerlendirme, bazı olgularda revaskülarizasyon sonrası SoV işlevlerinde iyileşme için yeterli zaman sağlanması için, 3 aya kadar ertelenebilir. Canlı miyokardın sersemlemesi (stunning) olasılığı dışlandığı anda, hastalar KRT ve İKD tedavisi için değerlendirilebilir. Bununla ilgili endikasyonlar kılavuzlarda belirtilmiştir.³³⁵

5.1.3.3 Sinüs bradikardisi ve kalp bloğu

Sinüs bradikardisi, STYME'nin ilk saatlerinde, özellikle inferiyor enfarktüsünde, sık görülür. Bazı olgularda bu durumdan opiyatlar sorumludur. Genellikle tedavi gerektirmez. Ciddi hipotansiyon eşlik ederse, sinüs bradikardisi i.v. atropinle tedavi edilmelidir, başlangıç dozu 0.25-0.5 mg olup, toplam doz 1.5-2.0 mg olana kadar tekrar edilebilir. Bazen olayın ilerleyen bir aşamasında hipotansiyon gelişebilir. Bu sırada atropine yanıt alınamazsa, geçici kalp pili yerleştirilmesi önerilir.

Birinci derece kalp bloğu tedavi gerektirmez.

İkinci derece Tip I (Mobitz I ya da Wenckebach) atriyoventriküler blok genellikle inferiyor enfarktüs ile ilişkilidir ve nadiren hemodinamik bozukluk yaratır. Eğer böyle bir olursa, ilk önce atropin denenmelidir. Atropine yanıt alınamazsa, kalp pili ile uyarıma başlanmalıdır. AV iletiyi yavaşlatan ajanlar (beta-blokerler, dijitaller, verapamil ya da amiodaron gibi) kesilmelidir.

İkinci derece Tip II (Mobitz II) AV blok ve AV tam blok, özellikle bradikardi hipotansiyona ve kalp yetersizliğine neden oluyorsa, kalp pili elektrodu yerleştirilmesi gerekliliği doğurabilir. Hemodinamik bozukluk ciddi ise, AV sıralı kalp pili uyarımı (AV sequential pacing) düşünülmelidir. Henüz reperfüzyon tedavisi almamış hastalarda revaskülarizasyonun acil olarak düşünülmesi gerekir.

Inferiyor enfarktüsle ilişkili AV blok genellikle His demetinin üzerinde yerleşimlidir (supra-Hisian) ve dar QRS'li bir kaçış ritminin -dakikada 40 atımın üzerinde- eşlik ettiği geçici bradikardiye neden olur; mortalitesi düşüktür. Genellikle kendiliğinden

düzelir ve nadiren tedavi gerektirir. Ön duvar miyokart enfarktüsüyle ilişkili AV blok genellikle AV nodun altında (intra-Hisian) yerleşim gösterir. Kararsız, geniş QRS'li, düşük hızlı kaçış ritmi ve yaygın miyokart nekrozuna bağlı olarak yüksek bir mortalite oranı (%80'e yakın) ile ilişkilidir. Yeni bir dal bloğu ya da hemiblok gelişmesi genellikle yaygın ön duvar enfarktüsünü gösterir. Sonrasında hem AV tam blok, hem de pompa yetersizliği gelişme olasılığı yüksektir.

AV blok, bifasiküler veya trifasiküler blok veya elektriksel şok sonrası asistoli gelişebilir. Eğer kalp pili elektrodu yerindeyse, kalp pili uyarımı denenmelidir. Aksi takdirde kalp masajı ve solunum desteği uygulanmalı ve transtorasik kalp pili uyarımına başlanmalıdır.

Transvenöz kalp pili elektrodu, yukarıda tanımlandığı şekilde, düşük kaçış ritimli ileri derecede AV blok varsa uygulanmalı, bifasiküler ya da trifasiküler blok gelişirse düşünülmelidir. Pıhtıönlere tedavi kullanılıyorsa ya da fibrinolitik tedavi sonrasında subklavyan yoldan kaçınılmalıdır. Bu durumlarda alternatif yerler seçilmelidir. Kardiyak pacing ve kardiyak resenkronizasyon tedavisiyle ilgili ESC kılavuzlarında kalp pili endikasyonları ayrıntılı olarak ele alınmıştır.²⁹¹ İsrarcı üçüncü derecede AV blok, dal bloğunun eşlik ettiği israrıcı ikinci derecede AV blok, geçici Mobitz II ya da yeni başlangıçlı dal bloğunun eşlik ettiği tam kalp blokları hastalarda kalıcı kalp pili yerleştirilmesi gereklidir.²⁹¹

5.2 Kardiyak komplikasyonlar

Bazı demografik ve işleme ilişkin özellikler, komplikasyon riski yüksek olan ve daha uzun süre izlem gerektiren hastaları belirlemektedir. İleri yaş, Killip II-IV belirtiler, üç damar hastalığı, ön duvar enfarktüsü, uzamış iskemi süresi ya da düşük TIMI akımı bunların arasındadır.²¹³ Hızlı ve etkili reperfüzyon tedavisinin sağlanmasıyla birlikte insidansları azalmasına rağmen, STYME sonrası ilk günlerde çeşitli mekanik komplikasyonlar akut olarak gelişebilir. Bu komplikasyonların hepsi hayatı tehdit edicidir ve hızlı tanı ve tedavi gerektirir. Tekrarlayan klinik muayene ile (günde en az iki kez), mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt geliştiğini düşündüren yeni bir kardiyak üfürüm yakalanabilir. Bu bulgunun, daha sonra acil ekokardiyografi ile doğrulanması veya dışlanması gereklidir. Ciddi mekanik komplikasyonlar için acil cerrahi gerektiren hastalarda ameliyat sırasında, eğer uygunsa, KABG operasyonu uygulanmalıdır.

