



Managementul infarctului miocardic acut la pacienții cu supradenivelare de segment ST

Recomandări pentru managementul infarctului miocardic acut ale Societății Europene de Cardiologie

Frans Van de Werf, președinte, Diego Ardissino, Amadeo Betriu, Dennis V. Cokkinos, Erling Falk, Keith A.A. Fox, Desmond Julian, Maria Lengyel, Franz-Josef Neumann, Witold Ruzyllo, Christian Thygesen, S. Richard Uderwood, Alec Vahaian, Freek W.A. Verheugt, William Wijns

Sumar

Introducere

Definiția infarctului miocardic acut
Patogenia infarctului miocardic acut
Istoricul natural al infarctului miocardic acut
Scopurile managementului
Îngrijirea de urgență
Diagnosticul inițial și stratificarea precoce a riscului
Calmarea durerii, dispneei și anxietății
Stopul cardiac
Suportul bazal al vieții
Suportul avansat al vieții
Îngrijirea pre-spital și precoce intra-spital
Refacerea fluxului coronar și reperfuzia țesutului miocardic
Tratamentul fibrinolitic
Regimurile fibrinolitice
Intervențiile coronare percutane (PCI)
PCI primare
PCI combinate cu fibrinoliza
PCI de salvare

Aprecierea salvării miocardice prin fibrinoliză sau PCI
Antagoniștii de GP IIb/ IIIa și PCI precoce
Chirurgia de by-pass coronarian
Insuficiența de pompă și socul
Insuficiența cardiacă
Insuficiența cardiacă ușoară și moderată
Insuficiența cardiacă severă și socul
Complicațiile mecanice: ruptura cardiacă și regurgitarea mitrală
Ruptura de perete liber
Ruptura de sept ventricular
Insuficiența mitrală
Aritmiile și tulburările de conducere
Aritmiile ventriculare
Aritmiile supraventriculare
Bradycardia sinusala și blocul atrioventricular
Terapiile profilactice de rutină în faza acută
Managementul tipurilor specifice de infarct
Infarctul de ventricul drept
Infarctul miocardic la pacienții diabetici
Managementul în îngrijirea ulterioară
Managementul complicațiilor specifice intraspitalicești
Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară

Correspondență: Prof. dr. F. Van de Werf,
Gasthuisberg University Hospital, Herestraat 49, B-3000, Leuven, Belgium

Trombii intraventriculari și embolii sistemici
Pericardita
Aritmiile ventriculare tardive
Angina și ischemia post-infarct
Aprecierea riscului, reabilitarea și prevenția secundară
Aprecierea riscului
Aprecierea clinică și investigațiile ulterioare
Evaluarea viabilității miocardice și a miocardului siderat și hibernant
Evaluarea riscului aritmogen
Reabilitarea
Prevenția secundară
Logistica îngrijirii
Îngrijirea pre-spital
Unitatea de terapie coronariană (UTIC)
Utilizarea curentă a terapiilor testate de trialurile clinice
Recomandări
Referințe

Introducere

Managementul infarctului miocardic acut continuă să sufere schimbări majore. Practica trebuie să se bazeze pe dovezi solide derivate din trialuri clinice corect efectuate. Datorită numărului mare de trialuri realizate în ultimii ani asupra noilor tratamente și a noilor teste diagnostice, Societatea Europeană de Cardiologie a decis că este oportun să actualizeze ghidurile din 1996 și a numit un comitet de inițiativă. Trebuie recunoscut faptul că deși au fost realizate trialuri clinice excelente, rezultatele lor sunt deschise interpretărilor și că opțiunile terapeutice pot fi limitate de resurse. Într-adevăr, raportul cost-eficiență devine o problemă din ce în ce mai importantă în alegerea strategiilor terapeutice.

În realizarea acestor noi ghiduri, comitetul de inițiativă a încercat să clasifice utilitatea sau eficacitatea tratamentelor recomandate de rutină și nivelul de evidență pe care se bazează aceste recomandări. Utilitatea sau eficiența unui tratament recomandat vor fi prezentate după cum urmează:

Clasa I = evidențe și/sau acord general că acel tratament este benefic, util și eficient;

Clasa II = dovezi discordante și/sau divergență de opinii cu privire la eficacitatea tratamentului;

IIa: majoritatea dovezilor/ opiniilor sunt în favoarea utilității/ eficienței;

IIb: utilitatea/ eficiența sunt mai puțin bine stabilite de dovezi/ opinii;

Clasa III = dovezi sau acord general că acel tratament nu este util/ eficient și în unele cazuri poate fi dăunător.

Nivelul de evidență va fi clasificat astfel: nivelul A, date derivate din cel puțin două trialuri clinice randomizate; nivelul B, date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat și/sau metaanaliză sau din studii nerandomizate; nivelul C, consens de opinie al experților bazat pe trialuri și pe experiența clinică. Așa cum se întâmplă cu orice ghiduri, ele nu sunt imprescriptibile. Pacienții variază atât de mult de la unul la altul încât îngrijirea individuală este de o importanță capitală și rămâne loc pentru judecata clinică, experiență și bun simț.

Definiția infarctului miocardic acut

Infarctul miocardic acut poate fi definit din diferite perspective în funcție de caracteristicile clinice, electrocardiografice (ECG), biochimice și patologice.¹ Este acceptat faptul că termenul de infarct miocardic reflectă moartea miocitelor cardiace determinată de ischemia prelungită.

ECG poate arăta semne de ischemie miocardică, adică modificări de segment ST și de undă T, precum și semne de necroză miocardică, adică modificări ale morfologiei complexului QRS. O definiție în lucru pentru infarctul miocardic acut *în evoluție*, în prezența simptomelor clinice corespunzătoare, a fost stabilită după cum urmează: (1) pacienți cu supradenivelare de segment ST, adică supradenivelare nouă de segment ST la nivelul punctului J cu pragul de $\geq 0,2$ mV în derivațiile V1 până la V3 și $\geq 0,1$ mV în celelalte derivații, sau (2) pacienți fără supradenivelare de segment ST, adică cei cu subdenivelare de ST sau anomalii de undă T. Infarctul miocardic *clinic constituit* poate fi definit de orice undă Q în derivațiile V1-V3, sau undă Q $\geq 0,03$ s în derivațiile I, II, aVL, V4, V5 sau V6.

Infarctul miocardic poate fi recunoscut atunci când nivelele sanguine ale biomarkerilor sunt crescute. Markerul preferat pentru afectarea miocardică este troponina cardiacă (I sau T) ce are specificitate cardiacă aproape absolută, precum și o sensibilitate crescută. Cea mai bună alternativă este CK-MB, care este mai puțin specifică decât troponina cardiacă, dar are o specificitate clinică mai mare pentru injuria

ireversibilă. O valoare crescută a troponinei sau a CK-MB este definită drept una care depășește percentila a 99-a din populația de referință.

Prezentul ghid se referă doar la pacienții cu simptome ischemice și *supradenivelare persistentă* de segment ST pe ECG. Marea majoritate a acestor pacienți vor prezenta o creștere specifică a biomarkerilor de necroză miocardică și progresia către infarct miocardic cu unda Q. Au fost realizate ghiduri separate² de către un alt comitet de inițiativă al Societății Europene de Cardiologie pentru pacienții care se prezintă cu simptome ischemice, dar fără supradenivelare persistentă de segment ST.

Patogeneza infarctului miocardic acut

Un sindrom coronarian acut este aproape întotdeauna cauzat de o reducere bruscă a fluxului coronar determinat de ateroscleroză cu tromboză suprapusă, cu sau fără vasoconstricție simultană.³ Prezentarea clinică și prognosticul depind de localizarea obstrucției și de severitatea și durata ischemiei miocardice. În infarctul miocardic cu supradenivelare de ST predomină tromboza ocluzivă și persistentă. Între 2/3 și 3/4 din trombi coronarieni fatali sunt precipitați de o ruptură bruscă a plăcii vulnerabile (placa inflamată, bogată în lipide, acoperită cu un strat subțire fibros), restul cazurilor fiind explicate prin alte mecanisme mai puțin dovedite, cum ar fi eroziunea plăcii. Până la 3/4 din trombi cauzatori de infarct par să evolueze pe plăci care determină stenoze ușoare sau moderate înaintea infarctului și după tromboliză.⁴ Totuși, stenozele severe sunt mai predispuse să prezinte complicații la nivelul plăcii care să ducă la infarct, decât stenozele ușoare.⁵ Infarctul miocardic cauzat de ocluzia completă a arterei coronare începe să se dezvolte după 15-30 de minute de ischemie severă (în absența fluxului antegrad sau pe colaterale) și progresează dinspre subendocard spre subepicard dependent de timp (fenomenul front de undă). Reperfuzia, inclusiv recrutarea de colaterale, poate salva miocardul la risc de la necroză, iar fluxul subcritic, dar persistent poate extinde fereastra de timp în care se poate obține salvarea miocardică prin reperfuzia completă.

Răspunsul trombotic la ruptura plăcii este dinamic: tromboza și tromboliza, adesea asociate cu vasospasm, apar simultan, cauzând obstrucție intermitentă a fluxului și embolizare distală.^{3,6} Ultima duce la obstrucție microvasculară ce poate împiedica reperfuzia

miocardică în ciuda obținerii patenței arterei epicardice cauzatoare de infarct.⁷ În tromboza coronariană, obstrucția inițială a fluxului este de obicei datorată agregării plachetare, dar fibrina este importantă pentru stabilizarea ulterioară a trombului plachetar precoce fragil.⁶ Prin urmare, atât plachetele cât și fibrina sunt implicate în evoluția trombului coronarian persistent.

Istoria naturală a infarctului miocardic acut

Istoria naturală reală a infarctului miocardic este greu de stabilit din mai multe motive: frecvența mare a infarctului silențios, frecvența morții de cauză coronariană acută în afara spitalului și metodele variate utilizate în diagnosticul acestei afecțiuni. Studiile comunitare^{8,9} au dovedit în mod constant, că fatalitatea atacului cardiac acut este de 30-50% în prima lună și că aproape jumătate din aceste decese apar în primele 2 ore. Mortalitatea inițială mare pare să se fi modificat puțin în ultimii 30 de ani.¹⁰ În contrast cu mortalitatea comunitară, s-a obținut o scădere marcată în ceea ce privește mortalitatea celor tratați în spital. Înainte de introducerea unităților de terapie intensivă coronariană în 1960, mortalitatea intraspitalicească era în medie 25-30%.¹¹ O reevaluare sistematică a studiilor de mortalitate din era pretrombolitică de la mijlocul anilor 80 a arătat o fatalitate medie de 18%.¹² Odată cu răspândirea utilizării drogurilor fibrinolitice, aspirinei și intervențiilor coronariene, mortalitatea la o lună s-a redus la 6-7%, cel puțin în acele centre care participă la trialurile pe scară largă și utilizează terapia trombolitică, aspirina și/sau intervențiile coronariene. În recentul studiu European Heart Survey, mortalitatea la pacienții care se prezintă cu sindroame coronariene acute cu supradenivelare de segment ST a fost de 8,4% la o lună.¹³ Investigatorii studiului WHO-MONICA au demonstrat în mod convingător că, de asemenea la nivel populațional, introducerea noilor tratamente pentru îngrijirea coronariană a fost strâns legată de scăderea ratei evenimentelor coronariene și a mortalității la 28 de zile.⁹

S-a dovedit de mult că anumiți factori sunt predictivi pentru deces la pacienții internați pentru infarct miocardic.¹¹ Factorii principali de prognostic sunt vârsta, antecedentele personale patologice (diabet zaharat, infarct vechi), indicatorii mărimii infarctului, incluzând localizarea infarctului (anterior vs inferior),

tensiunea arterială scăzută la internare, clasa Killip la internare și extensia ischemiei exprimată prin supradenivelarea și/sau subdenivelarea segmentului ST pe electrocardiogramă. Acești factori rămân valabili și astăzi.¹⁴

Scopurile managementului

În timp ce interesul principal al doctorului este prevenția decesului, în cazul pacienților cu infarct miocardic scopul este minimalizarea disconfortului pacientului și limitarea injuriei miocardice. Îngrijirea poate fi împărțită în patru faze:

1. Îngrijirea de urgență unde principalele considerente sunt diagnosticul rapid și stratificarea precoce a riscului, ușurarea durerii și prevenția sau tratamentul stopului cardiac.
2. Îngrijirea precoce unde principalele considerente sunt inițierea reperfuziei cât mai rapide în scopul limitării mărimii infarctului și prevenția reinfarctizării și expansiunii infarctului, precum și tratamentul complicațiilor precoce (insuficiența de pompă, șocul și aritmiile maligne).
3. Îngrijirea ulterioară în care sunt vizate complicațiile tardive.
4. Aprecierea riscului și metode pentru prevenirea progresiei bolii coronariene, apariția unui nou infarct, insuficienței cardiace și a decesului.

Aceste faze pot corespunde îngrijirii prespitalicești, departamentului de urgență sau unității de îngrijire coronariană (UTIC), post UTIC și salonului obișnuit, dar de fapt există o întrepătrundere a acestor faze, așa încât această clasificare este artificială.

Îngrijirea de urgență

Diagnosticul inițial și stratificarea precoce a riscului

Diagnosticul rapid și stratificarea precoce a riscului pentru pacienții care prezintă durere toracică acută sunt importante în identificarea celor la care intervenția precoce poate îmbunătăți prognosticul. Pe de altă parte, atunci când diagnosticul de infarct miocardic a fost eliminat, atenția poate fi focalizată asupra altor cauze cardiace sau non-cardiace pentru simptomatologia prezentă.

Inițial trebuie făcut un diagnostic de lucru al infarctului miocardic. Acesta se bazează de obicei pe istoricul de durere toracică severă care durează 20 de minute sau mai mult și care nu răspunde la nitroglicerina. Sugestive sunt istoricul anterior de boală coronariană, iradierea durerii la baza gâtului, în mandibulă sau pe brațul stâng. Durerea poate să nu fie severă și, mai ales la pacienții vârstnici, alte manifestări cum ar fi fatigabilitatea, dispneea, slăbiciunea sau sincopa sunt întâlnite frecvent. Nu există semne fizice diagnostice pentru infarctul miocardic, dar cei mai mulți pacienți prezintă activarea sistemului nervos autonom (paloare, transpirații) și fie hipotensiune, fie presiunea pulsului scăzută. Alte semne sunt neregularitatea pulsului, bradicardie sau tahicardie, zgomot 3 prezent și raluri pulmonare bazale.

O electrocardiogramă trebuie obținută cât mai curând posibil. Chiar și în stadiul precoce, ECG este rareori normală.^{15,16} În cazul supradenivelării de segment ST sau unui bloc de ram stâng nou sau presupus nou, terapia de reperfuzie trebuie administrată și trebuie luate măsuri pentru inițierea tratamentului cât mai curând posibil. Totuși, ECG este adesea echivocă în primele ore și chiar în infarctul dovedit este posibil să nu arate semnele clasice de supradenivelare de segment ST sau undă Q nou apărută. Înregistrările repetate ECG trebuie realizate și, când este posibil, ECG actuală trebuie comparată cu traseele anterioare. Uneori poate fi utilă înregistrarea unor derivații suplimentare (V7, V8 în infarctul posterior adevărat). Monitorizarea ECG trebuie inițiată cât de curând posibil la toți pacienții pentru a detecta aritmiile maligne.

Prelevarea de sânge pentru dozarea markerilor serici se face de rutină în faza acută, dar nu trebuie așteptat rezultatul pentru inițierea terapiei de reperfuzie. Obiectivarea creșterii markerilor de necroză poate fi utilă în decizia inițierii terapiei de reperfuzie (de ex. la pacienții cu bloc de ram stâng).

Ecocardiografia bidimensională a devenit o tehnică utilă la patul pacientului în triajul pacienților cu durere toracică acută. Tulburările regionale de cinetică apar în primele secunde după ocluzia coronariană, cu mult înaintea necrozei.¹⁷ Totuși, tulburările de cinetică parietală nu sunt specifice pentru infarctul miocardic acut și pot fi datorate ischemiei sau infarctului mai vechi. Ecografia bidimensională este de o valoare deosebită pentru diagnosticul altor cauze de durere toracică: disecția acută de aortă, revărsatul pericardic sau embolia

pulmonară masivă.¹⁸ Absența tulburărilor de cinetică parietală exclude infarctul miocardic major. În cazurile dificile poate fi utilă coronarografia.

Scintigrafia de perfuzie miocardică a fost de asemenea utilizată cu succes, deși inconstant, în triajul pacienților care se prezintă cu durere toracică acută.^{19,20} O scintigrafie de perfuzie miocardică de repaus cu tehnetiū-99m normală practic exclude infarctul miocardic major. O scintigramă anormală nu este diagnostică pentru infarctul acut decât dacă se știa că anterior era normală, dar indică prezența bolii coronariene și necesitatea reevaluării ulterioare.

Atunci când istoricul, ECG și markerii serici nu sunt diagnostici pentru infarctul miocardic pacientul poate fi supus unui test de stress pentru investigarea bolii coronariene.

Rezumat: diagnosticul inițial al infarctului miocardic acut

- Istoric de durere/ disconfort toracic
- Supradenivelare de segment ST sau bloc de ram stang (presupus nou) pe ECG de la internare. Adesea sunt necesare înregistrări repetate ECG.
- Markerii de necroză miocardică crescuți (CK-MB, troponine). Nu trebuie așteptate rezultatele pentru inițierea tratamentului de reperfuzie!
- Ecocardiografia bidimensională și scintigrafia de perfuzie miocardică utile în excluderea diagnosticului de infarct miocardic acut

Ameliorarea durerii, dispneei și anxietății

Ameliorarea durerii este de maximă importanță, nu numai din cauze etice, dar și pentru că durerea este asociată cu activarea simpatică ce determină vasoconstricție și crește sarcina inimii. Opioidelor intravenoase - morfina sau, când este disponibilă, diamorfina - sunt analgezicele cel mai frecvent utilizate în acest context (de ex. 4-8 mg de morfină cu doze adiționale de 2 mg la intervale de 5 min până la calmarea durerii); injecțiile intramusculare trebuie evitate. Administrări repetate pot fi necesare. Efectele adverse includ greața și vărsătura, hipotensiune cu bradicardie, depresie respiratorie. Antiemeticele pot fi administrate simultan cu opioidele. Hipotensiunea și bradicardia răspund de obicei la atropină, iar

deprimarea respiratorie la naloxona, care trebuie să fie întotdeauna disponibilă. Dacă opioidelor nu reușesc să calmeze durerea după administrări repetate, beta-blocantele intravenos sau nitrații intravenos sunt uneori eficiente. Oxigenul (2-4 l/min pe mască sau canule nazale) trebuie administrat în special la cei cu dispnee sau care prezintă semne de insuficiență cardiacă sau șoc. Monitorizarea non-invazivă a saturației oxigenului este utilă în decizia administrării de oxigen sau, în cazuri severe, a ventilației mecanice.

Anxietatea este un răspuns natural la durere și la circumstanțele ce însoțesc un accident coronarian. Calmarea pacienților și a însoțitorilor este de mare importanță. Dacă pacientul devine excesiv de agitat, se poate administra un tranchilizant, dar opioidelor sunt de obicei suficiente.

Rezumat: calmarea durerii, dispneei și anxietății.

- Opioidelor intravenos (de ex. 4-8 mg morfină) cu doze adiționale de 2 mg la intervale de 5 min.
- Oxigen (2-4 l/min) dacă prezintă dispnee sau insuficiență cardiacă.
- Beta-blocante sau nitrați intravenos dacă durerea nu cedează la opioide
- Anxioliticele pot fi utile.

Stopul cardiac

Suportul bazal al vieții

Cei nepregătiți sau neechipați pentru efectuarea suportului avansat trebuie să înceapă suportul bazal recomandat de ghidurile internaționale din 2000 pentru resuscitare și îngrijirea cardiovasculară de urgență.²¹

Suportul avansat al vieții

Paramedicii antrenați și alte cadre medicale trebuie să asigure suportul avansat, după cum este descris în ghidurile internaționale pentru resuscitare cardiopulmonară și îngrijire cardiovasculară de urgență.²²

Îngrijirea prespital sau precoce în spital

Restabilirea fluxului coronarian și reperfuzia țesutului miocardic

Pacienții cu simptomatologie clinică de infarct miocardic și cu supradenivelare persistentă de segment ST sau bloc de ram stâng nou sau presupus nou, reperfuzia precoce mecanică sau farmaceutică trebuie realizată cu excepția cazurilor când există contraindicații clare.

Tratamentul fibrinolic

Dovezi ale beneficiului

Mai mult de 150.000 de pacienți au fost randomizați în trialuri tromboliză vs. control sau în trialuri ce comparau regimuri fibrinolitice diferite.²³⁻³⁵ Pentru pacienții aflați la mai puțin de 12 ore de la debutul simptomelor, evidențele în favoarea fibrinolizei sunt covârșitoare.

Conform analizei Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) pentru cei care s-au prezentat la mai puțin de șase ore, cu supradenivelare de ST sau bloc de ramură nou instalat, tratamentul fibrinolic a prevenit 30 de decese la 1000 de pacienți tratați și 20 decese în grupul celor trombolizați în intervalul 7 -12 ore. Dincolo de 12 h nu există evidențe de beneficiu ale administrării trombolitice pentru grup ca întreg.²³ Amplitudinea supradenivelării sau tipul de bloc nu sunt precizate în aceste metaanalize. Totuși, cele mai multe trialuri incluse în metaanaliză aveau drept criterii de includere supradenivelarea segmentului ST \geq 1mm sau BRS nou apărut.

ISIS-2²⁴ a demonstrat beneficiu adițional important în cazul administrării aspirinei, beneficiul combinat fiind de 50 vieți salvate la 1000 de pacienți tratați. Se remarcă o consistență a beneficiului în toate subgrupurile prestabilite. Cel mai mare beneficiu absolut se înregistrează la cei cu risc maxim, deși beneficiul proporțional este asemănător.

La pacienții peste 75 ani tratați în primele 24 de ore beneficiul pe supraviețuire demonstrat de metaanaliza FTT a fost mic, nesemnificativ statistic.²² Două studii de tip registru^{36,37} au pus sub semnul întrebării tratamentul fibrinolic la vârstnici, unul dintre acestea sugerând efecte mai degrabă negative ale fibrinolizei la această categorie de pacienți.³⁶ Totuși, o reanaliză recentă a secretariatului FTT indică faptul că aproximativ 3300 pacienți cu vârsta peste 75 ani veniți sub 12 h de la debutul simptomelor cu supradenivelare de ST sau bloc de ramură nou instalat au avut o rată a

mortalității semnificativ redusă în urma terapiei fibrinolitice (29,4% vs 26%, P=0,03)³⁸

Timpul până la administrarea tratamentului fibrinolic

Cel mai mare beneficiu se observă la cei tratați rapid după instalarea simptomelor. Analiza studiilor în care mai mult de 6000 de pacienți au fost randomizați, fie la tratament fibrinolic prespitalicesc, fie la fibrinoliză precoce în spital a arătat reducerea mortalității precoce cu 15-20 % la cei tratați în faza prespital.³⁹⁻⁴¹ Fibrinolytic overview²³ a raportat scăderea progresivă cu 1,6 decese/1000 pacienți tratați pentru fiecare oră de întârziere în aplicarea fibrinolizei. Într-o altă meta-analiză a 22 trialuri⁴² o reducere importantă a mortalității a fost consemnată în cazul pacienților tratați în primele 2 ore (44% vs. 20% pentru cei tratați mai târziu). Aceste calcule bazate pe studii, în care timpul până la tratament nu a fost randomizat, trebuie interpretate cu atenție deoarece timpul până la prezentare nu este randomizat. Cu toate acestea trebuie considerate un suport adițional indirect în favoarea trombolizei pre-spital. Apariția agenților fibrinolitici ce pot fi administrați în bolus intravenos va facilita fibrinoliza pre-spital.

Riscurile fibrinolizei

Terapia fibrinolică este asociată cu un mic, dar semnificativ, exces de accidente vasculare cerebrale, aproximativ 3,9/1000 pacienți tratați²³, toate acestea apărând în prima zi după tratament. Accidentele vasculare precoce sunt în general hemoragice, iar cele care survin tardiv sunt mai frecvent trombotice sau embolice. Este un trend nesemnificativ statistic pentru mai puține accidente tromboembolice în perioadele tardive la cei tratați cu fibrinoliză. Parte din excesul total de accidente vasculare, este la pacienții care ulterior mor și se regăsește în reducerea mortalității globale (1,9/1000 pacienți). Astfel este un exces de aproximativ 2 accidente vasculare nonfatale/1000 de supraviețuitori tratați. Dintre acestea jumătate prezintă sechele moderate sau severe. Vârsta înaintată, subponderalitatea, sexul feminin, antecedente de boală cerebrovasculară sau hipertensiune, hipertensiune sistolică și diastolică la internare, sunt predictorii semnificativi ai hemoragiei intracraniene.⁴³⁻⁴⁵ Hemoragii noncerebrale majore (necesitând transfuzii sau amenințătoare de viață) pot apărea la 4-13% din pacienții tratați. Cele mai frecvente surse de sângerare sunt legate de procedurile

invazive efectuate. Predictorii independenți pentru hemoragiile non-cerebrale sunt vârsta înaintată, greutatea mică și sexul feminin chiar și în cazul celor care nu au fost supuși intervențiilor percutane.

Administrarea streptokinazei și anistreplazei poate fi asociată cu hipotensiune, dar reacțiile alergice severe sunt rare. Administrarea de rutină a hemisuccinatului de hidrocortizon nu este indicată. În caz de hipotensiune poate fi oprită temporar perfuzia, se lasă capul patului sau se vor ridica picioarele pacientului. Ocazional pot fi necesare atropina sau umplerea volemică.

Compararea agenților fibrinolitici

Nici GISSIS-2²⁷, nici ISIS-3²⁵ nu au arătat diferențe de mortalitate între grupurile tratate cu streptokinază, t-PA și anistreplaza. Mai mult, heparina administrată subcutanat nu a redus mortalitatea cu neutilizarea ei. Totuși, studiul GUSTO²⁸ a utilizat t-PA administrat în 90 minute²⁹ (comparativ cu studiile anterioare ce au folosit t-PA administrat în 3 ore). Regimul combinat, t-PA accelerat și heparină nefracționată a generat 10 decese mai puțin la 1000 pacienți tratați. Riscul de AVC este mai mare cu t-PA sau anistreplaza decât cu streptokinaza²⁴⁻²⁸. În studiul GUSTO s-au înregistrat 3 accidente vasculare cerebrale suplimentare la 1000 pacienți tratați cu t-PA accelerat și heparină comparativ cu streptokinază și heparina subcutanat²⁸; doar unul din cei trei a supraviețuit cu un deficit rezidual. Pentru a evalua corect beneficiul, trebuie să luăm în considerare și reducerea ratei de deces în grupul tratat cu t-PA. Au fost studiate câteva variante de t-PA. Bolusul dublu de r-PA (reteplase) nu a oferit avantaje comparativ cu protocolul accelerat de t-PA, cu excepția ușurinței în administrare. Un singur bolus de TNK-PA (tenecteplase) raportat la greutate este echivalent cu protocolul accelerat de t-PA utilizând indicele de mortalitate la 30 zile. Administrarea de TNK-PA a fost asociată cu o rată semnificativ redusă a hemoragiilor cerebrale și cu o nevoie redusă de transfuzii. Terapia fibrinolică în bolus poate facilita un tratament mai rapid pre- și intraspitalicesc și reduce riscul erorilor de medicație. Alegerea agentului fibrinolic se face baze individuale comparând riscul și beneficiul, dar și în funcție de disponibilitate sau cost.⁴⁵ Pentru pacienții tratați tardiv, agenții fibrinolitici ar putea fi mai eficienți.^{30,33,48}

Tabel 1 Contraindicațiile fibrinolizei

Absolute

Implicații clinice

Există dovezi clare că administrarea promptă de streptokinază și aspirină reprezintă un beneficiu real în termeni de mortalitate și morbiditate, aceste medicamente având efecte aditive. Când există facilități și există personal calificat medical sau paramedical capabil să analizeze pe loc sau să transmită electrocardiograma la spital pentru supervizare, tromboliza pre-spital este recomandată dacă pacientul are criterii clinice de infarct miocardic și ECG arată supradenivelare de segment ST sau bloc de ram stâng nou instalat.

Dacă nu există contraindicație clară, pacienții cu infarct diagnosticați pe baza simptomatologiei, supradenivelării de segment ST sau BRS nou instalat, trebuie să primească aspirină și terapie fibrinolică, cât mai precoce. Un scop realist este de a iniția fibrinoliza în 90 minute de la apelul pacientului (“call to needle time”) sau în 30 minute de la sosirea în spital (“door to needle time”). La pacienții cu evoluție lentă, neclară, monitorizarea clinică, EKG și dozarea repetată a enzimelor trebuie făcută pentru diagnosticul infarctului în evoluție.

Terapia fibrinolică nu trebuie administrată la cei care se prezintă la mai mult de 12 ore de la debutul simptomelor, decât dacă există evidență de ischemie activă, cu criterii electrocardiografice de fibrinoliză. Pacienții vârstnici fără contraindicații trebuie să primească terapie fibrinolică dacă nu se poate efectua terapie de reperfuzie mecanică în timp util.

Contraindicațiile fibrinolizei

Contraindicațiile absolute și relative ale fibrinolizei sunt prezentate în tabelul 1. Trebuie subliniat că diabetul, în particular retinopatia diabetică, nu reprezintă contraindicație a fibrinolizei. Deși resuscitarea traumatică este considerată o contraindicație relativă, tromboliza pre-spital poate îmbunătăți prognosticul pacienților la care resuscitarea nu a avut rezultat.⁴⁹

Modalități de administrare ale tratamentului fibrinolic

Dozele agenților fibrinolitici în uz și indicațiile coterapiei antitrombinice se regăsesc în tabelul 2.

AVC hemoragic sau AVC de cauza neclară în antecedente (indiferent de vechime)
 AVC ischemic în ultimele 6 luni
 Leziuni SNC sau neoplasme
 Intervenții majore ortopedice/chirurgicale sau traumatisme craniene importante în ultimele 3 săptămâni
 Hemoragie gastro-intestinală în ultima lună
 Discrazii sangvine cunoscute
 Disecția de aortă

Relative

AIT în ultimele 6 luni
 Terapie anticoagulantă orală
 Sarcina sau prima săptămână post-partum
 Puncții în zone necompresibile
 Resuscitare traumatică
 HTA refractară (TA sistolică >180 mm Hg)
 Boli hepatice avansate
 Endocardita infecțioasă
 Ulcer peptic activ

Tabel 2 Regimuri de administrare ale fibrinoliticelelor în infarctul miocardic acut

	Tratament inițial	Co-terapie antitrombinică	Contraindicații
SK	1,5 ml U în 100 ml glucoza 5% sau SF 0,9% în 30-60 min	fără sau heparina i.v. 24-48 ore	administrare anterioară de SK sau anistreplaza
Alteplase (t-PA)	15 mg i.v. bolus 0,75 mg/kg în 30 min, apoi 0,5 mg/kg în 60 min i.v. Doza totală maximă 100 mg	Heparina i.v. 24-48 ore	
Reteplase (r-PA)	10 U+10 U i.v.bolus la interval de 30 min	Heparina i.v. 24-48 ore	
Tenecteplase (TNK-tPA)	bolus unic i.v. 30 mg pt. G<60 kg 35 mg pt. 60-70 kg 40 mg pt. 70-80 kg 45 mg pt. 80-90 kg 50 mg pt. G>90 kg	Heparina i.v. 24-48 ore	

Acest tabel prezintă protocoalele cele mai folosite. N.B. Aspirina ar trebui administrată la toți pacienții fără contraindicații

Readministrarea unui agent fibrinolic

Dacă există evidență de reocluzie sau de reinfarctare, cu recurența supradenivelării de segment ST sau bloc de ramură stângă, terapia fibrinolică trebuie din nou administrată în cazul în care nu e disponibilă terapia de reperfuzie mecanică.⁵⁰ Streptokinaza și anistreplaza nu trebuie readministrate deoarece anticorpii persistă cel puțin 10 ani, la niveluri care îi scad eficiența.⁵¹ Alteplase (t-PA) și variantele nu determină formarea de anticorpi. Readministrarea fibrinoliticelelor poate determina o creștere a complicațiilor hemoragice.

Terapia anticoagulantă și antiplachetară adjuvantă

Beneficiul independent și aditiv al aspirinei a fost descris mai sus. Nu este clar dacă aspirina acționează prin stimulara fibrinolizei, prin prevenirea reocluziei sau prin limitarea efectelor microvasculare ale activării plachetare. Studiile privind ocluzia tardivă au arătat că aspirina este mai bună în prevenirea recurențelor evenimentelor clinice, decât în menținerea patenței vasului.⁵² Prima doză de 150-325 mg trebuie mestecată (nu se vor administra preparate enterosolubile), doza zilnică ulterioară fiind de 75- 160 mg. Dacă nu este posibilă ingestia, se va administra preparatul intravenos (250 mg).

Agregarea plachetară este doar parțial inhibată de aspirină. Un progres a fost reprezentat de descoperirea inhibitorilor receptorilor GP IIb/IIIa care blochează calea finală a agregării plachetare. Studii

angiografice⁵³⁻⁵⁷ au demonstrat că inhibitorii II b/IIIa în combinație cu jumătate de doză de fibrinolic și doză redusă de heparină determină rata de flux TIMI III similară sau ușor mai mare în comparație cu regimul fibrinolic clasic. De asemenea, s-a arătat că se asociază și cu rezoluția mai mare a supradenivelării ST, sugerând o îmbunătățire a reperfuziei tisulare. Beneficiul clinic și siguranța acestor combinații au fost testate în două mari trialuri.^{58,59} Rezultatele nu au arătat mortalitate mai mare la 30 zile sau o rată a hemoragiei intracraniene. A existat o rată mai mică de reinfarctare în spital, dar un risc mai mare de complicații hemoragice non-cerebrale în special la pacienții vârstnici. În concluzie, utilizarea de rutină a dozelor reduse de fibrinolic în combinație cu abciximab sau alt inhibitor de GP II b/IIIa nu poate fi recomandată. Dacă această combinație poate fi benefică la anumite subgrupuri de pacienți (de exemplu la cei cu risc înalt sau cei ce vor fi supuși angioplastiei precoce), necesită încă studii.