5.2.1 Mitral kapak yetersizliği

Mitral kapak yetersizliği, subakut dönemde, SoV dilatasyonu, papiller kas işlev bozukluğu ya da papiller kas ucunun veya korda tendineanın rüptürü sonucu gelişebilir. Genellikle nefes darlığı, akciğer konjesyonu ve yeni sistolik üfürümün eşlik ettiği ani hemodinamik kötüleşme ile ortaya çıkar. Tanı klinik muayene ile şüphe edilerek ve sonrasında acil ekokardiyografi ile doğrulanarak konulur. Pulmoner ödem ve kardiyojenik şok hızlı bir şekilde oluşabilir. Tedavi, kan basıncı izin verdiği sürece, pulmoner konjesyon ve regürjitan hacmi azaltmak için arytükü azaltma ilkesine dayanır. İntravenöz diuretik ve vasodilatör/inotropik destek, bunların yanı sıra İABP, anjiyografi veya cerrahi girişim için hazırlanan hastaları stabili durumuna getirebilir. Acil cerrahi onarım ya da kapak replasmanı gereklidir.³³⁷

5.2.2 Kardiyak rüptür

SoV serbest duvar rüptürü, transmural enfarktüsü izleyen subakut dönemde görülebilir ve ani ağrı ve elektromekanik disosiasyon ile birlikte kardiyovasküler kollaps ile ortaya çıkabilir. Hemoperikardiyum ve tamponat gelişmesi genellikle hızla ölümcül sonlanır. Tanı ekokardiyografi ile doğrulanır. Subakut serbest duvar rüptürü, eğer tespit edilebilirse, trombüs formasyonu ile alanın kapatılmasına bağlı olarak perikardiyosentez ve acil cerrahi için zaman kazandırabilir.

5.2.3 Ventriküler septal rüptür

Ventriküler septal rüptür, genellikle subakut dönemde, yüksek şiddette sistolik üfürüm ve akut kalp yetersizliği ile ani başlayan klinik kötüleşme şeklinde ortaya çıkar. Tanı, bu durumu akut mitral yetersizliğinden ayırabilecek, rüptür yerleşimini ve şiddetini değerlendirecek olan ekokardiyografi ile doğrulanır.³³⁸ Rüptürün sonucu soldan sağa şant, akut, yeni başlangıçlı sağ kalp yetersizliği belirti ve bulguları ile sonuçlanabilir. Anjiyografi ve cerrahi için hazırlanan hastaları İABP stabilize edebilir. İntravenöz diüretikler ve vazodilatörler hipotansif hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Cerrahi düzeltme acil olarak gereklidir, ancak cerrahi için en uygun zamanlama konusunda fikir birliği yoktur.³³⁹ Erken cerrahi yüksek bir mortalite oranı ve yüksek ventriküler rüptür tekrarlama riski ile ilişkilidir. Buna karşılık, gecikmiş cerrahi bir yandan skar dokusunda septal tamirin daha kolay gerçekleştirilmesine olanak tanırken, diğer yandan cerrahi için beklerken rüptür genişlemesi, tamponat ve ölüm risklerini taşır. Mortalite tüm hastalarda yüksek devam eder ve anteroapikal yerleşime göre inferobazal defektlerde daha yüksektir.

5.2.4 Sağ ventrikül enfarktüsü

Sağ ventrikül enfarktüsü tek başına, ya da daha sık olarak inferior duvar STYME ile birlikte görülebilir. Sıklıkla, hipotansiyon, temiz akciğer alanları ve artmış jugüler ven basıncı triyadı ile ortaya çıkar. V_1 ve V_4R 'da ≥ 1 mV ST-segment yükselmesi sağ ventrikül enfarktüsünü düşündürür ve inferior STYME geçirip hipotansiyonu olan hastalarda rutin olarak araştırılmalıdır. Doppler ekokardiyografi tipik olarak sağ ventrikül dilatasyonunu, düşük pulmoner arter basınçlarını, dilate hepatik venleri ve değişen derecelerde inferior duvar hasarını gösterir. Jugüler distansiyona rağmen, sıvı yüklemesi sağ ventrikül dolum basınçlarını idame ettirerek, hipotansiyonu önleme veya tedavi etmede anahtardır. Ek olarak, hipotansiyonu arttırabileceğinden, diüretik ve vazodilatörlerden kaçınılmalıdır. Sinüs ritminin ve atriyoventriküler senkronizasyonun devam ettirilmesi önemlidir ve atriyal fibrilasyon veya atriyoventriküler blok erken tedavi edilmelidir.