Heparina este larg utilizată în timpul și după fibrinoliză, în special în combinație cu t-PA. Heparina nu îmbunătățește liza imediată a cheagului,⁶⁰ dar patența vasului, evaluată la ore-zile după terapia trombolitică cu t-PA, este mai bună la cei la care se utilizează heparină intravenos.^{61,62} Nu au existat diferențe în ceea ce privește patența arterei între administrarea intravenoasă sau subcutană asociată cu streptokinaza.⁶³ Administrarea prelungită intravenoasă nu s-a demonstrat a preveni reocluzia la cei cu fibrinoliză eficientă demonstrată angiografic.⁶⁴ Se poate întrerupe administrarea de heparină la 24-48 ore de la tromboliza cu t-PA. Valori APTT mai mari de 70s s-au asociat cu rată crescută de mortalitate, sângerare sau reinfarctare.⁶⁵ Monitorizarea frecventă a APTT și administrarea per kgc a heparinei au redus riscul de hemoragii non-cerebrale.^{59,66}

Heparinele cu greutate moleculară mică sunt o fracțiune a heparinei standard. Există câteva avantaje cel puțin teoretice ale HGMM comparativ cu HNF: activitatea selectivă anti

fXa, farmacocinetica predictibilă, legare scăzută de proteine, activare plachetară scăzută, risc mai mic de trombocitopenie, nu necesită monitorizare a APTT-ului. Heparinele cu greutate moleculară mică au fost studiate la un număr mare de pacienți cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST, însă doar recent au început să fie studiate în combinație cu agenții fibrinolitici. Două studii au demonstrat că dalteparina poate reduce riscul ischemiei recurente⁶⁷ și a formării trombului, dar are un risc mai mare de sângerare.⁶⁸ În trei studii bazate pe angiografie⁶⁹⁻⁷¹ enoxaparina sau dalteparina au fost asociate cu o rată mai mică de reocluzie. În ASSENT- 3, primul mare studiu cu HGMM, enoxaparina (30 mg i.v. bolus și 1 mg/kgc/12 ore- 7 zile)⁵⁹ în asociere cu tenecteplase a redus riscul reinfarctării și a ischemiei refractare comparativ cu HNF. Nu s-a înregistrat o rată crescută a hemoragiei cerebrale, ci doar o creștere moderată a hemoragiilor non- cerebrale. Mortalitatea la 30 zile a fost mai mică cu enoxaparină. Totuși, în studiul ASSENT-3 PLUS^{71a} administrarea pre-spital a enoxaparinei (în aceleași doze) a determinat o creștere a hemoragiei intracerebrale. Acest lucru a fost demonstrat pentru pacienții cu vârsta peste 75 ani. Sunt necesare studii mari pentru a indica utilizarea enoxaparinei sau a altor HGMM în combinație cu agenții fibrinolitici.

Inhibitorii direcți de trombină (hirudina, bivalirudin și argatroban) ca și adjuvanți ai fibrinolizei par să determine o rată superioară de patență a vasului și mai puține evenimente hemoragice comparativ cu heparina.⁷²⁻⁷⁴ Totuși, două mari trialuri nu au demonstrat beneficiul clar al hirudinei.^{75,76} Un trial multicentric (streptokinază în combinație cu bivalirudin) nu a arătat un beneficiu clar.⁷⁷ Bivalirudina nu a determinat o reducere a mortalității la 30 zile dar s-a asociat cu o rată mai mică a reinfarctării și cu o creștere nesemnificativă a complicațiilor hemoragice non-cerebrale. Bivalirudina nu a fost aprobată în Europa. Dozele recomandate de heparină sunt prezentate în tabelul 3.

Tabel 3 Heparina în co-terapie

Heparina bolus i.v.: 60 U/kg cu un maxim de 4000 U,

apoi pev 12 U/kg/ora pentru 24-48 ore cu un maxim de 1000 U/ora astfel încât APTT să fie între 50-70 ms.

APTT trebuie monitorizat la 3, 6, 12, 24 ore după începerea tratamentului

Intervențiile coronariene percutanate (PCI)

Intervențiile coronariene percutanate (PCI) în primele ore ale infarctului miocardic se

împart în PCI primare, PCI combinate cu terapie de reperfuție farmacologică și PCI “de salvare”, după ce reperfuția farmacologică a eșuat.

PCI primare

Este definită drept angioplastia și/sau stentarea fără terapie fibrinolică precedentă sau concomitentă; este opțiunea terapeutică preferată atunci când se poate efectua în primele 90 de minute de la primul contact medical. Necesită o echipă experimentată, care include nu numai cardiologi intervenționiști, dar și personal auxiliar specializat. Asta înseamnă că doar spitalele cu programe bine stabilite de cardiologie intervențională trebuie să folosească PCI primare ca un tratament de rutină la pacienții ce se prezintă cu semne și simptome de infarct miocardic acut. Rate mai mici de mortalitate la pacienții care fac PCI primare se observă în centrele care au efectuat un număr mare de proceduri intervenționale.⁷⁸ Pacienții care sunt admiși în spitale ce nu au laborator de cateterism vor fi evaluați individual pentru a stabili beneficiile potențiale ale reperfuției mecanice, în raport cu riscurile și întârzierea aplicării tratamentului date de transportul pacientului în laboratorul de cateterism intervențional cel mai apropiat. Recent, investigatorii din DANAMI-2 au comparat dacă strategia transferului de rutină la un centru terțiar pentru PCI primară este superioară trombolizei în spitalul la care a fost admis (internat) inițial.⁷⁹ Protocolul permite timp de transfer de până la 3 ore (de la internarea în spitalul inițial până la sosirea în centrul cu laborator de cateterism). Timpul mediu de parcurs cu ambulanța a fost de < 32 de minute, iar timpul mediu de la ajungerea de la primul spital și începutul procedurii invazive a fost de sub 2 ore. O reducere semnificativă la end-point-urile combinate de mortalitate, reinfarctare și accident vascular cerebral s-a găsit la 30 de zile la pacienții transferați care au făcut PCI primară (14,2 % față de 8,5%, $p < 0.002$), în timp ce reducerea mortalității nu a fost semnificativă (8,6% față de 6,5%, $p=0,20$). În studiul CAPTIM care a comparat tromboliza pre-spital (ambulanță) cu PCI primară nu s-au găsit diferențe semnificative pentru end-pointul combinat (8,2 % față de 6,2 %) iar mortalitatea la 30 de zile a fost cu 1 % mai mare în brațul cu PCI primară (3,8 % față de 4,8 %).⁸⁰

PCI primare sunt eficiente în securizarea și menținerea patenței arterei coronare și evitarea unor riscuri ale fibrinolizei. Studii clinice randomizate care compară PCI primare efectuate în timp util cu terapia

fibrinolică, efectuate în centre experimentate cu volum mare de proceduri, au arătat o rată mai crescută a patenței arterei, o rată de reocluzie mai scăzută, funcție ventriculară stângă reziduală îmbunătățită și rezultate clinice mai bune⁸¹⁻⁸⁷. Implantarea de rutină a stenturilor intracoronariane la pacienții cu infarct miocardic acut scade necesitatea de a efectua revascularizarea de vas – țintă, dar nu e asociată cu scăderea semnificativă a mortalității și a ratei de reinfarctare,^{88,89} comparativ cu angioplastia primară.

Pacienții care au contraindicație de a primi terapie fibrinolică au rata de mortalitate și morbiditate mai mare decât cei ce pot primi astfel de tratament.⁹⁰ PCI primară poate fi efectuată cu succes la marea majoritate a acestor pacienți.⁹¹ PCI primară este tratamentul preferat la pacienții cu șoc.

PCI combinată cu fibrinoliza.

PCI efectuată de rutină, imediat după terapia fibrinolică, pentru a îmbunătăți reperfuția sau de a reduce riscul reocluziei, a dezamăgit într-un număr de studii clinice mai vechi, toate arătând tendința de a crește mortalitatea și riscul de complicații.⁹²⁻⁹⁴ Experiența crescută și disponibilitatea de stenturi și de agenți antiplachetari mai puternici (antagoniștii de receptori ai glicoproteinei IIb/IIIa și tienopiridinele) au făcut ca PCI după fibrinoliză să fie mai sigură și mai eficientă. Strategia de reperfuție combinată (farmacologică pre-spital și mecanică) ar putea fi eficientă⁹⁵ și este în prezent sub investigații.

PCI de salvare.

PCI de salvare este definită ca PCI efectuată pe o arteră coronară ce rămâne ocluzionată în ciuda terapiei fibrinolitice. Experiența limitată derivată din două studii randomizate^{96,97} sugerează un trend spre beneficiu clinic, dacă vasul responsabil de infarct poate fi deschis prin angioplastie. Cu toate că rata de succes a angioplastiei este mare, o problemă nerezolvată este lipsa unor metode noninvazive sigure pentru investigarea patenței arterei responsabile de infarct. Date limitate dintr-un număr de studii arată că transferul către un centru terțiar pentru PCI de salvare se poate face în siguranță.⁹⁸ Intervențiile coronare la pacienții care au primit doza completă de fibrinolică și antagonist de glicoproteină IIb/IIIa pot determina complicații hemoragice excesive.

Terapia de reperfuzie

Recomandări	Clasa I	IIa	IIb	III	Nivel de evidență
Terapia de reperfuzie este indicată la toți pacienții cu istoric de durere toracică/disconfort sub 12 ore asociată cu supradenivelare de segment ST sau bloc de ram stâng nou/ presupus nou pe ECG	X				A
PCI primară					
Terapia de preferat dacă este realizată de o echipă cu experiență în mai puțin de 90 minute după primul contact medical	X				A
Indicată la pacienții în șoc și la cei cu contraindicații pentru fibrinoliză	X				C
Inhibitorii de receptori GP IIb/IIIa și PCI primară fără stent	X				A
cu stent		X			A
PCI de salvare					
după tromboliză nereușită la pacienții cu infarct întins		X			B
Tratament fibrinolitic					
În absența contraindicațiilor (vezi Tabelul 1) și dacă PCI primară nu poate fi realizată în mai puțin de 90 minute de la primul contact medical de către o echipă experimentată, reperfuzia farmacologică ar trebui inițiată cât mai precoce. Alegerea agentului fibrinolitic depinde de raportul beneficiu-risc, disponibilitate și cost	X				A
La pacienții care se prezintă târziu (>4h de la debutul simptomelor), sunt preferați agenții mai fibrin-specifici, ca tenecteplaza sau alteplaza		X			B
Dozele agenților fibrinolitici și antitrombotici sunt prezentate în Tabelul 2 și 3					
Inițierea prespital a terapiei fibrinolitice dacă există facilitățile necesare	X				B
Readministrarea agenților litici fără imunogenitate dacă există dovezi de reocluzie și reperfuzia mecanică nu este disponibilă		X			B
Dacă nu s-a administrat aspirina, va fi mestecată o doză de 150-325 mg (forma enterosolubilă nu este recomandată)	X				A
La cei care primesc alteplază sau reteplază, ar trebui administrată heparină într-o doză în funcție de greutate, cu ajustarea dozelor precoce și repetat în funcție de aPTT	X				B
La cei care primesc streptokinază heparina este opțională		X			B

Cuantificarea miocardului salvat prin fibrinoliză sau PCI

Cu toate că nu este frecvent utilizată în practică, scintigrafia miocardică de perfuzie reprezintă o soluție tehnică eficientă pentru cuantificarea miocardului salvat prin fibrinoliză sau PCI. Se poate administra intravenos un traser de perfuzie (Technetiu – 99m) înainte de

intervenție și obținerea imaginilor teritoriului la risc, iar imaginile teritoriului la risc pot fi obținute în primele șase ore. Repetarea injectării și un nou set de imagini în faza de recuperare definesc mărimea finală a zonei de infarct și cantitatea de miocard salvată prin comparație cu teritoriul la risc.^{85,99}

Antagoniștii GP II b/III a și PCI precoce

În ultimii ani au fost efectuate studii randomizate cu abciximab ca terapie antiplachetară de asociere în timpul PCI pe artera responsabilă de infarct.^{89,100-102}

Studiul RAPPORT¹⁰² a arătat că abciximab îmbunătățește rezultatul clinic imediat (mortalitate, infarct miocardic și revascularizare de urgență) și scade necesarul pentru stentare de salvare. Complicațiile hemoragice au fost însă mai frecvente în grupul cu abciximab, probabil ca rezultat al dozelor relativ mari de heparină. În plus, end-point-ul primar combinat de mortalitate, reinfarctare și orice revascularizare nu a fost semnificativ îmbunătățit de abciximab la șase luni. Rolul abciximabului în timpul PCI primare a fost ulterior investigat în studiile ISAR-2, CADILLAC și ADMIRAL. În studiul ISAR-2¹⁰¹ administrarea de abciximab și doze reduse de heparină în timpul stentării primare a fost asociată cu reducerea semnificativă în end-point-ul combinat de deces, reinfarctare și revascularizarea leziunii țintă la treizeci de zile, dar rata de restenoză angiografică nu s-a redus. În studiul ADMIRAL, abciximabul administrat înaintea cateterismului a îmbunătățit rezultatele clinice și angiografice după stentarea primară.¹⁰⁰ În cel mai mare studiu, CADILLAC, efectul favorabil al abciximabului a fost observat doar la

administrarea în timpul angioplastiei primare, nu și în timpul stentării primare.⁸⁹

Astfel, datele curente susțin utilizarea abciximabului în combinație cu heparina în doză mică în cursul angioplastiei primare. Administrarea de rutină a abciximabului în cursul stentării primare reprezintă încă subiect de discuție.

By pass-ul aorto-coronarian

Numărul pacienților care necesită by-pass aorto-coronarian în faza acută a infarctului miocardic este limitată. Poate fi indicat când PCI a eșuat, când s-a produs ocluzie bruscă a arterei în timpul cateterismului, dacă nu se poate face PCI, într-un grup selectat de pacienți cu șoc cardiogen sau în asociere cu chirurgia pentru defect de sept interventricular sau regurgitare mitrală prin disfuncție sau ruptură de mușchi papilar.

Insuficiența de pompă și șocul

Variatele statusuri hemodinamice care pot apărea în infarctul miocardic sunt înscrise în Tabelul 4. De asemenea, insuficiența cardiacă poate surveni din complicațiile mecanice și aritmice (vezi capitolele respective).

Tabel 4 Spectrul clinic al statusurilor hemodinamice în infarctul miocardic și tratamentul

Normal: tensiune arterială normală, alura ventriculară și frecvența respiratorie normale, circulație periferică bună.

Status hiperdinamic: tahicardie, zgomote bine bătute, circulație periferică bună; se indică tratament cu betablocante.

Bradycardie-hipotensiune: hipotensiune "caldă", bradicardie, venodilatație, jugulare neturgide, perfuzie tisulară scăzută. Adesea în infarctul miocardic inferior, și poate fi determinat de opioide. Răspunde la atropină sau pacing.

Hipovolemia: venoconstricție, jugulare neturgide, hipoperfuzie tisulară. Răspunde la infuzia de fluide.

Infarct de ventricul drept: jugulare turgide, hipoperfuzie tisulară sau șoc, bradicardie, hipotensiune. Vezi textul.

Insuficiența de pompă: tahicardie, tahipnee, puls slab, hipoperfuzie tisulară, hipoxemie, edem pulmonar acut. Vezi textul.

Șoc cardiogen: hipoperfuzie severă, oligurie, hipotensiune severă, puls filiform, tahicardie, edem pulmonar acut. Vezi textul

Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă stângă în timpul fazei acute din infarctul miocardic se asociază cu prognostic prost pe termen lung și scurt.¹⁰³ Semnele clinice sunt dispneea, tahicardia sinusală, prezența zgomotului 3 și ralurile pulmonare care inițial sunt bazale, dar se pot extinde pe întreaga arie pulmonară. Totuși

congestia pulmonară importantă poate fi prezentă și fără semne auscultatorii. Examinarea repetată a cordului și a ariilor pulmonare trebuie făcută la toți pacienții în timpul fazei acute a infarctului miocardic, împreună cu observarea celorlalte semne vitale.

Măsurile generale includ monitorizarea pentru aritmie, verificarea anomaliilor

electrolitice, diagnosticarea altor comorbidități existente, ca boala pulmonară sau valvulopatie semnificativă. Congestia pulmonară poate fi obiectivată prin radiografie pulmonară la patul bolnavului. Ecocardiografia este foarte utilă în evaluarea extinderii zonei miocardice afectate, funcției mecanice VS și altor complicații ca insuficiența mitrală, ruptura de sept interventricular, care pot fi cauza disfuncției cardiace. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau șoc, revascularizarea percutanată sau chirurgicală poate îmbunătăți supraviețuirea.

Gradul insuficienței cardiace poate fi cuantificat conform clasificării Killip:¹⁰⁴ clasa 1: fără raluri sau zgomot 3; clasa 2: raluri până la jumătatea câmpurilor pulmonare sau zgomot 3; clasa 3: raluri mai sus de jumătatea câmpurilor pulmonare; clasa 4: șoc cardiogen.

Insuficiența cardiacă ușoară și moderată

Oxigen trebuie administrat precoce pe sondă sau mască, dar cu precauție la cei cu boală pulmonară cronică. Se recomandă monitorizarea saturației în oxigen.

Stadiile incipiente de insuficiență cardiacă răspund repede la administrarea de diuretic cum ar fi furosemid, administrat lent intravenos 20-40 mg, repetat la 1-4 ore dacă e necesar. Dacă răspunsul nu e satisfăcător, nitroglicerina intravenos sau nitrați oral sunt indicați. Doza va fi titrată funcție de valoarea tensiunii arteriale pentru a evita hipotensiunea. Inhibitorii de enzima de conversie ar trebui administrați în primele 48 ore în absența hipotensiunii, hipovolemiei sau insuficienței renale semnificative.

Insuficiența cardiacă severă și șocul

Oxigenul și un diuretic de ansă trebuie administrate ca mai sus. Dacă pacientul nu are hipotensiune, se va administra nitroglicerina intravenos, începând cu 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, și crescând doza la fiecare 5 minute până la o reducere a tensiunii arteriale cu 15mm Hg sau până la o valoare a tensiunii arteriale sistolice de 90mmHg. Se va măsura presiunea în artera pulmonară, presiunea în capilarul pulmonar și debitul cardiac cu ajutorul unui cateter flotant și se va ținde să se obțină o presiune în capilarul pulmonar sub 20mmHg și un index cardiac peste 2 l/min m^2 .

Agenții inotropi pozitivi vor fi luați în considerare dacă există hipotensiune. Dacă sunt semne de hipoperfuzie renală, dopamina se recomandă în doză de 2,5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ min intravenos. Dacă domină congestia pulmonară,

dobutamina se preferă, începând cu o doză de 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, care se poate crește treptat la 5-10 min până la 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sau până se obține redresarea hemodinamică.

Trebuie verificate și gazele sanguine. Intubarea orotraheală și ventilarea mecanică se indică la o presiune parțială de oxigen sub 60 mmHg în ciuda administrării de oxigen 100% cu debit de 8-10 l/min și a unor doze adecvate de bronhodilatatoare. Pacienții cu insuficiență cardiacă acută pot avea miocard siderat (reperfuzat dar fără recuperarea imediată a funcției contractile) sau hipoperfuzat, miocard viabil. Identificarea și revascularizarea miocardului hipoperfuzat poate duce la îmbunătățirea funcției ventriculare.

Șocul cardiogen

Șocul cardiogen este o stare clinică de hipoperfuzie caracterizată printr-o tensiune arterială sistolică <90mmHg și o presiune de umplere >20mmHg sau un index cardiac <1,8 l/min m^2 . Șocul este de asemenea considerat prezent dacă sunt necesari agenți inotropi administrați intravenos sau balon de contrapulsatie aortică pentru a menține tensiunea arterială sistolică >90mmHg și un index cardiac > 1.8l/min/ m^2 . Tromboliza precoce reduce incidența șocului cardiogen.

Diagnosticul șocului cardiogen ar trebui pus când celelalte cauze de hipotensiune au fost excluse: hipovolemia, reacțiile vasovagale, diselectrolitemiile, efectele adverse farmacologice sau aritmiile. Se asociază de regulă cu necroza extensivă a ventriculului stâng, dar poate apărea și în infarctul de ventricul drept. Funcția ventriculului stâng și complicațiile mecanice asociate trebuie evaluate prin ecocardiografie Doppler bidimensională. Hemodinamica se apreciază adesea prin cateter flotant. Presiunea de umplere (presiunea capilară pulmonară) ar trebui menținută peste 15mmHg pentru un index cardiac > 2l/kgc/min. Dopamina în doze de 2.5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se poate administra pentru ameliorarea funcției renale; se poate lua în considerare și adăugarea de dobutamina 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Pacienții în șoc cardiogen de regulă se află în acidoză. Corecția acidozei este importantă deoarece catecolaminele au efect slab în acidoză. Terapia suportivă cu balon de contrapulsatie este recomandată ca o punte către manevrele intervenționale.

PCI de urgență sau chirurgia cardiacă pot fi salvatoare de viață și vor fi luate în considerare în fazele inițiale.^{105,106} Dacă nici una

dintre aceste variante nu sunt disponibile sau eventual cu mare întâziere, se recomandă

tromboliza.

Rezumat: insuficiența de pompă și șocul

- Diagnostic: radiografie cardiopulmonară, ecocardiografie, cateterism de ventricul drept
- Tratamentul insuficienței cardiace ușoare sau moderate:
 - Oxigen
 - Furosemid 20-40mg iv repetat la 1-4 ore la nevoie
 - Nitrați: dacă nu există hipotensiune
 - IEC în absența hipotensiunii, hipovolemiei sau insuficienței renale
- Tratamentul insuficienței cardiace severe:
 - Oxigen
 - Furosemid: ca mai sus
 - Nitrați: dacă nu există hipotensiune
 - Agenți inotropi pozitivi: dopamină sau dobutamină
 - Monitorizare hemodinamică prin cateter flotant
 - Support ventilator dacă presiunea oxigenului este scăzută
 - Revascularizare precoce
- Tratamentul șocului cardiogen:
 - Oxigen
 - Monitorizare hemodinamică prin cateter flotant
 - Agenți inotropi pozitivi: dopamină sau dobutamină
 - Support ventilator dacă presiunea oxigenului este scăzută
 - Balon de contrapulsăție aortică
 - Revascularizare precoce sau *device*-uri de asistare ventriculară stângă

Complicațiile mecanice: ruptura cardiacă și regurgitarea mitrală

Ruptura de perete liber

Ruptura acută de perete liber

Se caracterizează prin colaps cardiovascular cu disociație electromecanică. De regulă e fatal în câteva minute și nu răspunde la manevrele de resuscitare. Rareori este timp suficient pentru a duce pacientul într-un serviciu de chirurgie cardiacă.

Ruptura subacută de perete liber

În aproximativ 25% din cazuri, mici cantități de sânge ajung în pericard și produc o degradare hemodinamică treptată.^{107,108} Tabloul clinic simulează reinfarctarea datorită recurenței durerii și reapariției supradenivelării de segment ST, dar mai frecvent apare deteriorare hemodinamică rapidă cu hipotensiune tranzitorie sau persistentă. Semnele clasice de tamponadă apar și pot fi confirmate ecografic. Deși ecografia nu poate arăta adesea locul de ruptură, poate demonstra prezența lichidului pericardic cu sau fără semne de tamponadă. Numai prezența

lichidului pericardic nu e suficientă pentru a diagnostica ruptura subacută de perete liber, deoarece acesta este relativ frecvent întâlnit după infarctul miocardic acut. Aspectul tipic este de masă ecodensă în spațiul pericardic, sugestiv pentru tromb (hemopericard). Chirurgia cardiacă de urgență se impune ca atitudine terapeutică, funcție de statusul clinic al pacientului. Pericardiocenteza poate ameliora hemodinamica la pacienții cu tamponadă și șoc, în așteptarea intervenției chirurgicale.¹⁰⁹

Ruptura de sept interventricular

Ruptura de sept interventricular apare devreme în infarctul miocardic acut, cu o incidență de 1-2% din toate infarctele.¹¹⁰ Fără intervenție chirurgicală, mortalitatea este 54% în prima săptămână și 92% în primul an.¹¹¹ Diagnosticul, la început suspectat datorită deteriorării clinice severe, este confirmat prin decelarea unui suflu sistolic intens, prin ecografie și/sau prin detectarea creșterii concentrației de oxigen în ventriculul drept. Suflul poate fi uneori discret sau absent. Ecocardiografia relevă locul și mărimea defectului septal, șuntul stânga-dreapta fiind evidențiat prin Doppler color și cuantificat prin

Doppler pulsat. Velocitatea maximă prin defectul interventricular, măsurată prin Doppler continuu, poate fi folosită la calcularea presiunii sistolice în ventriculul drept sau în artera pulmonară.

Tratamentul cu vasodilatatoare, ca nitroglicerina intravenos, poate fi benefic dacă nu există șoc cardiogen, dar balonul de contrapulsatie intraaortic este cea mai bună metodă de a asigura suportul circulator până la intervenția chirurgicală. Intervenția chirurgicală de urgență oferă singura șansă de supraviețuire în ruptura mare de sept interventricular după infarctul miocardic cu șoc cardiogen.^{112,113} Chiar dacă nu există instabilitate hemodinamică, chirurgia precoce este adesea indicată, deoarece defectul poate crește.¹¹⁴ Închiderea percutană a defectului a fost raportată, dar e nevoie de mai multă experiență pentru a fi recomandată.

Trebuie efectuată coronarografie preoperatorie. Se vor insera și by-pass-uri dacă e necesar. Predictorii de prognostic prost în perioada postoperatorie sunt: șocul cardiogen, localizarea posterioară, disfuncția de ventricul drept, vârsta, amânarea operației.^{111,112} Mortalitatea intraspitalicească postoperator este de 25-60%,^{114,115} iar 95% dintre supraviețuitorii sunt în clasa I-II NYHA.¹¹⁵

Insuficiența mitrală

Insuficiența mitrală este frecventă după infarctul miocardic acut. Se poate produce prin trei mecanisme: (1) dilatare de inel mitral datorat dilatării sau disfuncției de ventricul stâng, (2) disfuncție de mușchi papilar apărută de obicei la cei cu infarct miocardic inferior, (3) ruptura de mușchi papilar. Ruptura de mușchi papilar se manifestă tipic ca o deteriorare hemodinamică bruscă. Datorită creșterii rapide și severe a presiunii în atrii stâng, suflul e adesea atenuat. Severitatea regurgitării e cel mai bine apreciată prin ecocardiografie Doppler color. Cea mai frecventă cauză de ruptură de mușchi papilar este un mic infarct al mușchiului papilar postero-medial, în aria de distribuție a coronarei drepte sau a circumflexei. În unele cazuri e necesară ecografia transesofagiană pentru a stabili clar diagnosticul.

Șocul cardiogen și edemul pulmonar acut cu insuficiență mitrală severă necesită intervenție chirurgicală de urgență. Montarea balonului de contrapulsatie aortică este salutară pe perioada preoperatorie¹¹⁵, iar coronarografia trebuie efectuată.

Înlocuirea valvulară este procedura de ales pentru ruptura de mușchi papilar, deși

repararea valvei poate fi încercată în anumite cazuri selecționate.¹¹⁹ Dacă nu există ruptură de mușchi papilar, se va încerca revascularizarea miocardică în teritoriul arterei responsabile.

Aritmiile și tulburările de conducere

Aritmiile și tulburările de conducere sunt extrem de frecvente în timpul primelor ore ale infarctului de miocard. În unele cazuri, cum ar fi tahicardia ventriculară, fibrilația ventriculară și BAV complet, viața este amenințată și necesită corecție imediată. Adesea aritmiile sunt manifestarea unor boli subiacente severe cum ar fi ischemia, insuficiența de pompă, disfuncții cronotrope, hipoxia, tulburări electrolitice (hipopotasemia), perturbări ale echilibrului acido-bazic care necesită atenție și măsuri de corecție. Necesitatea tratamentului și urgența acestuia depind mai ales de consecințele hemodinamice ale tulburărilor de ritm.

Aritmii ventriculare

Ritmuri ectopice ventriculare

Extrasistolele ventriculare sunt comune în prima zi, iar aritmiile complexe (extrasistolele ventriculare multifocale, în salve scurte sau fenomenul R/T) sunt comune. Valoarea lor predictivă pentru fibrilația ventriculară este discutabilă. Nu necesită terapie specifică.

Tahicardia ventriculară

Lambourile de tahicardie ventriculară nesuținută pot fi bine tolerate și nu necesită neapărat măsuri de terapie. Episoadele prelungite pot determina hipotensiune și insuficiență cardiacă sau pot degenera în fibrilație ventriculară. Betablocantele, în lipsa contraindicațiilor, sunt de primă alegere. Dacă riscul estimat pentru fibrilație ventriculară este crescut, xilina este, de obicei, medicamentul de primă alegere: bolus inițial de 1 mg/kg intravenos, ce poate fi urmat de jumătate din această doză la fiecare 8-10 min până la maximum 4 mg/kg sau perfuzie intravenoasă continuă (1-3 mg/min). Amiodarona intravenos (5mg/kg în prima oră, urmată de 900-1200mg/24h) poate fi superioară. Șocul electric extern este indicat în tahicardia ventriculară susținută cu alterare hemodinamică. Dacă nu este disponibil un defibrilator, merită de încercat lovitura de pumn precordială. Este important să diferențiem tahicardia ventriculară de ritmul

idioventricular accelerat, obișnuit o consecință inofensivă a reperfuziei, în care alura ventriculară este mai mică de 120 bătăi/min.

Fibrilația ventriculară

Cardioversia imediată se impune. Trebuie urmate recomandările ghidului internațional (2000) pentru resuscitare cardiopulmonară și urgențe cardiovasculare.^{21,22}

Aritmii supraventriculare

Fibrilația atrială complică aproximativ 15-20% din infarctele de miocard și e frecvent asociată cu afectări severe ale ventriculului stâng și insuficiență cardiacă. De obicei este autolimitată. Episoadele pot dura de la minute la ore și sunt adesea repetitive. În multe cazuri alura ventriculară nu este rapidă, aritmia este bine tolerată și nu necesită tratament. În alte situații alura ventriculară rapidă contribuie la insuficiența cardiacă și necesită tratament prompt. Betablocanțele și digoxinul sunt eficiente în scăderea ratei ventriculare în multe cazuri, dar amiodarona poate fi mai eficientă în eradicarea aritmiei.¹²⁰ Șocul electric extern poate fi, de asemenea, folosit, dar numai dacă este strict necesar, deoarece recurențele sunt foarte frecvente.

Alte tahicardii supraventriculare sunt rare și, de regulă, autolimitate. Ele pot răspunde la compresia sinusului carotidian. Betablocanțele pot fi eficiente, când nu sunt contraindicate, dar verapamilul nu este recomandat. Adenosina intravenos poate fi luată în considerare în astfel de cazuri dacă se elimină flutterul atrial și dacă statusul hemodinamic este stabil; este necesară monitorizarea ECG în timpul administrării. Șocul electric extern trebuie folosit dacă aritmia este prost tolerată.

Bradycardia sinusală și blocurile cardiace

Bradycardia sinusală este comună în prima oră, în special în infarctul miocardic inferior. În unele cazuri poate fi rezultatul administrării opioidelor. Se poate însoți de hipotensiune arterială severă, caz în care trebuie tratată cu atropină intravenos, începând cu o doză de 0,3-0,5mg, repetată până la o doză totală de 1,5-2,0 mg. Dacă apare mai târziu în timpul infarctului miocardic, reprezintă un semn de evoluție favorabilă și nu necesită tratament.

Totuși, ocazional, se poate asocia cu hipotensiune arterială. Dacă nu răspunde la atropină, este recomandată cardiostimularea temporară.

Blocul atrioventricular de gradul I nu necesită tratament.

Blocul atrioventricular de gradul II tipul I (Mobitz I sau Wenckebach) este în general asociat cu infarct miocardic inferior și rar produce efecte hemodinamice severe. În acest ultim caz, atropina este prima alegere; dacă eșuează, se instituie pacingul.

Blocul atrioventricular de gradul II tipul II (Mobitz II) și blocul atrioventricular complet au indicație pentru inserția electrodului de cardiostimulare, în cazul în care bradicardia produce hipotensiune arterială sau insuficiență cardiacă. Dacă tulburările hemodinamice sunt severe trebuie luată în considerare cardiostimularea atrioventriculară secvențială. Apariția unui nou bloc de ramură sau hemibloc indică de regulă un infarct miocardic anterior întins. Există o mare probabilitate pentru a dezvolta blocul atrioventricular complet, ca și insuficiența de pompă. Plasarea preventivă a electrodului de cardiostimulare temporară este justificată. Asistola poate urma unui bloc atrioventricular, unui bloc bi- sau trifascicular ori unui șoc electric extern. Dacă electrodul de pacing este plasat trebuie încercată cardiostimularea. Altfel, trebuie inițiate masajul cardiac extern și ventilația și pornită cardiostimularea transtoracică.

Inserția intravenoasă a unui electrod de cardiostimulare, așa cum s-a discutat mai sus, trebuie făcută în prezența unui bloc atrioventricular avansat și luată în considerare în cazul dezvoltării unui bloc bi-, sau trifascicular. Unii cardiologi preferă abordul subclavicular, dar acesta trebuie evitat după fibrinoliză sau în prezența anticoagulării. În aceste cazuri trebuie alese alte aborduri.

Profilaxia de rutină în faza acută

Aspirina

Dovezi convingătoare ale eficienței aspirinei au fost aduse de trialul ISIS-2²³ care a arătat că beneficiile aspirinei și streptokinazei se însumează.

Există puține contraindicații în utilizarea aspirinei. Ea nu trebuie dată însă la cei cu hipersensibilitate cunoscută, ulcer peptic sângerând, discrazii sangvine sau boli hepatice severe. Ocazional, aspirina poate constitui un trigger bronhospastic la astmatici. Spre deosebire de situația fibrinolizei, nu există date clare ale relației dintre eficacitate și timpul de la apariția simptomelor. Totuși, aspirina trebuie dată tuturor pacienților cu infarct miocardic acut cât mai precoce după stabilirea diagnosticului prezumtiv. Aceasta reprezintă aproximativ 85-95% din cazurile de infarct miocardic.

Medicamentele antiaritmice

Deși s-a demonstrat că lidocaina poate reduce incidența fibrilației ventriculare în faza acută a infarctului miocardic,^{121,122} acest medicament crește semnificativ riscul de asistolă¹²². O meta-analiză a 14 trialuri a arătat o creștere nesemnificativă a mortalității la pacienții tratați cu lidocaină față de lotul de control.¹²³ Profilaxia de rutină cu acest medicament nu se justifică.

Beta-blocantele

Au fost realizate multe trialuri cu beta-blocante intravenos în faza acută a infarctului miocardic, datorită potențialului lor de a limita mărimea infarctului, de a reduce rata aritmiilor fatale și de a ușura durerea. Analiza combinată a 28 de trialuri¹²⁴ cu beta-blocante intravenos a arătat o scădere clară a mortalității la 7 zile de la 4,3% la 3,7% sau șase vieți salvate la 1000 de pacienți tratați. Aceste studii au fost realizate înainte de utilizarea largă a fibrinoliticelelor sau de utilizarea revascularizării coronariene percutanate primare. Două trialuri randomizate cu betablocante intravenos au fost realizate de la utilizarea fibrinolizei.^{125,126} Numărul mic de evenimente a fost prea mic pentru a se putea trage concluzii. O analiză post-hoc a utilizării atenololului în trialul GUSTO-I și o trecere în revistă sistematică nu recomandă utilizarea de rutină a beta-blocantelor intravenos precoce.^{127,128} Utilizarea betablocantelor intravenos în faza acută a infarctului miocardic este puțin folosită în multe țări. Sunt argumente în favoarea utilizării beta-blocantelor intravenos când se asociază tahicardia (în absența insuficienței cardiace), relativă hipertensiune arterială sau durere ce nu cedează la opioide. E mai prudent să testăm răspunsul pacientului la această formă de terapie, utilizând mai întâi preparate cu durată scurtă de acțiune. Totuși, la majoritatea pacienților e suficientă administrarea orală.

Nitrații

O meta-analiză a 10 trialuri, cu 2041 pacienți tratați cu nitrați intravenos precoce a arătat o reducere semnificativă (o treime) a mortalității.¹²⁹ Fiecare trial a fost de mici dimensiuni, cuprinzând în total doar 329 decese; rezultatele, deși înalt semnificative, au limite largi de confidență. Trialul GISSI-3¹³⁰ a testat strategia administrării de rutină a nitraților intravenos versus administrarea selecționată în caz de ischemie continuă, la 19394 de pacienți. Nu s-a observat o reducere semnificativă a mortalității în cazul administrării de rutină. Trialul ISIS-4,¹³¹ în care s-a administrat mononitrat oral în acut, continuat pentru o lună, nu a arătat nici un beneficiu. Mai mult, nu a fost constatat nici un beneficiu în trialul ESPRIM al molsidominei,¹³² un donor de oxid nitric. De aceea, utilizarea de rutină a nitraților în faza inițială a infarctului miocardic nu s-a dovedit a fi de valoare și nu este recomandată.