5.2.5 Perikardit

Modern, etkili reperfüzyon tedavinin gelişimiyle STYME sonrası perikardit insidansı azalmaktadır.³⁴⁰ Perikardit, genellikle tekrarlayan, keskin karakterde, iskeminin tam tersi, duruş ve solunumla değişen göğüs ağrısı şeklinde kendini gösterir. ST-segment yükselmesinin tekrarlama ile birlikte ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, ST-segment yeniden yükselmesi genellikle hafif ve ilerleyici olup, bu bulgu stent trombozu gibi nedenlerle yeniden koroner oklüzyonun gelişmesi sonucu görülen hızlı ST-segment yükselmesinden

ayırt edilmesine yardımcı olur. Devamlı bir perikardiyal sürtünme sesi tanıyı doğrulayabilir, fakat özellikle önemli derecede perikart efüzyonu olduğunda bu ses sıklıkla duyulmaz. Ekokardiyografi ile efüzyon tespit edilebilir, miktarı belirlenebilir ve eğer efüzyon varsa, tamponatlı hemorajik efüzyon dışlanabilir. Ağrı genellikle yüksek doz aspirin, parasetamol ya da kolşisine yanıt verir. Steroitler ve uzun dönem steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardan, skar dokusunu incelleteceği ve sonrasında anevrizma ya da rüptür gelişme riski olduğu için kaçınılmalıdır. Perikardiyosentez çok nadir gereklidir; ancak tamponat bulgularının eşlik ettiği hemodinamik kötüleşme durumunda uygulanmalıdır. Perikardiyal efüzyon varlığında, kesinlikle endike olmadıkça, pıhtıönler tedavi (örn. venöz tromboembolizm profilaksisi için) kesilmelidir.

5.2.6 Sol ventrikül anevrizması

Geniş transmural enfarktüsü olan hastalarda -özellikle anterolateral duvar- enfarkt bölgesi genişleyebilir ve sonrasında SoV anevrizması gelişebilir. Bu yeniden biçimlenme süreci SoV dilatasyonu ve hacim yükü ile anevrizma oluşumu sistolik ve diastolik işlev bozukluğu ve sıklıkla mitral yetersizliği ile sonuçlanır. Doppler ekokardiyografi ile SoV hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareket bozukluğunun yaygınlığı ve derecesi ve antikoagülasyon gerektirebilecek mural trombüs tespit edilip değerlendirilir. ADE-İ/ARB'ler ve aldosteron antagonistlerinin transmural enfarktüstte yeniden biçimlenmeyi azalttığı ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu ilaçlar hemodinamik stabilizasyon sonrası hemen uygulanmalıdır. Hastalarda sıklıkla kronik kalp yetersizliği belirti ve bulguları gelişir ve kalp yetersizliği kılavuzlarına göre tedavi edilmeleri gerekir.²⁸⁴

5.2.7 Sol ventrikül trombüsü

Reperfüzyon tedavisinde kaydedilen ilerlemeler, STYME'de çoklu antitrombotik ajanların yaygın kullanımı ve erken ve etkili miyokart reperfüzyonu sayesinde enfarkt boyutunun sınırlandırılmasından dolayı mural SoV trombüs sıklığı azalmaktadır.^{341,342} Bazı çalışmalarda ön duvar miyokart enfarktüslerinin dörte birinde tespit edilebilen SoV trombüs olduğu söylenmesine rağmen, SoV trombüsü kötü prognozla ilişkilidir,³⁴³ çünkü bu trombüsler yaygın enfarkt alanları -özellikle apikal bölgenin katıldığı anterior enfarkt- ve sistemik embolizm riski ile ilişkilidir. Nispeten eski çalışmalar büyük ön duvar hareket bozukluğu olan hastalarda pıhtıönler tedavinin trombüs oluşumunu azalttığını göstermiştir.³⁴⁴⁻³⁴⁶ Bu gibi büyük ön duvar hareket bozukluğu olan hastalarda, trombüs gelişimini önlemek için, kanama riski düşük olanlarda, pıhtıönler tedavi düşünülmelidir. Bir kez mural trombüs tanısı olduğunda 6 aya kadar K vitamini antagonistleri ile oral pıhtıönler tedavi gerektiği konusunda görüş birliği mevcuttur. Ancak, bu konu stent implantasyonu ve İATT döneminde yeniden gözden geçirilmemiştir. Oral antikoagülan ve İATT birleşimi ile oluşan üçlü tedavinin kullanımı kanama risklerini arttırmaktadır. Bu tip üçlü tedavinin uygun süresi bilinmemektedir ve stent trombozu ile kanamayla ilgili göreceli riskler hesaba katılmalıdır. Üç aylık tedavi sonrası sol ventrikülün tekrar görüntülenmesi sayesinde, özellikle trombüs kanıtı artık mevcut değilse ve apikal duvar hareketleri iyileşmişse, 6 aydan daha erken sürede pıhtıönler tedavi kesilebilir.

6. Kanıtlardaki boşluklar ve gelecekteki araştırma alanları

STYME yönetiminde gelecekteki araştırmalar için fırsatlar sunan birçok önemli belirsizlik alanları mevcuttur:

- Erken kardiyak arrestini en aza indirmek için stratejiler geliştirilmesi sağkalamda büyük kazanımlar sağlayabilir.
- STYME ile ilgili olabilecek belirtiler konusunda hasta ve kamu bilincinin artırılması ve ATS'nin tercihen tek bir merkezi telefon numarası üzerinden doğrudan aranabilmesi, hastayla ilgili gecikmeyi kısaltmak için önemli bir araçtır.
- Hastane öncesi trombolizin, belirtilerin başlangıcından hemen sonra görülen hastaların aksi takdirde primer PKG erişimi olan tedavisinde rolü olup olmadığı STREAM çalışmasında [Miyokart Enfarktüsü Sonrası Erken Dönemde Stratejik Reperfüzyon (Stratejik Reperfusion Early After Myocardial Infarction)] sınanmakta olan önemli bir konudur.
- Seçilmiş merkezlerde ve coğrafik bölgelerde STYME hastaları için yüksek kalitede hızlı bakım sağlanmasında büyük ilerleme kaydedilmişse de, dünya genelinde tanı ve tedavi süresini homojen bir şekilde kısaltmak için, hastane öncesi ve hastane yönetimi düzenlemelerine kesin bir ihtiyaç vardır. Ulusal düzeyde STYME'nin erken tanı ve tedavisini sağlanmak için yüksek kalitede, optimize edilmiş ve homojen klinik yollar tasarlanması önemlidir.
- STYME sonrası miyokart hasarını ve SoV işlev bozukluğunu azaltmak ya da en aza indirmek, çok önemli bir hedef olarak devam etmektedir. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımları kullanan çeşitli stratejiler denenmektedir.
- Sorumlu arterin primer PKG ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği hastalarda sorumlu olmayan damarlar için en uygun teda-

vi stratejisinin tanımlanması gerekmektedir.

- Stent implantasyonu yapılan ve oral pıhtınlı tedavi endikasyonu olan (örneğin, yüksek riskli atriyal fibrilasyon, protez kalp kapağı ya da SoV trombüsü) hastalarda uzun dönem optimal antitrombotik tedavinin tanımlanmasına ihtiyaç vardır.
- Aspirin ve/veya ADP reseptör blokerlerine eklenen yeni antitrombotik ajanlar iskemik olayları azaltmış, fakat kanama riskini arttırmıştır. Bununla birlikte, pıhtınlı ve antitrombositer tedavinin en uygun kombinasyonunun ne olduğunun kanıtlanması gerekmektedir.
- Güçlü ikili ve üçlü antitrombotik tedavi ile kanama riskinin arttığı göz önüne alındığında, daha basit kombinasyonları denemek ve tekrarlayan iskemik/trombotik olayların önlenmesi için en uygun tedavi süresini netleştirmek arzu edilen bir konudur.
- Bilinen diyabeti ya da akut hiperglisemisi olan hastalarda, akut ve taburculuk sonrası dönemde en uygun glukoz tedavi stratejisinin ne olduğu, hem optimal ilaç seçimi hem de tedavi hedefleri açısından, belirsizliğini korumaktadır.
- Ventriküler septal defekt tedavisi için perkütan tekniklerin geliştirilmesi, cerrahi onarımdan kaçınma ya da ertelemeye izin vermenin yanı sıra, bu çok yüksek riskli hastalara potansiyel hayat kurtarıcı tedavi sağlayabilir.
- Miyokart dokusunun yerini alabilecek ya da miyokart hasarının sonuçlarını en aza indirecek hücre tedavisinin güvenliği ve etkinliğinin belirlenmesi gerekmektedir.
- STYME sırasında ya da sonrasında VT ya da VF gelişen hastalarda ani kardiyak ölümü en aza indirmek için en uygun tedavi stratejisinin ne olduğu tam olarak belli değildir.
- Uzun vadeli etkin risk faktörü kontrolü sağlamak ve korumak için etkili stratejilerle ilgili daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.



“ST-segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü ile Başvuran Hastaların Tedavisine İlişkin ESC Kılavuzu”nun STE metni, Avrupa Kardiyolojide Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından kredilendirilmiştir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyinin (EACCME) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna uygun olarak, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlılığa yol açabilecek potansiyel çıkar çatışmalarını açıklamıştır. STE etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur.

Bu makale için STE soruları şu adreste mevcuttur: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> ve Avrupa Kardiyoloji Derneği <http://www.escardio.org/guidelines>.

Kaynaklar

1. Van de Werf F, Bax JJ, 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, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, 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. 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.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax JJ, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054.
4. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Pieck JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines

- on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
5. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
 6. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-957.
 7. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;119:212-219.
 8. McManus DD, Gore J, Zarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40-47.
 9. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188-197.
 10. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filipatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-2293.
 11. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svenblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677-1684.
 12. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892-1900.
 13. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avazum 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). *Br Med J* 2006;333:1091.
 14. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK- Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-2764.
 15. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filipatos G, Hasin Y, Heras M, Jansky P, Norekval TM, Swahn E, Thygesen K, Vrints C, Zahger D, Arntz HR, Bellou A, De La Coussaye JE, De Luca L, Huber K, Lambert Y, Lettino M, Lindahl B, McLean S, Nibbe L, Peacock WF, Price S, Quinn T, Spaulding C, Tatu-Chitoiu G, Van DeWerf F. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care* 2011;13:56-67.
 16. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461-469.
 17. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-442.
 18. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273-1279.
 19. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, Jewell J, Mahmud E, Dunford JV, Hokanson J, Smith SW, Baran KW, Swor R, Berman A, Wilson BH, Aluko AO, Gross BW, Rostyus PS, Salvucci A, Dev V, McNally B, Manoukian SV, King SB 3rd. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:339-346.
 20. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1405-1408.
 21. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, Armstrong PW, Granger CB. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Med Assoc* 2009;301:1779-1789.
 22. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left Bundle-branch block. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) investigators. *N Engl J Med* 1996;334:481-487.
 23. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left Bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999;281:714-719.
 24. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, Armstrong PW, Granger CB. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left Bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011;108:782-788.
 25. Widimsky P, Rohac F, Stasek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlavek J, Kral A, Mrazek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bilkova D, Fischerova M, Vondrak K, Maly M, Lorencova A. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right Bundle branch block: should new onset right Bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012;33:86-95.
 26. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Menon V. Magnitude and consequences of missing the acute infarct-related circumflex artery. *Am Heart J* 2009;158:706-712.
 27. From AM, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2010;106:1081-1085.
 28. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA Jr, Budaj A, Lopez-Sendon J, Brieger D, Allegro J, Steg G, Goodman SG. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154:71-78.
 29. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754-2762.
 30. Cabello JB, Burls A, Empananza JJ, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD007160.
 31. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633.
 32. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:616-624.
 33. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pougès C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:1354-1362.
 34. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester VV, Guttridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
 35. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
 36. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, Aegerter P, Dubourg O, Jardin F, Vieillard-Baron A. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007;75:252-259.
 37. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Bottiger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-1276.
 38. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr, Hedges JR, Goff DC Jr, Eisenberg MS, Zapka JG, Feldman HA, Labarthe DR, McGovern PG, Cornell CE, Proschan MA, Simons-Morton DG. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000;284:60-67.
 39. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763-771.
 40. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovic 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.
41. 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.
 42. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FW, Montalescot G, Maestros LB, Van de Werf F. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:2063-2074.
 43. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, Adgey J, Granger CB, Verheugt FW, Walentin L, Van de Werf F, Armstrong PW. Time to treatment and the impact of a physician on pre-hospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart* 2005;91:1400-1406.
 44. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H, Gueret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou JP, Simon T. 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.
 45. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598-1606.
 46. McMullan JT, Hinckley W, Bentley J, Davis T, Fermann GJ, Gunderman M, Hart KW, Knight WA, Lindsell CJ, Miller C, Shackelford A, Brian Gibler W. Ground emergency medical services requests for helicopter transfer of ST-segment elevation myocardial infarction patients decrease medical contact to balloon times in rural and suburban settings. *Acad Emerg Med* 2012;19:153-160.
 47. 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.
 48. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulos AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:721-728.
 49. 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.
 50. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Matterna JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loebe JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355: 2308-2320.
 51. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 Life" targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EU-COMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention* 2009;4:555, 557.
 52. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009;5:299, 301-309.
 53. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, Cone DC, Curtis JP, Drew BJ, Field JM, French WJ, Gibler WB, Goff DC, Jacobs AK, Nallamothu BK, O'Connor RE, Schuur JD. Implementation and integration of pre-hospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008;118:1066-1079.
 54. Amit G, Cafri C, Gilutz H, Ilia R, Zaher D. Benefit of direct ambulance to coronary care unit admission of acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention. *Int J Cardiol* 2007;119:355-358.
 55. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007;116:e68-e72.
 56. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, Krumholz HM. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *Br Med J* 2009;338:b1807.
 57. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Kruse LR, Thaysen P, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen AB, Andersen HR, Maeng M. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:776-781.
 58. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanania G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: theUSIC 2000 registry. *Heart* 2006;92:1378-1383.
 59. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987;317:1055-1059.
 60. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. 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.
 61. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301:487-488.
 62. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-2407.
 63. Ioannidis JP, Katrasis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154: 1065-1071.
 64. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katrasis DG, Caramori P, Lasevitch R, Loboz-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009;30:183-191.
 65. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775.
 66. 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.
 67. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107:501-508.
 68. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-1419.
 69. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
 70. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. 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.
 71. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thaysen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Kruse LR, Haghfeltt L, 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.
 72. 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.
 73. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorowicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattani S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty vs. pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-829.
 74. Pinto DS, Frederick PD, Chakraborti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite thrombolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-2521.

75. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;32:396-403.
76. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-513.
77. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolovsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704-711.
78. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-1420.
79. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Di Russo C, Summaria F, Patrizi R, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi GM. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. *J Am Coll Cardiol* 2012; in press.
80. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarmann GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilji J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706-2713.
81. Piccolo R, Cassese S, Galasso G, De Rosa R, D'Anna C, Piscione F. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2011;217:149-157.
82. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193-2204.
83. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Antonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567.
84. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Antonio 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;371:1915-1920.
85. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antoniucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30:2193-2203.
86. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2989-3001.
87. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817-1826.
88. Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, Thuesen L, Svensson R, Olivecrona GK, James SK. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J* 2010;160:1042-1048.
89. A trial of routine aspiration thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) vs. PCI alone in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary PCI (TOTAL). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149044.
90. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Botcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Thuesen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Kruse L, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sorensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727-734.
91. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, Aupetit JF, Bonnefoy E, Finet G, Andre-Fouet X, Ovize M. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143-2148.
92. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, Andre-Fouet X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037-1044.
93. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, Andre-Fouet X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473-481.
94. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, Bohm F, Settergren M, Caidahl K, Tornvall P, Arheden H, Ryden L, Pernow J. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;96(21):1710-1715.
95. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, Jimenez M, Pare C, Bosch X, De Caralt TM, Betriu A, Masotti M. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;33:103-112.
96. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, Clemmensen P, Holmvang L, Treiman M, Jensen JS, Engstrom T. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:34-41.
97. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, Chew D, Cohen M, French J, Perera D, Ohman EM. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306:1329-1337.
98. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30:459-468.
99. Chucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001560.
100. 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.
101. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:253-262.
102. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999;99:1548-1554.
103. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR Jr., Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:22-31.
104. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr., Hamm CV, Granger CB, Armstrong PW. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010;31:1701-1707.
105. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr., van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, Zijlstra F, de Smet BJ. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:692-703.
106. Wijnbergen I, Helmes H, Tijssen J, Brueren G, Peels K, van Dantzig JM, Van't Veer M, Koolen JJ, Pijls NH, Michels R. Comparison of drug-eluting and baremetal stents for primary percutaneous coronary intervention with or without abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: DEBATER: the Eindhoven reperfusion study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:313-322.
107. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schlij G, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Cortese G, Suryapranata H, Stone GW. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level

- meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012;172:611-621.
108. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klogvaard L, Kalsoft A, Engstrom T, Botker HE, Saunamaki K, Krusel LR, Jorgensen E, Hansen HH, Christiansen EH, Ravkilde J, Kober L, Kofoed KF, Thuesen L. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:899-905.
 109. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
 110. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
 111. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITONTIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
 112. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf.
 113. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-2141.
 114. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953.
 115. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
 116. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989-2997.
 117. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:2954-2961.
 118. 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.
 119. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaute E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e553.
 120. Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA, Janssens L, Katz O, Pluta W, Ecollan P, Tendera M, van Boven AJ, Widimsky P, Andersen HR, Betriu A, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Neumann FJ, Efron MB, Lu J, Barnathan ES, Topol EJ. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention: A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:203-212.
 121. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel PA, Gibson CM, Andreotti F, Buffon A, Siller-Matula JM, Sukiennik A, De Servi S, Kubica J. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:1902-1915.
 122. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C Jr., Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaute E. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.
 123. Mehran R, Lansky AJ, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Wong SC, Nikolovsky E, Gambone L, Vandertie L, Parise H, Dangas GD, Stone GW. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149-1159.
 124. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230.
 125. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, Brodie BR, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, Moeckel M, Stone GW. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;123:1745-1756.
 126. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705-2713.
 127. 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. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-2217.
 128. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, Armstrong PW, Montalescot G, Betriu A, Neuman FJ, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ, Ellis SG. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:917-924.
 129. en Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermaas T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446-2455.
 130. Mehili J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Abciximab in patients with acute ST segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-1940.
 131. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1244-1251.
 132. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosseau O, Sack P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379:923-931.
 133. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
 134. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-2932.
 135. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med* 1998;339:1665-1671.
 136. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334(17):1084-1089.
 137. 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.
 138. Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche JM, Heuer H, Schroder R, Kropff S, Bourkaib R, Banik N, Zahn R, Teiger E. Randomized comparison of eptifibatid versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of

- the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:463-469.
139. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenestrand U, Svennblad B, Oldgren J. Eptifibatid is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:470-475.
 140. Van 't Hof AVW, 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. Pre-hospital 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.
 141. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van 't Hof AVW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *Eur Heart J* 2010;31:35-49.
 142. De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, Maioli M, Gabriel HM, Zorman S, M DEC, Rakowski T, Gyongyosi M, Dudek D. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:2361-2370.
 143. 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.
 144. 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.
 145. Fokkema ML, Vlaar PJ, Svilaas T, Vogelzang M, Amo D, Diercks GF, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Incidence and clinical consequences of distal embolization on the coronary angiogram after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:908-915.
 146. 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. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-322.
 147. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356(9247):2028-2030.
 148. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Bluhmki E, Van de Werf F. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010;160:30-35 e31.
 149. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berlioli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:2253-2261.
 150. Van De Werf F, Adgey J, Ardisino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, FaneBust R, Fox K, Granger C, Heikkilä J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Moccetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzou 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.
 151. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
 152. 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.
 153. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
 154. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;359:2651-2662.
 155. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1146-1152.
 156. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
 157. 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.
 158. 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.
 159. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van deWerf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital 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.
 160. 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.
 161. 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.
 162. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:648-652.
 163. Antman EM, LouwrenBurg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, HeidBuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-1649.
 164. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S. 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.
 165. 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.
 166. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, NoBuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-2284.
 167. 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.
 168. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
 169. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gasparone 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.
 170. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-110.
 171. 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.

172. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-2169.
173. Sanchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, Santos I, Sanchis J, Bethencourt A, Lopez-Messa J, de Prado AP, Alonso JJ, San Roman JA, Fernandez-Aviles F. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:297-307.
174. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, Lopez Bescos L, Mueller E, Pfisterer M, Van deWerf F, Zijlstra F, Verstraete M. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-128.
175. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-1622.
176. White H. 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.
177. 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.
178. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Bohm M. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634-641.
179. 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.
180. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32:972-982.
181. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen NT, Haghefelt T, Fritz-Hansen P, Hjelm E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANA-MI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96:748-755.
182. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104:285-291.
183. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyrta M, Welsby JJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-274.
184. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timmerman 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.
185. 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* 2008;29:315-323.
186. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339-1349.
187. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
188. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for noninvasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Br Med J* 2011;342:d3527.
189. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. 2004. *Chest* 2009;136(5 Suppl):e30.
190. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-3116.
191. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D, Hand MM, Hayes SN, Lewis JF, Long T, Manolio TA, Maseri A, Nabel EG, Desvigne Nickens P, Pepine CJ, Redberg RF, Rossouw JE, Selker HP, Shaw LJ, Waters DD. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: executive summary. *Circulation* 2004;109: 805-807.
192. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007;115:833-839.
193. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, Cho MC, Kim YJ, Chae SC, Yoon JH, Gwon HC, Han KR, Kim JH, Ahn YK, Jeong MH, Kim HS, Choi DJ. Sex Differences in Management and Mortality of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *Am J Cardiol* 2012;109:787-793.
194. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. Age-Specific Gender Differences in In-Hospital Mortality by Type of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:1097-1103.
195. Mehilij J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, Hall D, Neumann FJ, Schomig A. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:210-215.
196. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40-49.
197. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056-1067.
198. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.
199. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-3016.
200. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.
201. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van 't Hof AW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124:704-711.
202. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;31:1557-1564.
203. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399-2405.
204. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK., McArthur C,

- McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
205. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe 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, Blanc 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, Scherthaner 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.
206. Senthinathan A, Kelly V, Dzingina M, Jones D, Baker M, Longson D. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2011;343:d6646.
207. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;122:2736-2744.
208. 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.
209. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676-1682.
210. Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. *Arch Intern Med* 2004;164:733-740.
211. Berger AK, Duval S, Jacobs DR Jr, Barber C, Vazquez G, Lee S, Luepker RV. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. *Am J Cardiol* 2008;101:428-434.
212. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, Balestrini C, Stone G, Wharton T, Esente P, Spain M, Moses J, NoBuyoshi M, Ayres M, Jones D, Mason D, Sachs D, Grines LL, O'Neill W. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:967-972.
213. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, Ottervanger JP, Zijlstra F. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation* 2004;109:2737-2743.
214. Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Vazquez JM, Barge-Caballero E, Salgado-Fernandez J, Pineiro M, Freire-Tellado M, Varela-Portas J, Martinez L, Gomez S, Rodriguez JA, Vazquez N, Castro-Beiras A. Safety and feasibility of returning patients early to their originating centers after transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:1356-1364.
215. Newby LK, Hasselblad V, Armstrong PV, Van de Werf F, Mark DB, White HD, Topol EJ, Califf RM. Time-based risk assessment after myocardial infarction. Implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J* 2003;24:182-189.
216. Kotowycz MA, Cosman TL, Tartaglia C, Afzal R, Syal RP, Natarajan MK. Safety and feasibility of early hospital discharge in ST-segment elevation myocardial infarction- a prospective and randomized trial in low-risk primary percutaneous coronary intervention patients (the Safe-Depart Trial). *Am Heart J* 2010;159: e111-e116.
217. 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.
218. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. 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.
219. 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.
220. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.
221. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S et al.. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
222. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-2012.
223. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, Milan E, Ceconi C, Gargano M, Lo Russo R, Ferrari R. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;21:1358-1367.
224. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholtz Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Sirnes PA, Aboyans V, Ezquerro EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
225. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:459-479.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793-801.
230. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142-2151.
231. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SU-PRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134-140.
232. Lawler PR, Fillion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162(4):571-584 e572.
233. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD001800.
234. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2011;98:637-644.
235. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbanati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network.

- Arch Intern Med 2008;168:2194-2204.
236. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2010;340:b5631.
237. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
238. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Kodali M, Tomasello SD, Capranzano P, Seecheran N, Darlington A, Tello-Montoliu A, Desai B, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180-187.
239. Henry P, Vermillet A, Boval B, Guyetand C, Petroni T, Dillinger JG, Sideris G, Sollier CB, Drouet L. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemostasis* 2011;105:336-344.
240. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509-510.
241. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* 2007;41:61-67.
242. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, Mihalcsik L, Gavazzi A. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;101:786-789.
243. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
244. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-818.
245. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: 'EXCELLENT' Randomized, Multi-center Study. *Circulation* 2012;125:505-513.
246. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374-1382.
247. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, Zuffi A, Colombo F, Kubbaheh M, Cavazza C, Cangiano E, Tebaldi M, Minarelli M, Arcozzi C, Scalone A, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J* 2010;160:804-811.
248. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Bangalore S, Cutlip DE, Pencina M, Massaro JM. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010;160:1035-1041, e1031.
249. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
250. Camm AJ, Kirchhoff P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, HeidBuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
251. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk'[CHADS2 score 1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemostasis* 2010;103:683-685.
252. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, J, R, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-1441.
253. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311-1318.
254. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr., Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:522-534.
255. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, Gershlick AH, Schlitt A, Tse HF, Verheugt FW, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40:428-436.
256. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focussed update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051-2066.
257. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Licut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-260.
258. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilham J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes with Clopidogrel and Ticagrelor: Insights from PLATO. *Circulation* 2012.
259. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-997.
260. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-1917.
261. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, Lardoux H, Coste P, Lefevre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrieres J, Verstuyft C, Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation* 2010;123:474-482.
262. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
263. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gerdal M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(8):699-708.
264. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GY, Gibson CM, Kovar F, Kala P, Garcia-Hernandez A, Renfurm RW, Granger CB. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2541-2554.

265. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-2789.
266. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632.
267. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
268. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:533-535.
269. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
270. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky G, Windecker S, Funck-Brentano C, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittke ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
271. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>.
272. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455.
273. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
274. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-2159.
275. 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.
276. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:p331-401.
277. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-785.
278. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.
279. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral aspirin, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-685.
280. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan captopril on mortality 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.
281. 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. Valisartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
282. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
283. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
284. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AV, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Puri S, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
285. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
286. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
287. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
288. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
289. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
290. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
291. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzza 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.
292. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009;119:1211-1219.
293. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Jiang X, Slater J, Lejemtel T, Hochman JS. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003;24:828-837.
294. Menon V, White H, Lejemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(Suppl A):1071-1076.
295. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, Steingart R, Gin K, White HD, Hochman JS. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation* 2003;107:279-284.
296. Engstrom AE, Vis MM, Bouma BJ, van den Brink RB, Baan J Jr, Claessen BE, Kikkers WJ, Sjaauw KD, Meuwissen M, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *Eur J Heart Fail* 2010;12:276-282.
297. Jeger RV, Lowe AM, Buller CE, Pfisterer ME, Dzavik V, Webb JG, Hochman JS, Jorde UP. Hemodynamic parameters are prognostically important in cardiogenic shock but similar following early revascularization or initial medical stabilization: a report from the SHOCK Trial. *Chest* 2007;132:1794-1803.
298. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, Hochman JS. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1657-1666.
299. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic

- pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515-529.
300. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.
 301. Jeger RV, Tseng CH, Hochman JS, Bates ER. Interhospital transfer for early revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock-a report from the SHould we revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? (SHOCK) trial and registry. *Am Heart J* 2006;152:686-692.
 302. Hussain F, Philipp RK, Ducas RA, Elliott J, Dzavik V, Jassal DS, Tam JW, Roberts D, Garber PJ, Ducas J. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:540-548.
 303. Ohman EM, Nanas J, Stomel RJ, Leesar MA, Nielsen DW, O'Dea D, Rogers FJ, Harber D, Hudson MP, Fraulo E, Shaw LK, Lee KL. Thrombolysis and counterpulsation to improve survival in myocardial infarction complicated by hypotension and suspected cardiogenic shock or heart failure: results of the TACTICS Trial. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:33-39.
 304. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010;38:152-160.
 305. Bahekar A, Singh M, Singh S, Bhuriya R, Ahmad K, Khosla S, Arora R. Cardiovascular outcomes using intra-aortic balloon pump in high-risk acute myocardial infarction with or without cardiogenic shock: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;17:44-56.
 306. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van DomBurg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102-2108.
 307. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1890-1898.
 308. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ, Yip HK. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2010;38:1810-1817.
 309. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
 310. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821-828.
 311. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC et al. 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.
 312. 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.
 313. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
 314. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
 315. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
 316. 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.
 317. Levy B, Perez P, Pery J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011;39:450-455.
 318. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LV, Platou ES, Becker D, Messier MD, Huikuri HV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122:1258-1264.
 319. Askari AT, Shishebor MH, Kaminski MA, Riley MJ, Hsu A, Lincoff AM. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V. *Am Heart J* 2009;158:238-243.
 320. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, Van de Werf F, Solomon SD, Califf RM, Velazquez EJ. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALSartan In Acute myocardial infarction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:1427-1432.
 321. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038-1045.
 322. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, Jouven X. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;123:1587-1593.
 323. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47-59.
 324. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521-528.
 325. 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 JR, 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/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.
 326. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, Deakin CD, Drajer S, Eigel B, Hickey RW, Jacobs I, Kleinman ME, Kloeck W, Koster RW, Lim SH, Mancini ME, Montgomery WH, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, O'Connor RE, Okada K, Perlman JM, Sayre MR, Shuster M, Soar J, Sunde K, Travers AH, Wyllie J, Zideman D. Part 1: Executive summary: 010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122(Suppl 2):S250-275.
 327. Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK., Senecal EL, Setnik GS, Stair TO, Ruskin JN, Ellinor PT. Amiodarone or procainamide for the termination of sustained stable ventricular tachycardia: an historical multicenter comparison. *Acad Emerg Med* 2010;17:297-306.
 328. Link MS, Atkins DL, Passman RS, Halperin HR, Samson RA, White RD, Cudnik MT, Berg MD, Kudenchuk PJ, Kerber RE. Part 6: electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion, and pacing: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(Suppl 3):S706-719.
 329. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:2694-2698.
 330. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial

- infarction. *Crit Care Med* 2011;39:78-83.
331. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Betriu 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(2):529-533.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Tendera M, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677-2687.
336. Huikuri HV, Cox M, Interian A Jr., Kessler KM, Glicksman F, Castellanos A, Myerburg RJ. Efficacy of intravenous propranolol for suppression of inducibility of ventricular tachyarrhythmias with different electrophysiologic characteristics in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:1305-1309.
337. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Chucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Touboul P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:330-335.
338. 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.
339. 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.
340. Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M, Trincherio R, Adler Y, Spodick D. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1525-1529.
341. Oshero AB, Borovik-Raz M, Aronson D, Agmon Y, Kapeliovich M, Kerner A, Grenadier E, Hammerman H, Nikolsky E, Roguin A. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J* 2009;157:1074-1080.
342. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjornerheim R, Aakhus S, Forfang K, Arnesen H. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2010;106:1197-1200.
343. Porter A, Kandalkar H, Iakobishvili Z, Sagie A, Imbar S, Battler A, Hasdai D. Left ventricular mural thrombus after anterior ST-segment-elevation acute myocardial infarction in the era of aggressive reperfusion therapy-still a frequent complication. *Coron Artery Dis* 2005;16:275-279.
344. Reeder GS, Lengyel M, Tajik AJ, Seward JB, Smith HC, Danielson GK. Mural thrombus in left ventricular aneurysm: incidence, role of angiography, and relation between anticoagulation and embolization. *Mayo Clin Proc* 1981;56:77-81.
345. Keeley EC, Hillis LD. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996;19:83-86.
346. Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, Cairns JA, Skingley L, Hirsh J, Gent M. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;320:352-357.