Blocantele canalelor de calciu

O meta-analiză a trialurilor cu blocante ale canalelor de calciu administrate precoce în infarctul miocardic acut a demonstrat o tendință de evoluție negativă, nesemnificativă statistic.¹³³ Nu există nici o indicație pentru folosirea blocantelor canalelor de calciu în scop profilactic în faza acută a infarctului miocardic.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei(IECA)

Este astăzi bine stabilit că IECA trebuie dați pacienților care au o scădere a fracției de ejeție sau fenomene de insuficiență cardiacă în faza acută. GISSI-3,¹³⁰ ISIS-4¹³¹ și studiul Chinez¹³⁴ au arătat că administrarea din prima zi a IECA reduce mortalitatea în următoarele 4-6 săptămâni cu un mic, dar semnificativ procent. Totuși, CONSENSUS II,¹³⁵ nu a arătat un beneficiu. Acest lucru poate fi un joc al întâmplării sau datorat faptului că tratamentul a fost inițiat devreme cu un preparat intravenos. O analiză sistematică a trialurilor cu IECA administrați precoce în infarctul miocardic acut a arătat că această terapie este sigură, bine tolerată și asociată cu o reducere mică dar semnificativă a mortalității la 30 de zile, cu un maxim de beneficiu observat în prima săptămână.¹³¹ În prezent este un consens general în a iniția tratamentul cu IECA în primele 24 de ore, în absența contraindicațiilor.¹³⁶ Părerile sunt încă împărțite dacă să administrăm IECA tuturor pacienților sau numai celor cu risc înalt.

Profilaxia în faza acută

Recomandări	Clasa I	IIa	IIb	III	Nivel de evidență
Aspirina: 150-325mg (gastro-solubilă)	X				A

Tabel 5 Dozele IECA în studii

	Doza inițială	Doza țintă
CONSENSUS II ¹³⁵ enalapril	1 mg i.v. enalaprilat în 2h, urmat de 2–5mg de două ori pe zi, crescând până la 20 mg, dacă este tolerat	Până la 20mg/zi
GISSI-3 ¹³⁰ lisinopril	5 mg inițial	până la 10mg/zi
ISIS-4 ¹³¹ captopril	6.25 mg inițial, 12.5mg după 2h, 25mg la 10–12h	până la 50mg x 2/zi
CHINESE ¹³⁴ captopril	6.25 mg inițial, 12.5mg după 2h, dacă este tolerat	până la 12,5mg x 3/zi
SMILE ²⁰⁶ zofenopril	7.5mg inițial, repetat după 12h și administrarea dozelor duble repetat, dacă este tolerat	până la 30mg x 2/zi
AIRE ²⁰⁵ ramipril	2.5mg x 2/zi, crescându-se până la 5mg x 2/zi dacă este tolerat	până la 5mg x 2/zi
SAVE ²⁰⁴ captopril	testarea a 6.25mg, crescându-se până la 25mg x 3/zi, dacă este tolerat	până la 50mg x 3/zi
TRACE ²⁰⁷ trandolapril	testarea a 0.5mg	până la 4mg/zi
Betablocante intravenos: pentru toți pacienții care nu au contraindicații Beta-blocante oral: cfr. infra		X A
IECA: forma orală administrată din ziua 1 tuturor pacienților care nu au contraindicații		X A
pacienților cu risc înalt	X	A
Nitrații		X A
Blocantele canalelor de calciu		X B
Magneziu		X A
Lidocaină		X B

Magneziul

O meta-analiză a trialurilor privind terapia cu magneziu în infarctul miocardic acut sugerează un beneficiu semnificativ,^{137,138} dar următorul mare trial ISIS-4¹³¹ nu a confirmat aceasta, deși s-a afirmat că regimul administrării de magneziu în ISIS-4 nu a fost optim. Marele trial MAGIC, recent prezentat, a confirmat lipsa de beneficiu a magneziului.¹³⁹

metabolismul miocardului ischemic, astfel determinând beneficiu clinic. Meta-analiza datelor disponibile în cazul a 1928 pacienți sugerează o reducere cu 28% a mortalității intraspitalicești (95% CI, 10-43%). Numărul de vieți salvate la 1000 de pacienți tratați a fost de 49 (95% CI, 14-83).¹⁴⁰ Dacă acest tratament ieftin trebuie recomandat de rutină, depinde de rezultatele unui mare trial aflat în derulare privind mortalitatea.

Glucoză-insulină-potasiu

Există evidențe experimentale și clinice limitate că administrarea de rutină de glucoză-insulină-potasiu poate influența favorabil

Managementul tipurilor particulare de infarct miocardic acut

Infarctul de ventricul drept

Recunoașterea infarctului de ventricul drept este importantă pentru că se poate manifesta ca și șocul cardiogen, dar strategia terapeutică specifică este diferită de cea a șocului datorat disfuncției severe a ventriculului stâng.

Infarctul ventriculului drept poate fi suspectat pe baza triadei clinice specifice, lipsită însă de sensibilitate: hipotensiune, câmpuri pulmonare clare și creșterea presiunii jugulare, la un pacient cu infarct miocardic inferior.¹⁴¹ Supradenivelarea segmentului ST în V4R este foarte sugestivă pentru diagnostic¹⁴² și această derivație trebuie cu siguranță înregistrată în toate cazurile de șoc, dacă nu de rutină. Unda Q și supradenivelarea de ST în V1-V3 sugerează, de asemenea, diagnosticul.

Ecocardiografia poate confirma diagnosticul de infarct al ventriculului drept prin următoarele caracteristici: ventricul drept dilatat și hipokinetic sau akinetic, dilatația atriului drept, viteza joasă a regurgitării tricuspidiene datorită dilatării inelului tricuspidian.

Când infarctul ventriculului drept este responsabil de hipotensiune sau șoc, este importantă menținerea presarcinii ventriculului drept. Este recomandată evitarea (pe cât posibil) a medicației vasodilatatoare, precum opioide, nitrați, diuretice și IEC. Umplerea patului vascular folosind fluide intravenoase este eficientă în multe cazuri: inițial, trebuie administrate rapid (de exemplu, cu o rată de 200 ml în 10 minute). Uneori, este necesară administrarea a 1-2 l de soluție salină în primele câteva ore și a 200 ml/h ulterior. Monitorizarea hemodinamică atentă este necesară pe durata umplerii intravenoase. Infarctul ventriculului drept se complică adesea cu fibrilație atrială. Aceasta trebuie corectată rapid, contribuția atrială la umplerea ventriculului drept fiind importantă în acest context. De asemenea, dacă apare blocul, patingul bicameral trebuie realizat în ciuda riscului de fibrilație ventriculară indusă de cateter.

S-a pus în discuție eficiența terapiei fibrinolitice în infarctul de ventricul drept,¹⁴³ aceasta fiind sigur indicată la pacientul

hipotensiv. Alternativa o reprezintă angioplastia, care poate realiza o ameliorare hemodinamică rapidă.¹⁴⁴

Infarctul miocardic la pacienții diabetici

Până la 25 % din toți pacienții cu infarct miocardic au diabet zaharat, rată aflată în creștere. Important este că pacienții diabetici se pot prezenta cu simptome atipice și insuficiența cardiacă este o complicație comună. Pacienții diabetici cu infarct miocardic au o mortalitate dublă comparativ cu pacienții non-diabetici. Există dovezi că pacienții cu diabet zaharat nu primească tratament la fel de agresiv ca cei non-diabetici, din cauza temerilor legate de complicațiile tratamentului. Diabetul zaharat nu este o contraindicație pentru terapia fibrinolitică, chiar în prezența retinopatiei. Mai mult, tratamentul cu beta-blocante și IEC pare să fie mai eficient decât la pacienții non-diabetici, iar riscul complicațiilor este neglijabil.¹⁴⁵ Faza acută a infarctului miocardic este adesea caracterizată prin deteriorarea controlului metabolic, iar hiperglicemia este un predictor independent al mortalității. Controlul strict al glicemiei prin folosirea infuziei insulină-glucoză, urmată de tratament cu doze multiple de insulină s-a dovedit a reduce mortalitatea pe termen lung.^{146,147}

Managementul evoluției tardive intraspitalicești

Managementul evoluției tardive intraspitalicești este dependent de dimensiunile necrozei miocardice, caracteristicile demografice ale pacienților și prezența sau absența comorbidităților. În timp ce pacientul care devine asimptomatic și cu afectare minimă miocardică se poate externa după câteva zile, mai ales dacă anatomia coronariană este cunoscută, cei cu disfuncție semnificativă a ventriculului stâng sau cei la risc pentru evenimente noi necesită o spitalizare prelungită.

Ambulația

Pacienții cu afectare semnificativă de ventricul stâng trebuie să rămână la pat în primele 12-24 h, timp în care devine evident

dacă infarctul miocardic se va complica. În cazurile necomplicate, pacientul se poate mobiliza într-un fotoliu târziu în prima zi, permițându-i-se autoîngrijirea și autoalimentația. Ambulația poate începe în ziua următoare și, de asemenea, se pot deplasa pe teren plat 200 m și să urce scări în următoarele zile. Cei care au avut insuficiență cardiacă, șoc cardiogen sau aritmii maligne trebuie să mențină repausul timp mai îndelungat, iar reluarea activității fizice se va face treptat, în funcție de simptome și extensia afectării miocardice.

Managementul complicațiilor specifice intraspitalicești

Tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar

Aceste complicații sunt actualmente relativ rare după infarct, cu excepția pacienților cu repaus prelungit datorită insuficienței cardiace. Astfel de pacienți trebuie tratați profilactic cu heparine cu greutate moleculară mică (HGMM). Când complicațiile apar, pacienții trebuie tratați cu doze terapeutice de HGMM, urmate de anticoagulare orală pentru 3-6 luni.

Tromboza intraventriculară și embolismul sistemic

Ecocardiografia poate evidenția prezența trombilor intraventriculari, mai ales la pacienții cu infarct miocardic anterior întins. Dacă trombii sunt mobili sau protruzivi, trebuie tratați inițial cu heparină nefracționată intravenos sau cu HGMM, iar ulterior cu anticoagulante orale cel puțin 3-6 luni.

Pericardita

Pericardita acută poate complica infarctul miocardic acut și se asociază cu prognostic prost. Se manifestă cu durere toracică care poate fi interpretată ca infarct recurent sau angină. Durerea este totuși diferită prin durata prelungită și relația cu postura și respirația. Diagnosticul poate fi susținut de prezența frecăturii pericardice. Dacă durerea este importantă, pacienții pot fi tratați cu doze crescute de ASA oral/i.v., AINS sau corticoizi. Lichidul sanguinolent cu tamponadă este rar și în mod particular asociat cu tratamentul

anticoagulant. De obicei, poate fi recunoscut ecocardiografic. Tratamentul constă în pericardiocenteză, dacă se produce deteriorare hemodinamică.

Aritmiile ventriculare tardive

Tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară care apar în prima zi au o valoare predictivă redusă pentru recurența aritmiilor. Cele care apar mai târziu au o probabilitate înaltă de reapariție și sunt asociate cu risc înalt de deces. Tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară ce apar în prima săptămână postinfarct sunt asociate cu afectare miocardică mai extinsă; o evaluare atentă a anatomiei coronariene și a funcției ventriculului stâng trebuie totdeauna realizate. Dacă este probabil ca ischemia să fie indusă de ischemie, PCI sau chirurgia trebuie considerate. Dacă aceasta este improbabilă, o varietate de abordări terapeutice este disponibilă, care până în momentul de față sunt neadecvat cercetate. Acestea includ folosirea beta-blocantelor, amiodaronei, tratament antiaritmie ghidat electrofiziologic și/sau implantarea unui defibrilator.

Angina postinfarct și ischemia

Angina sau ischemia recurentă ori inductibilă în faza precoce postinfarct necesită investigații ulterioare.

Folosirea de rutină a PCI electivă după terapia fibrinolitice a fost comparată cu abordul conservator în mai multe trialuri randomizate.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Se poate conchide că PCI de rutină, în absența ischemiei spontane sau provocate nu îmbunătățește funcția ventriculului stâng sau supraviețuirea. Totuși, pentru tratamentul anginei sau ischemiei recurente sau inductibile, datorată reocluziei sau stenozei reziduale, revascularizarea prin PCI sau by-pass coronarian are un rol stabilit.¹⁵¹ Pot fi de asemenea valoroase în tratamentul aritmiilor determinate de ischemia persistentă. Deși analiza mai multor trialuri a demonstrat că patența vasului responsabil de infarctul miocardic este un marker pentru evoluția favorabilă pe termen lung, nu s-a demonstrat că PCI tardiv, având drept unic scop restabilirea patenței influențează evenimentele tardive.¹⁵² Sunt în desfășurare trialuri randomizate asupra acestei probleme.

Chirurgia de revascularizare coronariană poate fi indicată dacă simptomele nu sunt controlate prin alte metode sau dacă

coronarografia arată leziuni de trunchi coronar stâng sau leziuni triconariene, cu funcție ventriculară alterată, pentru care chirurgia îmbunătățește prognosticul.¹⁵³

Evaluarea riscului, reabilitarea și prevenția secundară

Evaluarea riscului

Timpul

După infarctul miocardic acut este importantă identificarea pacienților la risc crescut pentru evenimente ulterioare, precum reinfarctarea sau decesul și, ca urmare, să se poată interveni pentru prevenirea acestora. Deoarece riscul evenimentelor scade în timp, este de dorit o evaluare precoce a riscului. Evaluarea clinică și aprecierea întinderii infarctului miocardic și a funcției ventriculului stâng în repaus se va face în primele 24-48 h, dar planificarea investigațiilor viitoare depinde de facilitățile locale. Tradițional, testul ECG de

efort maximal se făcea în primele 6 săptămâni pentru detecția ischemiei inductibile. Scintigrafia de perfuzie folosind vasodilatatoare și ecocardiografia cu dobutamină sunt instrumente mai recente pentru evaluarea precoce a riscului. Sunt capabile de diferențierea între ischemia în teritoriile la distanță și ischemia în miocardul viabil restant din teritoriul infarctat. Scintigrafia de perfuzie cu adenzină și ecocardiografia de stress (vasodilatatoare și dobutamină) pot fi efectuate la aproximativ 5 zile și folosite pentru ghidarea indicației de coronarografie sau externare și tratament medical.¹⁵⁴

Când intervenția coronariană primară a fost realizată cu succes, evaluarea precoce a riscului este mai puțin importantă, deoarece se presupune că leziunea coronariană responsabilă de producerea infarctului a fost tratată și stabilizată, iar preocuparea majoră este detecția ischemiei inductibile în alte teritorii. Testele de stres la 6 săptămâni, la pacienți externai, folosind ECG sau tehnici imagistice sunt recomandate acestor pacienți.

Tabel 6 Rezumat al indicațiilor pentru explorările imagistice și de stres

	La internare	În primele 48 ore	Înainte externării	După externare ^a
Eco de repaus	dacă este necesar pentru diagnostic	pentru funcția VS și pentru trombi	pentru funcția VS, insuficiența cardiacă, șoc sau nou suflu ^b	
Eco de stress			pentru viabilitate și ischemie ^c	dacă nu s-a făcut înaintea externării ^c sau după PCI primar
SPM de repaus	dacă este necesar pentru diagnostic			
SPM de stress			pentru viabilitate și ischemie ^c	dacă nu s-a făcut înaintea externării ^c sau după PCI primar
VRN de repaus			alternativă la eco pentru funcția VS	
ECG de stress			pentru ischemie ^c	dacă nu s-a făcut înaintea externării ^c sau după PCI primar
Coronarografie	dacă este necesar PCI primar	pentru risc clinic înalt	pentru risc imagistic înalt, risc mediu cu simptome, sau simptome intratabile	

Eco= ecocardiografie transtoracică sau transesofagiană dacă este necesar, SPM=scintigrafie de perfuzie miocardică, VRN=ventriculografie cu radionuclizi, PCI=intervenție coronariană percutană

^a=evaluarea precoce a riscului este preferată

^b=eco de repaus este indicată în orice moment în caz de insuficiență cardiacă, șoc sau suflu nou apărut

^c=alegera metodei depinde de expertiza locală, dar metodele imagistice sunt preferate

Evaluarea clinică și investigațiile ulterioare

Figura 1 schițează un algoritm pentru evaluarea riscului după IM, iar **tabelul 6**

sumarizează indicațiile pentru tehnicile imagistice. Indicatorii clinici pentru riscul înalt în faza acută includ hipotensiunea, insuficiența

cardiacă persistentă, aritmii maligne, durerea toracică persistentă sau angina precoce la efort minim.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸

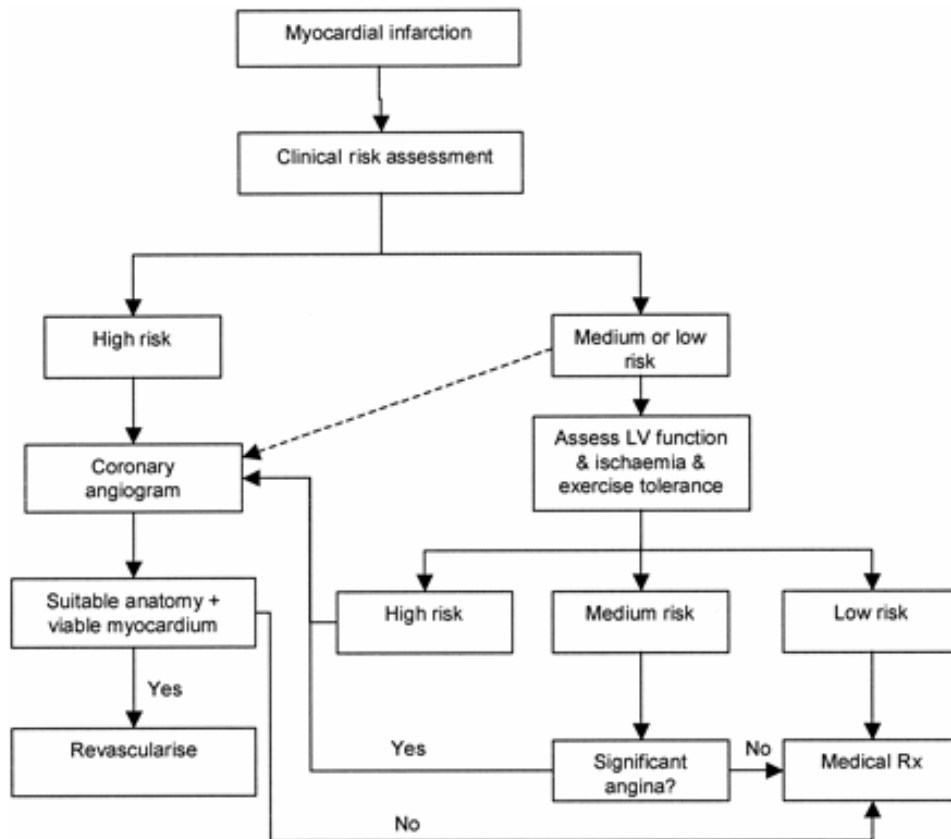


Figura 1

Pacienții cu markeri de risc clinic înalt sunt mai vârstnici, cu factori de risc multipli, cu infarct miocardic în antecedente și sunt candidați pentru coronarografie precoce.¹⁵⁹ Dacă angiografia arată anatomie coronariană care se pretează la tratament intervențional și dacă există evidența miocardului viabil, atunci revascularizarea este indicată.

Pacienții fără markeri de risc înalt sunt la risc redus ca grup, dar în interiorul acestuia există pacienți care vor suferi evenimente, iar stratificarea ulterioară se impune. Deși coronarografia este adesea efectuată la acești pacienți, în special în spitalele cu posibilități de cateterism; se poate face și evaluare inițială prin teste non-invazive. După faza acută a infarctului, prognosticul este determinat de gradul disfuncției ventriculului stâng precum și de extensia și severitatea ischemiei reziduale, fiecare dintre ele

fiind evaluate obiectiv prin scintigrafia de perfuzie miocardică sau ecocardiografie. Frația de ejeție și volumul telesistolic ale ventriculului stâng sunt predictori puternici ai mortalității, și în special pacienții cu disfuncție de ventricul stâng beneficiază de imagistica de perfuzie deoarece miocardul ischemic, dar viabil poate fi substratul evenimentelor cardiace viitoare.^{160,161}

Pacienții clasați cu risc înalt prin evaluare imagistică sunt cei cu fracție de ejeție <35 % sau cei cu ischemie extensivă sau inductibilă semnificativă, care afectează >50 % din miocardul viabil restant. Acești pacienți trebuie supuși coronarografiei și aceleași strategii ca cei aflați la risc înalt pe criterii clinice.

Pacienții clasați cu risc redus prin criteriile imagistice sunt cei cu fracție de ejeție >50 % sau cu ischemie inductibilă limitată sau

ușoară, care afectează <20 % din miocardul viabil restant, în special dacă ischemia este mai degrabă în zona infarctului decât în zonele la distanță. Acești pacienți pot fi tratați medical, dacă nu se impun metode invazive pentru controlul simptomelor.

Pacienții care nu sunt nici la risc înalt, nici la risc redus prin criterii imagistice, pot fi tratați în conformitate cu statusul simptomatic. Ca urmare, cei cu angină persistentă, în ciuda tratamentului medical, sunt candidați pentru coronarografie și intervenție posibilă, iar cei cu simptome controlate sau minime pot fi tratați inițial doar medical.

Toți pacienții trebuie evaluați ca risc metabolic, incluzând colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, glicemie.

Evaluarea miocardului viabil, siderat și hibernant

Identificarea miocardului viabil și a ischemiei după infarct sunt complementare, pentru că doar miocardul viabil poate fi ischemic și pentru că tehnicile imagistice folosite sunt similare. Disfuncția ventriculului stâng postinfarct poate fi cauzată de necroză, de siderarea miocardului viabil restant din zona infarctată, de miocardul hibernant sau de combinarea celor trei. Miocardul siderat se reface în aproximativ 2 săptămâni de la ischemia acută în cazul în care ischemia nu persistă; dacă aceasta persistă, poate deveni miocard hibernant și necesită revascularizare pentru recuperarea funcției. Aceste concepte au relevanță în special la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă postinfarct, când se apreciază oportunitatea revascularizării în vederea îmbunătățirii funcției sistolice. Sunt mai puțin relevante la cei care nu au simptome de disfuncție de ventricul stâng.

Există mai multe metode de detectare a miocardului viabil. Se începe, în mod normal, cu scintigrama de perfuzie sau ecocardiografia de stress, apoi, în cazuri neclare, se pot utiliza tehnici mai complexe, ca rezonanța magnetică sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET).

PET poate cuantifica perfuzia miocardică cu ^{13}N -amoniac sau ^{15}O -apa și metabolismul glucozei cu ^{18}F -fluorodeoxiglucoza.¹⁶² SPECT utilizează Thaliu-201 și Tehnețiu-39m pentru a evalua atât perfuzia miocardului cât și viabilitatea membranei celulare.¹⁶³ Ecografia de stress cu dobutamină și rezonanța magnetică evaluează

grosimea, îngroșarea miocardului și rezerva contractilă.¹⁶⁴ Grosimea miocardului în repaus mai mică de 5 mm indică absența miocardului viabil, semnificativ în patologiile cronice, dar mai puțin importantă în faza acută. În opoziție, rezonanța magnetică după injectare de Gd-DTPA poate evidenția aria de necroză în faza acută, cu rezoluție bună pentru a vizualiza și infarctul subendocardic. Ecocardiografia de contrast, PET, rezonanța magnetică de perfuzie au fost folosite cu succes pentru aprecierea integrității microvascularizației și a perfuziei tisulare, dar aceste tehnici nu sunt larg folosite în practică, fiind mai degrabă în cercetare.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸

Evaluarea riscului aritmic

La pacienții considerați cu risc crescut de aritmie, monitorizarea Holter și studii electrofiziologice pot fi utile. Variabilitatea ritmului cardiac, dispersia de QT, sensibilitatea baroreceptorilor, potențialele tardive au valoare prognostică după infarctul miocardic, dar studii clinice ulterioare sunt necesare pentru a stabili dacă au valoare incrementală față de markerii prognostici convenționali. Deși rezultatele preliminare ale trialului MADIT II arată creșterea supraviețuirii la pacienții cu infarct miocardic în antecedente și fracție de ejeție <30%, la care s-a implantat profilactic defibrilator, indiferent de testele electrofiziologice, analize suplimentare trebuie făcute pentru a stabili dacă beneficiul este limitat la pacienții cu aritmie ventriculară susținută, inductibilă.¹⁶⁹

Reabilitarea

Scopul reabilitării este revenirea pacientului la o viață cât mai normală, inclusiv reluarea activității profesionale. Trebuie luați în considerare factori fizici, psihologici și socio-economici. Reabilitarea este indicată la pacienți cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă. Procesul trebuie început cât mai curând posibil după admiterea în spital și continuat în următoarele săptămâni și luni. Detaliile nu vor fi discutate aici; o descriere amplă a principiilor și metodelor se află în ghidurile Grupului de Lucru pentru Reabilitare al Societății Europene de Cardiologie.¹⁷⁰

Aspecte psihologice și socio-economice

Anxietatea e inevitabilă, atât pentru pacienți cât și pentru aparținători, așa că

încurajarea, liniștirea pacientului și explicațiile despre natura bolii sunt foarte importante și trebuie făcute cu diplomatie. Trebuie avertizați despre apariția frecventă a depresiei, irascibilității, mai ales după întoarcerea acasă. De asemenea, negarea bolii e frecventă în faza acută, are efect protector, ulterior face dificilă acceptare diagnosticului. Prezența sau absența tipului D de personalitate poate influența evoluția clinică a pacienților cu disfuncție ventriculară stângă postinfarct,¹⁷¹ iar reducerea stressului emoțional în programul de reabilitare poate îmbunătăți prognosticul.¹⁷² Problema întoarcerii la muncă și reluarea activităților trebuie discutate înainte de externare.

Sfaturi despre stilul de viață

Cauzele posibile ale bolii coronariene trebuie discutate cu pacienții și partenerii lor și trebuie date sfaturi individualizate despre dietă, controlul greutății, fumat, exercițiu fizic.

Activitatea fizică

Toți pacienții trebuie sfătuiți cu privire la activitatea fizică, în funcție de refacerea după un infarct miocardic, ținând cont de vârstă, gradul de activitate preinfarct și limitările lor fizice. Testul de efort înainte de externare aduce informații clinice importante și poate crește încrederea pacienților anxioși. O metaanaliză a programelor de reabilitare efectuate în era prerperfuziei, care includea exerciții fizice, sugerează o reducere semnificativă a mortalității.¹⁷³

În afară de influența asupra mortalității, reabilitarea prin exercitiu fizic are și alte beneficii, cum ar fi dezvoltarea circulației colaterale, demonstrată prin reducerea defectelor reversibile de reperfuzie la scintigrama cu Thaliu.¹⁷⁴ Capacitatea de efort, percepția stării de bine¹⁷⁵ s-au ameliorat, cel puțin în timpul perioadei de antrenament, chiar și la vârstnici.¹⁷⁶ Frecvența recomandată pentru a atinge o creștere semnificativă a statusului funcțional, este de 3-5 ori pe săptămână. Fiecare treaptă de creștere a capacității de efort fizic e asociată cu o reducere a riscului de mortalitate de orice cauză cu 8-14%.¹⁷⁷

Astfel, participarea într-un program de reabilitare trebuie recomandată tuturor pacienților postinfarct, cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă, după evaluarea riscului.

Prevenția secundară

Fumatul

Evidențe covârșitoare din studii observaționale arată că cei care opresc fumatul au o mortalitate în anii următori mai mică decât jumătate din cea a celor ce continuă să fumeze.¹⁷⁸ Astfel, aceasta este potențial cea mai eficientă metodă de prevenție secundară; eforturi maxime trebuie depuse pentru îndeplinirea ei. Majoritatea pacienților nu fumează în faza acută, iar perioada convalescenței e cea mai potrivită pentru consilierea în vederea renunțării la fumat. Reluarea fumatului e frecventă după întoarcerea acasă așa că trebuie continuată consilierea și în perioada de recuperare. Un studiu randomizat¹⁷⁹ a arătat eficiența unui program condus de o asistentă; un protocol pentru renunțarea la fumat trebuie adoptat de orice spital.

Dieta și suplimentele de dietă

Studiul Lyon Diet Heart arată că o dietă mediteraneană reduce riscul de evenimente cardiace la pacienții care au avut un infarct, cel puțin pe parcursul a 4 ani.¹⁸⁰ Toți pacienții trebuie sfătuiți să adopte dieta mediteraneană, săracă în grăsimi saturate, bogată în grăsimi nesaturate, fructe, legume. Există un studiu care arată că dacă se consumă pește gras de cel puțin două ori pe săptămână, scade riscul de reinfarctare și deces.¹⁸¹ Într-un trial mai mare, suplimentarea dietei cu acizi grași n-3 polinesaturați din ulei de pește (1 gram pe zi), dar nu vitamina E, duce la o scădere semnificativă a mortalității de orice cauză și a morții subite.¹⁸² Nu există evidențe despre utilizarea antioxidantilor postinfarct.

Tratamentul antiplachetar și anticoagulant

Metaanaliza trialurilor cu antiplachetare (ATC)¹⁸³ demonstrează o reducere cu peste 25% a reinfarctării și decesului la pacienții postinfarct. În trialurile analizate, doza de aspirină a fost de 75-325 mg pe zi. Există dovezi că dozele mici sunt eficiente și au mai puține reacții adverse.

Trialurile clinice dinainte de utilizarea aspirinei arătau că tratamentul anticoagulant oral e eficient în prevenția reinfarctării și a decesului la supraviețuitorii după un infarct.^{184,185} Pacienții din aceste studii au fost randomizați la cel puțin 2 săptămâni după infarct. Studiul AFTER¹⁸⁶ a evaluat rolul anticoagulării orale de rutină versus aspirina, după infarct miocardic. Nu s-a dovedit superioritatea anticoagulantelor orale. Există subgrupuri de pacienți care pot beneficia de anticoagulante orale (akinezie perete anterior, fibrilație atrială, tromboza intraventriculară), dar lipsesc dovezi prin trialuri mai mari,

randomizate. Aspirina asociată cu doze scăzute, fixe de anticoagulante sau intensitate scăzută a anticoagularii nu are beneficii suplimentare față de aspirina singură în prevenirea evenimentelor ischemice.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Aspirina asociată cu doze moderat-crescute de anticoagulant oral (INR>2), scade rata reocluziei după tromboliza eficientă, comparativ cu aspirina singură.¹⁹⁰ În 2 studii recente postinfarct (ASPECT-2 n=993 și WARIS-2 n=3640),¹⁹¹ terapia combinată¹⁹² a redus indicii combinat cuprinzând decese, reinfarctări și stroke, cu prețul unei creșteri semnificative a hemoragiilor nonfatale. În prezent nu există recomandare pentru administrarea de rutină a combinației aspirină cu anticoagulant oral după infarctul de miocard. Anticoagularea orală trebuie luată în discuție la pacienții care nu tolerează aspirina. Clopidogrelul, o tienopiridină, a fost studiat recent pentru prevenția secundară după sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST.¹⁹³ Nu există date în ceea ce privește folosirea de rutină a asocierii aspirină cu clopidogrel după tromboliză. La bolnavii cu intoleranță la aspirină e o alternativă bună.¹⁹⁴

Beta-blocantele

Câteva trialuri și metaanalize au demonstrat că betablocantele scad mortalitatea și reinfarctarea cu 20-25% la supraviețuitorii după un infarct.^{124,128,195-200} Există trialuri pozitive cu propranolol, metoprolol, acebutolol, timolol, carvedilol, dar studii cu alte beta-blocante, deși nesemnificative, sunt compatibile cu un efect asemănător. O metaanaliză a 82 de trialuri randomizate aduce dovezi puternice pentru utilizarea pe termen lung a betablocantelor pentru scăderea mortalității și morbidității după infarct miocardic, chiar trombolizat și cu administrare concomitentă a IEC.¹²⁸ Reducerea semnificativă a mortalității demonstrată cu beta-blocante la pacienții cu insuficiență cardiacă postinfarct susține folosirea acestor agenți postinfarct. Dovezile din toate studiile disponibile sugerează că betablocantele trebuie administrate indefinit la cei care au avut un infarct miocardic și nu au contraindicații.^{128,199,200}

Blocantele de calciu

Dovezile unui posibil beneficiu sunt mult mai slabe comparativ cu betablocantele. Trialuri mai vechi cu verapamil²⁰¹ și diltiazem²⁰² sugerează că ar putea preveni reinfarctarea și decesul. Într-un trial cu 874 bolnavi cu infarct miocardic trombolizat, dar fără insuficiență

cardiacă congestivă, administrarea a 300 mg diltiazem zilnic, 6 luni, a scăzut rata intervențiilor coronariene.²⁰³ Utilizarea lor poate fi făcută când betablocantele sunt contraindicate, mai ales la cei cu boli pulmonare obstructive. Trebuie prudență în caz de disfuncție de VS.

Trialurile cu dihidropiridine nu au arătat vreun beneficiu în ameliorarea prognosticului după infarct; ele ar trebui prescrise doar în indicații clinice clare.¹³³

Nitrații

Nu există dovezi că nitrații în administrare orală sau transdermică ar ameliora prognosticul postinfarct. ISIS-4,¹³¹ GISSI-3¹³⁰ nu au dovedit nici un beneficiu la 4-6 săptămâni de la infarct. Nitrații rămân, totuși, de primă linie în tratamentul anginei.

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC)

S-a dovedit că IEC scad mortalitatea la pacienții cu infarct și disfuncție de ventricul stâng.²⁰⁴⁻²⁰⁷ În trialul SAVE²⁰⁴ s-au inclus pacienți la 11 zile (în medie) de la debutul infarctului, dacă fracția de ejeție era mai mică de 40% (pe imagistica nucleară) și dacă nu aveau ischemie la un test de efort. În primul an nu s-a dovedit nici un beneficiu pe mortalitate, dar s-a obținut o reducere de 19% după 3-5 ani de urmărire (de la 24,6% la 20,4%). Scăderea reinfarctării și a insuficienței cardiace au fost obținute din primul an.

În trialul AIRE²⁰⁵ cu ramipril, au fost randomizați bolnavi la 5 zile de la debutul infarctului complicat cu semne clinice sau radiologice de insuficiență cardiacă; după 15 luni (în medie) s-a obținut o reducere a mortalității de la 22,6% la 16,9% (27% reducere relativă). Trialul TRACE²⁰⁷ cu trandolapril a inclus bolnavi în medie la 4 zile de la debutul infarctului complicat cu disfuncție de ventricul stâng, evidențiată printr-un index de cinetică parietală mai mic sau egal cu 1,2. După o urmărire medie de 108 săptămâni, mortalitatea în grupul cu trandolapril era 34,7%, în grupul placebo 42,3%; după 6 ani, speranța de viață crescuse cu 15,3 luni (27%).²⁰⁸ Luând aceste trei studii împreună,²⁰⁹ există indicație fermă de administrare IEC la bolnavi cu infarct miocardic acut complicat cu insuficiență cardiacă, chiar dacă nu persistă simptomele, cu fracție de ejeție mai mică de 40%, sau index de cinetică parietală mai mic sau egal cu 1,2, dacă nu există contraindicații.

Cum s-a discutat înainte, există argumente pentru administrarea IEC la toți

pacienții cu infarct miocardic acut, dacă nu au contraindicații.^{130,131,210} Împotriva acestei atitudini este creșterea incidenței hipotensiunii arteriale și a insuficienței renale la cei ce primesc IEC în faza acută a infarctului și beneficiul mic al administrării precoce la cei cu risc relativ scăzut, cum sunt pacienții cu infarct miocardic inferior.

Datele studiilor de urmărire postinfarct^{207,209} și date din trialul HOPE²¹¹ arată că există beneficiu dacă administrarea IEC se

continuă cel puțin 4-5 ani postinfarct, chiar în absența disfuncției de ventricul stâng. Acest beneficiu e mai mare la pacienții diabetici postinfarct²¹² Administrarea IEC pe termen nedefinit după infarct, similar și în asociere cu aspirina și un betablocant, se admite, dacă este bine tolerată. Evidențe suplimentare pentru administrarea continuă a IEC postinfarct pot veni de la trialuri în desfășurare (EUROPA, PEACE).

Prevenția secundară					
Recomandări	Clasa I	IIa	IIb	III	Nivel de evidențe
Oprirea fumatului	X				C
Control glicemic la diabetici	X				B
Control TA la hipertensivi	X				C
Dieta mediteraneană	X				B
Supliment de 1 g ulei de pește cu acizi grași n-3 polinesaturați	X				B
Aspirina	X				A
Dacă nu este tolerată aspirina					
Clopidogrel 75 mg			X		C
Anticoagulante orale		X			B
Betablocante oral – toți pacienții, în absența contraindicațiilor	X				A
Continuare IEC început în ziua 1	X				A
Statine – dacă după dietă colesterol total > 190 mg/dl și/sau LDL > 115 mg/dl	X				A
Fibrați dacă HDL < 45 mg/dl și TG > 200mg/dl		X			A
Blocante de calciu (verapamil/diltiazem) dacă sunt contraindicate betablocantele și nu există insuficiență cardiacă			X		B
Nitrați în absența anginei				X	A

Hipolipemiantele

Studiul 4S²¹³ a demonstrat clar beneficiul hipolipemiantelor într-o populație de 4444 pacienți cu angină și/sau postinfarct, cu colesterol seric între 212-308 mg/dl (5,5-8 mmoli/l) după dieta hipolipidică. Nu au fost incluși pacienți în primele 6 luni după infarct și a fost constituit un grup cu risc relativ scăzut. Mortalitatea totală la 5,4 ani a fost scăzută de la 12 la 8% (cu 30%) reprezentând 33 vieți salvate la 1000 pacienți tratați. Au fost reduse semnificativ mortalitatea de cauză coronariană și necesitatea revascularizării chirurgicale. Pacienții peste 60 ani au avut beneficii egale cu ale tinerilor. Femeile au avut beneficiu cu privire la evenimentele coronariene majore, dar o scădere semnificativă nu s-a demonstrat,

probabil datorită numărului mic de femei incluse. În studiul CARE²¹⁴, 4159 pacienți postinfarct, cu nivel mediu de colesterol (209 mg/dl), au primit 40mg pravastatin sau placebo, timp de 3-20 luni după evenimentul acut. Concluzia a fost reducerea riscului relativ de evenimente coronariene fatale sau infarct miocardic (reinfarctare) cu 24% în grupul cu pravastatin. Rezultate similare au fost observate la un subgrup de pacienți cu revascularizare miocardică.²¹⁵

În studiul LIPID²¹⁶ 9000 de pacienți cu infarct miocardic în antecedente sau angină instabilă și valori ale colesterolului seric variind între limite largi [42% <213mg/dl (5,5 mmoli/l), 44% între 213-251mg/dl (5,5-6,4 mmol/l), 13% >251mg/dl(6,5 mmoli/l)] au fost randomizati la

Tabel 7 Rezultatele administrării terapiei hipolipemiante după infarct miocardic la pacienții postinfarct

Studiu	Nr. pacienți	% cu antecedente de infarct	Perioada de urmărire	%scăderii LDLcolesterol	% scăderii evenimentelor totale	%scăderii mortalității CV	Medicație
4S ²¹³	4444	79	5.4	35	32	33	Simvastatin 63%: 20mg; 37%: 40mg
CARE ²¹⁵	4159	100	5	32 (28 vs placebo)	24	20	pravastatin 40mg
LIPID ²¹⁶	9014	64	6.1	25 vs placebo	29	24	pravastatin 40mg
Gemfibrozil study ²¹⁷	2531	61	5.1	NS creșterea cu 6% HDL-C vs placebo	24 la toți pacienții)	24 (cu infarct vechi)	gemfibrozil 1200mg
BIP ²¹⁸	3090	78	6.2	NS creșterea cu 18% HDL-C vs placebo	7.3	-7 (la toți pacienții)	bezafibrate400mg

NS: nesemnificativ

40mg pravastatin versus placebo timp de 6 ani. Pravastatinul a scăzut mortalitatea coronariană cu 24% și riscul de infarct (reinfarctare) cu 29%.

Într-un studiu cu gemfibrozil (un fibrat),²¹⁷ pacienții cu HDL-colesterol <40mg/dl (1,04 mmol/l), dar LDL < 140mg/dl (3,6 mmoli/l) și trigliceride < 300mg/dl (7,7 mmoli/l) au fost incluși. La pacienții cu infarct miocardic în antecedente a scăzut cu 24% rata deceselor. În studiul BIP, bezafibratul s-a administrat pacienților cu infarct miocardic în antecedente sau angor stabil și HDL < 45 mg/dl. S-a obținut o scădere nesemnificativă (7,3%) a morții subite, infarctului miocardic fatal sau nonfatal. Un beneficiu mai mare s-a obținut la pacienți cu trigliceride crescute.²¹⁸ Rezultatele cheie ale diferitelor trialuri cu hipolipemiante sunt prezentate sumar în tabelele 7 și 8.

Hipolipemiantele trebuie prescrise pacienților ce corespund celor incluși în trialurile menționate. În general, în concordanță cu Ghidul European, pacienții trebuie să primească hipolipemiante dacă, după măsuri dietetice, colesterolul total este >190mg/dl (4,9 mmoli/l) și/sau LDL >115mg/dl (2,97 mmoli/l). Totuși, studiul HPS²²⁰ sugerează că statinele trebuie date și celor cu lipide scăzute, inclusiv la cei vârstnici. La pacienții cu HDL scăzut trebuie luată în considerare administrarea unui fibrat. Controverse există și în ceea ce privește

precocitatea inițierii tratamentului în faza acută. Date recente dintr-un studiu suedez tip registru sugerează că administrarea precoce și agresivă a hipolipemiantelor ar fi preferabilă.²²¹

Logistica îngrijirii pacientului

Îngrijirea prespital

Întârzierea pacientului

Cea mai critică perioadă într-un infarct miocardic este faza precoce, în care, de obicei, pacientul are durere intensă și risc de stop cardiac. În plus, cu cât unele tratamente se administrează mai precoce (în special tromboliza), cu atât beneficiul este mai mare.

Totuși, se întâmplă frecvent să treacă o oră sau mai mult de la debutul simptomelor până la solicitarea ajutorului. Uneori, aceasta reflectă faptul că simptomele nu sunt severe sau tipice sau cu debut brusc; dar, frecvent nu se acționează chiar dacă ele sunt tipice. Este firesc ca pacienții cu boală cardiacă ischemică cunoscută și aparținătorii lor să fie informați despre simptomele atacului de cord și cum să acționeze. Este mai puțin sigur care este rolul educației pentru publicul general. Cu siguranță, trebuie avertizat cum să apeleze serviciile de urgență,

Tabel 8 Valorile inițiale și finale după tratamentul hipolipemiant

Studiu	Nivel inițial				Modificarea lipidelor (%)			
	Colesterol total	LDL-C	HDL-C	TG	Colesterol total	LDL-C	HDL-C	TG
4S ²¹³	260.6±25.9	188.3±25.5	45.6±11.6	131.9±43.4	↓25	↓35	↑8	↓10
	6.7±0.7	4.9±0.7	1.18±0.3	1.49±0.49				
CARE ²¹⁵	209±17	139±15	39±9	155±61	20↓>PL	↓32	↑5>PL	↓14>PL
	5.4±0.4	3.59±0.38	1±0.23	1.75±0.69				
LIPID ²¹⁶	218	150	36	142	↓39	↓25>PL	↑5>PL	↓11>PL
	(196–241)	(130–170)	(31–41)	(104–196)	↓18>PL			
	5.6	3.9	0.9	1.6				
	(5.06–6.23)	(3.36–4.39)	(0.8–1.06)	(1.34–2.21)				
Gemfibrozil study ²¹⁷	175±25	111±22	32±5	161±68	↓9.7 ^a	↑1.8 ^a	↑6.25 ^a	↓28.6 ^a
	4.52±0.6	2.87±0.56	0.82±0.13	1.82±0.76				
BIP ²¹⁸	NA	NA	NA	NA	5↓	7↓	18↑	21↓

Nivelele de colesterol ± SD sunt în mg/dl și mmol/l pentru 4S, CARE și Gemfibrozil study. Valorile medii cu interval între quartile sunt date de studiul LIPID; ↓ sau ↑: %față de nivelele inițiale sau față de placebo (PL); NA : valorile medii nu sunt disponibile.

^a măsurate la 1 an

dar, deși s-au obținut unele rezultate, încă e neclar dacă programele de educație a populației au un impact semnificativ.²²²⁻²²⁴

Educația populației în resuscitarea cardiorespiratorie

Tehnicile susținerii bazale a vieții trebuie să facă parte din programul școlar. Cei care au probabilitate mai mare de a întâlni un stop cardiac (polițiștii, pompierii), trebuie să fie experimentați în resuscitarea cardio-pulmonară.

Serviciul de ambulanță

Are un rol critic în managementul infarctului și stopului cardiac. Calitatea asistenței depinde de gradul pregătirii echipei. Tot personalul trebuie pregătit să recunoască simptomele de infarct, să administreze oxigen și analgezice și să asigure susținerea bazală a funcțiilor vitale. Toate ambulanțele trebuie echipate cu defibrilator și cel puțin o persoană să

fie antrenată pentru susținerea avansată a vieții. Ambulanțele cu medic, disponibile doar în câteva țări, pot asigura diagnostice și tratamente mult mai avansate, inclusiv administrarea de fibrinolitik și opioide. Ținând cont că administrarea fibrinoliticului în prespital e cea mai eficientă cale de a scurta timpul de la debut la inițierea tratamentului,²²⁵ se recomandă ca paramedicii să fie pregătiți să preia aceste funcții²²⁶. E de dorit ca personalul ambulanței să înregistreze ECG în scop diagnostic și, fie să o interpreteze, fie să o transmită, astfel încât să poată fi analizată de personal calificat din unitatea de terapie intensivă coronariană sau de oriunde. Înregistrarea unui ECG înainte de internare poate îmbunătăți mult managementul intraspitalicesc.²²⁷⁻²²⁸

Medicii generaliști

În unele țări, medicii generaliști joacă un rol important în asistența precoce în infarctul

miocardic. Frecvent, ei sunt primii chemați de pacient. Dacă pot răspunde prompt și au fost corespunzător pregătiți, ei pot fi foarte eficienți, pentru că pot cunoaște fiecare pacient în parte, pot efectua și interpreta ECG-ul, pot administra opioide și fibrinolitice și pot face defibrilare.^{228,229}

În cele mai multe zone, medicii de familie nu sunt antrenati. În aceste condiții, deși este de dorit să ajungă la pacienți fără întârziere, ei trebuie să anunțe imediat serviciul de ambulanță.

Internarea

Triajul pacienților trebuie făcut rapid, cu stabilirea diagnosticului, a indicației de tromboliză sau PCI, dacă e cazul. În unele spitale, admiterea directă în unitatea de terapie coronariană poate fi cea mai bună soluție, dar, în cele mai multe spitale, ajunge întâi în departamentul de urgență. Întârzierile aici pot fi importante; este esențial ca personal calificat corespunzător să evalueze și să trateze pacienții cu suspiciune de infarct miocardic în acest mediu. Pacienții cu simptome tipice, cu supradenivelare de segment ST pe ECG sau BRS nou instalat, ar trebui să intre pe o „pistă rapidă”, cu instituirea rapidă a fibrinolitice din departamentul de urgență, astfel încât timpul „ușă-ac” să fie sub 30 min, sau pacientul să ajungă direct în sala de cateterism pentru PCI. Alte cazuri pot necesita o evaluare mai amănunțită care se poate face mai bine în unitatea de terapie intensivă coronariană.

Unitatea de terapie a bolnavilor coronarieni

Toți pacienții cu suspiciunea de infarct miocardic trebuie inițial evaluați și tratați într-o unitate specială, unde personal antrenat corespunzător este disponibil permanent și echipamentul necesar pentru monitorizare și tratament este la îndemână. Este important să existe facilități corespunzătoare pentru transferul rapid în alte secții al celor ce nu au nevoie de aceste facilități înalt specializate.

Monitorizarea noninvazivă

Monitorizarea electrocardiografică pentru aritmii trebuie începută imediat la pacienții suspectați sau diagnosticați cu infarct miocardic acut. Monitorizarea trebuie continuată cel puțin 24 ore sau până când se infirmă diagnosticul de infarct miocardic. Monitorizarea

ECG pentru aritmie poate fi continuată în funcție de riscul pacientului și de echipamentul disponibil. Când un pacient părăsește unitatea de terapie intensivă, dacă este necesară monitorizarea ritmului, poate fi continuată prin telemetrie. O monitorizare prelungită este necesară la toți pacienții cu insuficiență ventriculară, șoc sau aritmii severe în faza acută, pentru că riscul aritmiilor este mare. Monitorizarea modificărilor de segment ST în timpul primelor ore de la internare aduce informații prognostice importante și poate fi folositoare pentru alegerea tratamentului optim, de exemplu PCI de salvare.^{230,231}

Monitorizarea invazivă

Toate unitățile de terapie intensivă coronariană trebuie să aibă pregătirea și echipamentul necesare monitorizării invazive a presiunilor sistemică și pulmonară. Monitorizarea presiunii arteriale sistemice ar trebui făcută la pacienții cu șoc cardiogen. Cateterele cu balon flotant sunt utile pentru evaluarea și tratamentul celor cu debit cardiac scăzut. Ele permit măsurarea presiunilor în atrial drept, în artera pulmonară și a presiunii capilare blocate și debitului cardiac. Sunt indicate în șocul cardiogen, insuficiența cardiacă progresivă și la cei cu suspiciune de defect septal interventricular sau disfuncție de mușchi papilar.

Utilizarea actuală a tratamentelor testate în studii clinice

Rezultatele studiilor clinice adeseori nu se aplică în practică, în timp ce tratamente ce s-au dovedit puțin eficiente sau ineficiente continuă să fie folosite pe scară largă. Două mari studii recente au demonstrat că 40% din infarctele miocardice acute cu supradenivelare de segment ST nu primesc tratament de reperfuzie.^{232,233} Este mare nevoie atât de o educație medicală continuă, cât și de urmărirea a implementării noilor tratamente. European Heart Survey și programele de implementare a ghidurilor ESC îndeplinesc această nevoie. Centrele care participă la marile studii clinice multicentrice sunt mai predispușe să implementeze în practică noile strategii terapeutice.²³⁴

Recomandări

Pacienții

Pacienții cu suspiciunea de accident coronarian au dreptul la un diagnostic prompt, terapia durerii, resuscitare sau de tratament de reperfuzie, dacă au indicație.

Pacienții cu suspiciune sau cu infarct miocardic acut confirmat trebuie îngrijiți de personal antrenat și cu experiență în terapia coronariană modernă. Ei trebuie să aibă acces la metode moderne de diagnostic și tratament atât în primul loc de examinare, cât și în unitățile specializate în care va fi transferat. Ei trebuie să beneficieze de aceleași facilități și după externare, pentru recuperare și prevenția secundară. Ei și însoțitorii lor trebuie informați cum să recunoască și cum să reacționeze la un viitor accident coronarian.

Cardiologii

Cardiologii, în asociere cu medicii de urgență și cu autoritățile responsabile de sănătate, trebuie să asigure un sistem optim pentru îngrijirea pacienților cu accident coronarian, care să fie operativ în aria locală, în funcție de fondurile disponibile. La un nivel minim, acesta trebuie să includă o educație potrivită pentru personalul de pe ambulanță și a medicilor de primă linie, organizarea unui departament de urgență eficient pentru diagnosticul și tratamentul infarctului miocardic acut și dezvoltarea unui circuit rapid pentru inițierea terapiei de reperfuzie.

Cardiologii, în asociere cu anesteziștii și ceilalți specialiști, trebuie să se asigure că personalul medical și paramedical al spitalului au pregătirea necesară resuscitării. Trebuie făcute registre cu timpul scurs de la anunțul telefonic al pacientului până la administrarea terapiei trombolitice ('call to needle time') și de la internare până la inițierea reperfuziei ('door to needle time' or 'door to balloon time'). Primul ar trebui să fie sub 90 minute și, pentru pacienții cu circuit rapid și indicație clară de reperfuzie, 'door to needle' nu ar trebui să depășească 20 minute, iar 'door to balloon' 60 de minute.

Trebuie făcute registre cu pacienții cu infarct miocardic cert, internați la mai puțin de 12 ore de la debutul simptomelor, cu supradenivelare de segment ST sau cu BRS nou apărut, care primesc terapie de reperfuzie medicamentoasă sau mecanică. Procentul acestor pacienți ar trebui probabil să fie > 90%.

PCI este privit ca o alternativă la tratamentul fibrinolic când tehnica este disponibilă imediat. Rezultatele PCI trebuie păstrate în registre locale și naționale.

Mulți pacienți cu infarct necomplicat, în special cei la care terapia de reperfuzie a fost eficientă, pot fi externați după 4-5 zile.²³⁵

Ar trebui implementată o strategie potrivită pentru evaluarea riscului unui nou accident coronarian acut. Aceasta ar include evaluarea funcției ventriculului stâng și un test de stress precoce (ECG, scintigrafie sau ecocardiografie).

Toți pacienții trebuie să aibă acces la un program de reabilitare, în concordanță cu propriile nevoi.

Trebuie stabilită o politică pentru întreruperea fumatului, care să cuprindă un program continuu, susținut de profesioniști din sănătate, care nu numai să încurajeze oprirea, ci să o mențină.

Trebuie păstrate registre cu terapia de prevenție secundară prescrisă la supraviețuitorii unui infarct miocardic. Aspirina, betabloacantele, inhibitorii de enzimă de conversie trebuie recomandate dacă nu există contraindicații.

La toți pacienții trebuie determinat profilul lipidic, de preferat în ziua internării. Cei cu nivele crescute ale lipidelor vor primi inițial sfaturi despre regimul dietetic. Dacă prin dietă nu scade nivelul seric al lipidelor, se vor administra hipolipemiente, conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie.²¹⁹

Medicii de familie

Când sunt primii care vin în contact cu un caz suspectat de infarct miocardic, ei trebuie să fie capabili să intervină imediat și să îndrume pacientul spre un serviciu de urgență.

Dacă medicii de familie pot interveni rapid și sunt antrenați și echipați corespunzător, ei ar putea defibrila și tromboliza pacienții cu infarct miocardic.

Ei trebuie implicați în programul coordonat local privind tratarea urgențelor cardiace.

Medicii de familie trebuie să contacteze pacienții cât mai repede posibil după externarea din spital, să se asigure că programul de recuperare este bine organizat și să supervizeze cele mai potrivite măsuri de prevenție secundară.

Autoritățile responsabile cu sănătatea publică

Autoritățile responsabile cu sănătatea publică trebuie să încurajeze educarea publicului în tehnicile de bază ale resuscitării cardiopulmonare și a personalului de pe ambulanță cu privire la măsurile de baza și avansate ale susținerii funcțiilor vitale.

Ele trebuie să se asigure că pacienții cu infarct miocardic acut sau stop cardiac beneficiază de un sistem operațional, prin coordonarea activităților serviciului de ambulanță, medicilor de familie și a personalului din spital.

Ele trebuie să se asigure că serviciile de urgență au protocoale corespunzătoare pentru un tratament prompt al pacienților suspectați de infarct miocardic acut și că există personal calificat corespunzător disponibil 24 ore din 24.

Ele trebuie să asigure suficiente paturi pentru unitățile de terapie intensivă coronariană, pentru pacienții cu infarct miocardic acut. Specialiștii în cardiologie trebuie să fie disponibili.

Autoritățile responsabile cu sănătatea publică trebuie să asigure condiții de recuperare a pacienților externați din spital după un infarct miocardic acut.

Ele trebuie să asigure facilități în propriul spital sau regiune pentru investigații și tratamente speciale, de care să beneficieze pacienții cu infarct miocardic acut complicat, sau dacă nu există aceste dotări, trebuie să asigure o înțelegere cu un centru terțiar.

Procedura realizării ghidului

Managementul infarctului miocardic acut a fost creat de Comitetul pentru Inițiativele Științifice și Clinice al Societății Europene de Cardiologie în 1999. Fiecare membru a fost invitat să relizeze schițe privind aria lui de experiență și a avut loc o primă discuție la Bruxelles pe 3 iunie 2000. După câteva revizuri, membrii s-au reîntâlnit la Amsterdam pe 30 august 2000, apoi la Stockholm pe 5 septembrie 2001. Contribuții suplimentare s-au obținut de la K.Malberg, H. Heidbuchel și F.Rademakers. Documentul a circulat extensiv printre experți și a fost discutat deschis cu conducerea Societății Europene de Cardiologie și cu reprezentanții societăților naționale la o întâlnire ce a avut loc la European Heart House pe 7-8 februarie 2002. Documentul final a fost

trimis pentru aprobare la 20 iunie 2002 Comitetului pentru Ghiduri Practice (J.W.Deckers, G.De Backer, A. Parkhomenko, G. Mazzoto, W.Klein). Asistența de neprețuit în procesarea documentului a fost acordată de Ms R. Struyven. Ghidurile au fost realizate fără nici o implicare a industriei.

Bibliografie

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502–1513
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;22:1406–1432
3. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000;83:361–366
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657–671
5. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1141–1154
6. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 1985;71:699–708
7. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000;101:570–580
8. Armstrong A, Duncan B, Oliver MF, et al. Natural history of acute coronary heart attacks. A community study. *Br Heart J.* 1972;34:67–80
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999;353:1547–1557
10. Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British districts, 1994–5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. *BMJ.* 1998;316:1065–1070
11. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, et al. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J.* 1974;36:786–790
12. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:698–706
13. Hasai D, Begar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002;15:1190–1201
14. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. 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
15. Adams J, Trent R, Rawles J on behalf of the GREAT Group. Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction: implications for thrombolytic therapy. *BMJ*. 1993;307:409–413
 16. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, et al. Pre-hospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J*. 1995;16:325–332
 17. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, et al. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary arterial occlusion in human beings: echocardiographic observation during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:193–197
 18. Lengyel M. The role of transesophageal echocardiography in the management of patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Echocardiography*. 1995;12:359–366
 19. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med*. 1997;29:116–125
 20. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1011–1017
 21. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2000;102:I-22–I-59
 22. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2000;102:I-82–I-166
 23. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311–322
 24. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;ii:349–360
 25. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992;339:753–770
 26. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;1:397–402
 27. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet*. 1990;336:71–75
 28. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673–682
 29. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1566–1569
 30. 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
 31. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet*. 1995;346:329–336
 32. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;337:1124–1130
 33. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet*. 1999;354:716–722
 34. Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMPASS) Investigators Tebbe U, Michels R, Adgey J, et al. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:487–493
 35. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. In TIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:2005–2013
 36. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit of intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation*. 2000;101:2239–2246
 37. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, et al. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:366–374
 38. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000;356:2028–2030
 39. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:383–389
 40. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1632–1646
 41. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:2686–2692
 42. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771–775
 43. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation*. 1995;92:2811–2818
 44. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet*. 1993;342:1523–1528
 45. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327:1–6
 46. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. 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
 47. Boersma H, van der Vlugt MJ, Arnold AE, et al. Estimated gain in life expectancy. A simple tool to select optimal reperfusion treatment in individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1996;17:64–75

48. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, et al. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J.* 1999;137:34–38
49. Bottiger BW, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet.* 2001;357:1583–1585
50. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K, et al. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies. *Circulation.* 2001;103:954–960
51. Squire IB, Lawley W, Fletcher S, et al. Humoral and cellular responses up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1999;20:1245–1252
52. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:671–677
53. Antman EM, Giugliano CM, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation.* 1999;99:2720–2732
54. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2788–2794
55. Brener SJ, Adgey JA, Zeymer U, et al. Combination low-dose t-PA and eptifibatid for acute myocardial infarction. Final results of the INTRO-AMI study. *Circulation.* 2000;102:11–559
56. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. 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
57. Ohman M. The FASTER Study, presented at the TCT congress in Washington DC, September 2002.
58. Topol EJ. The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1905–1914
59. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605–613
60. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ, et al. A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1989;79:281–286
61. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, et al. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *N Engl J Med.* 1990;323:1433–1437
62. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J.* 1992;67:122–128
63. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;22:1615–1622
64. Thompson PL, Aylward PE, Federman J, et al. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 h after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Circulation.* 1991;83:1534–1542
65. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation.* 1996;93:870–878
66. Giugliano R, McCabe CH, Antman EM, et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J.* 2001;141:742–750
67. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction—a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:627–633
68. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:962–969
69. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. 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
70. Wallentin L, Dellborg DM, Lindahl B, et al. The low-molecular-weight heparin dalteparin as adjuvant therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT PLUS study. *Clin Cardiol.* 2001;24(3 Suppl):112–114
71. Simoons ML, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J.* 2002;23:1282–1290
71. Wallentin L. The ASSENT-3 PLUS trial. Presented at the 75th Scientific Sessions of the American Heart Association in Chicago, November 2002.
72. Cannon CP, McCabe CH, Henry TD, et al. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5 trial. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:993–1003
73. Jang IK, Brown DF, Giugliano RP, et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA. (MINT) study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1879–1885
74. White HD, Aylward PE, Frey MJ, et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation.* 1997;96:2155–2161
75. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Investigators. A comparison

- of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335:775–782
76. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation.* 1996;94:911–921
77. White H. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet.* 2001;358:1855–1863
78. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1573–1580
79. The DANAMI-II Study. Presented at the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, Atlanta, March 2002.
80. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002;360:825
81. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:673–679
82. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder CS, et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Group. *N Engl J Med.* 1993;328:685–691
83. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:680–684
84. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1413–1419
85. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;343:385–391
86. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:1621–1628
87. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA.* 1997;278:2093–2098
88. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1949–1956
89. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346:957–966
90. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med.* 1991;115:173–177
91. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 1991;67:7–12
92. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1987;317:581–588
93. The TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. *JAMA.* 1988;260:2849–2858
94. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet.* 1988;1:197–203
95. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1954–1962
96. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90:2280–2284
97. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. *Circulation.* 1991;83:1543–1556
98. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart.* 1999;82:426–431
99. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:101–108
100. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895–1903
101. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:915–921
102. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary, PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation.* 1998;98:734–741
103. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;61:1165–1171
104. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457–464

105. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardio-genic shock. SHOCK Investigators. Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341:625–634
106. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA.* 2001;285:190–192
107. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E, et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and electrocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1145–1153
108. Pollak H, Diez W, Spiel R, et al. Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1993;14:640–648
109. Lengyel M, Pal M. Long-term survival of post-infarction free wall rupture without operation. *Eur Heart J.* 1996;17:1769–1770
110. Lavie CJ, Gersh BJ. Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:709–730
111. Sanders RJ, Kern WH, Blount SG. Perforation of the interventricular septum complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1956;51:7–36
112. Cummings RG, Califf R, Jones RN, et al. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:824–830
113. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, et al. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol.* 1992;70:147–151
114. 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
115. Pivnicka A. Update in surgical treatment of acute post-infarction ventricular septal defects and myocardial regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9:117–119
116. Von Segesser LK, Siebenmann R, Schneider K, et al. Postinfarction ventricular septal defect. Surgical strategies and results. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;37:72–75
117. Coma-Canella I, Gamallo C, Onsurbe PM, et al. Anatomic findings in acute papillary muscle necrosis. *Am Heart J.* 1989;118:1188–1192
118. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, et al. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am J Cardiol.* 1983;51:373–377
119. Rankin JS, Feneley MP, Hickey MS, et al. A clinical comparison of mitral valve repair versus mitral valve replacement in ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:165–177
120. Cowan JC, Gardiner P, Reid DS, et al. Amiodarone in the management of atrial fibrillation complicating myocardial infarction. *Br J Clin Pract Suppl.* 1986;44:155–163
121. Lie KJ, Wellens HJ, Van Capelle FJ, et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A double-blind randomized study of 212 consecutive patients. *N Engl J Med.* 1974;29:1324–1326
122. Koster RW, Dunning AJ. Intramuscular lidocaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;313:1105–1110
123. MacMahon S, Collins R, Peto R, et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA.* 1988;260:1910–1916
124. Yusuf S, Lessem J, Jha P, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens.* 1993;11(Suppl 4):S61–S73
125. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation.* 1991;83:422–437
126. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiagent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;2:407–416
127. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:634–640
128. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730–1737
129. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1988;1:1088–1092
130. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343:1115–1122
131. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995;345:669–685
132. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. *Lancet.* 1994;344:91–97
133. 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
134. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet.* 1995;345:686–687
135. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med.* 1992;327:678–684
136. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol.* 1995;75:1173–1175
137. Teo KK, Yusuf S, Collins R, et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ.* 1991;303:1499–1503
138. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet.* 1992;339:1553–1558
139. Antman E. The MAGIC trial, presented at the XXIVth Scientific Sessions of the European Society of Cardiology in Berlin, September 2002.

140. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation*. 1997;96:1152-1156
141. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med*. 1994;330:1211-1217
142. Dell'Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. *Ann Intern Med*. 1983;99:608-611
143. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, et al. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:882-884
144. Moreyra AE, Suh C, Porway MN, et al. Rapid hemodynamic improvement in right ventricular infarction after coronary angioplasty. *Chest*. 1988;94:197-199
145. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation*. 1997;96:4239-4245
146. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J*. 1997;314:1512-1515
147. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65
148. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med*. 1989;320:618-627
149. SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis) Trial Study Group. *BMJ*. 1991;302:555-560
150. Barbash GI, Roth A, Hod H, et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:538-545
151. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multi-center randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation*. 1997;96:748-755
152. Kleiman NS, Califf RM. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:310-325
153. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-570
154. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, et al. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1333-1340
155. Simoons ML, Vos J, Tijssen JG, et al. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1609-1615
156. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation*. 1992;85:1254-1264
157. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation*. 1993;87:312-322
158. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1995;346:523-529
159. De Feyter P, van Eenige MJ, Dighton DH, et al. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography, and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation*. 1982;66:527-536
160. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation*. 1994;90:2687-2694
161. Anselmi M, Golia G, Cicoira M, et al. Prognostic value of detection of myocardial viability using low-dose dobutamine echocardiography in infarcted patients. *Am J Cardiol*. 1998;81(12A):21G-28G
162. Camici PG, Gropler RJ, Jones T, et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J*. 1996;17:25-34
163. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation*. 1996;94:2674-2680
164. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1021-1031
165. Meza MF, Ramee S, Collins T, et al. Knowledge of perfusion and contractile reserve improves the predictive value of recovery of regional myocardial function post revascularization. A study using the combination of myocardial contrast echocardiography and dobutamine echocardiography. *Circulation*. 1997;96:3459-3465
166. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:1699-1705
167. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, et al. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J*. 1996;17:344-353
168. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, et al. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation*. 1995;92:2072-2078
169. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883
170. Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long-term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the Working Group

- on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1992;13((Suppl C)):1–45
171. Denollet J, Brutsaert D. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:167–173
 172. Denollet J, Brutsaert D. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease. *Circulation*. 2001;104:2018–2023
 173. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:234–244
 174. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1173–1182
 175. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological well-being, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart*. 1999;81:359–366
 176. Stable A, Mattsson E, Ryden L, et al. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1-year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J*. 1999;20:1475–1484
 177. Dorn J, Naughton J, Imamura D, et al. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation*. 1999;100:1764–1769
 178. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J*. 1983;49:416–422
 179. Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD, et al. Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med*. 1990;113:118–123
 180. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–785
 181. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet*. 1998;2:757–761
 182. 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
 183. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:103–105
 184. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1990;323:147–152
 185. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:499–503
 186. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ*. 1996;313:1429–1431
 187. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study. *Lancet*. 1997;350:389–396
 188. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA*. 1999;282:2058–2067
 189. Fiore L, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al for the Combination Hemotherapy and Mortality Prevention Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation*. 2002;105:557–563
 190. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation*. 2002;106:659–665
 191. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:109–113
 192. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969–974
 193. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502
 194. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339
 195. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J*. 1988;9:8–16
 196. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–1390
 197. The CIBIS-II investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13
 198. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007
 199. Olsson G, Oden A, Johansson L, et al. Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2 to 7 year follow-up. *Eur Heart J*. 1988;9:365–372
 200. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian multi-center study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055–1058
 201. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990;66:779–785
 202. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and

- reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988;319:385–392
203. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis. *Lancet.* 2000;355:1751–1756
204. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, 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
205. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821–828
206. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332:80–85
207. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. 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
208. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet.* 1999;354:9–12
209. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet;* 355: 1575–81.
210. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomised trials. *Circulation.* 1998;97:2202–2212
211. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. 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
212. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253–259
213. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383–1389
214. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001–1009
215. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. *J Am Coll Med.* 1999;34:106–112
216. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349–1357
217. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410–418
218. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation.* 2000;102:21–27
219. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998;19:1434–1503
220. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22
221. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA.* 2001;285:430–436
222. Blohm M, Hartford M, Karlson BW, et al. A media campaign aiming at reducing delay times and increasing the use of ambulance in AMI. *Am J Emerg Med.* 1994;12:315–318
223. Belt N, Aroney G, Thompson P. Impact of a national educational campaign to reduce patient delay in possible heart attack. *Aust NZ J Med.* 1993;23:157–161
224. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. 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
225. Bouten MJ, Simoons ML, Hartman JA, et al. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1992;13:925–931
226. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, et al. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J.* 1995;16:325–332
227. Weaver WD, Cerquiera M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA.* 1993;270:1211–1216
228. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *BMJ.* 1992;305:548–553
229. Colquhoun MC, Julian DG. Treatable arrhythmias in cardiac arrests seen outside hospital. *Lancet.* 1992;339:1167
230. Klootwijk P, Langer A, Meij S, et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-L trial. *Eur Heart J.* 1996;17:689–698
231. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P, et al. Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST Segment Monitoring Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:783–789
232. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers JW, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J.* 2000;21:1440–1449
233. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001;141:190–199

234. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;342:891–894

235. Newby LK, Califf RM, Guerci A, et al. Early discharge in the thrombolytic area: an analysis of criteria for

uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:625–632

Traducere de: prof. dr. Doina Dimulescu, dr. Andreea Catarina Popescu, dr. Gianina Bercu, dr. Ionuț Stancă, dr. Laura Aramă, dr. Teodora Avram, dr. Mihaela Ruxandra Popescu, dr. Sergiu Bârsan, dr. Daniel Cristea, dr. Mihai Șotcan