

Ewa Bartela

**Ocena wyników leczenia metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej
chorych z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI)
w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej (OKI) w LESZNIE w latach 2008- 2010.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. UM dr hab. n. med. Małgorzata Pyda

I Klinika Kardiologii

Katedra Kardiologii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2014

Dziękuję serdecznie

Pani Profesor Małgorzacie Pydzie

za pomoc, poświęcony czas i cenne wskazówki
w trakcie przygotowywania tej pracy,

Panu dr n. med. Markowi Prechowi

-Kierownikowi Ośrodka Kardiologii w Lesznie-
za dogodne warunki i życzliwą atmosferę,
dzięki której praca ta mogła powstać,

wszystkim Koleżankom i Kolegom, którzy służyli mi
radą w czasie przygotowywania pracy

oraz Rodzinie za okazane wsparcie.

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	5
1. Wstęp	7
1.1. Definicja zawału serca	7
1.2. Epidemiologia zawału serca	9
1.3. Strategie leczenia zawału serca na przestrzeni lat.....	10
1.3.1. Leczenie fibrynolityczne	10
1.3.2. Pierwotna angioplastyka wieńcowa.....	11
1.3.3. Leczenie przeciwplatekcyjne	12
1.3.4. Inhibitory receptora płytkowego glikoproteiny IIb/IIIa	14
1.3.5. Leczenie przeciwzakrzepowe	15
1.3.6. Organizacja opieki medycznej w ostrych zespołach wieńcowych	16
1.4. Niedokonany zawał serca (Aborted myocardial infarction)	17
2. Cel pracy	19
3. Materiał i metody	20
3.1. Badana populacja	20
3.2. Protokół badania	21
3.2.1. Dane kliniczne	21
3.2.2. Ocena elektrokardiograficzna.....	22
3.2.3. Koronarografia i pierwotna angioplastyka wieńcowa	23
3.2.4. Analiza angiograficzna	24
3.2.5. Badania laboratoryjne.....	25
3.2.6. Badania obrazowe	26
3.2.7. Postępowanie z chorymi w ostrej fazie zawału i po zawale serca.....	26
3.3. Ocena głównych, niekorzystnych zdarzeń sercowych.....	27
3.4. Inne rejestrowane powikłania	28

3.5.	Metody analizy statystycznej	28
4.	Uwagi do metody	29
5.	Wyniki	30
5.1.	Wyniki leczenia chorych z zawałem serca STEMI metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie	30
5.2.	Wyniki leczenia chorych z zawałem serca STEMI metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w zależności od przepływu w tętnicy dozawałowej przed pPCI: grupa I (TIMI \geq 2) i grupa II (TIMI \leq 1).....	37
5.3.	Wyniki leczenia chorych z zawałem serca STEMI metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w grupach: z niedokonanym i dokonanym zawałem serca.....	48
6.	Omówienie wyników i dyskusja.....	58
7.	Wnioski	68
8.	Streszczenie.....	69
9.	Literatura.....	75

Wykaz stosowanych skrótów

ADP- dwufosforan adenozy (ang. *adenosine diphosphate*)

ASA- kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid*)

BMI- wskaźnik masy ciała [kg/m^2] (ang. *body mass index*)

BMS- stent metalowy (ang. *bare metal stent*)

CABG- pomostowanie aortalno- wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*)

CAD- choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*)

CK- kinaza kreatynowa (ang. *creatine phosphokinase*)

cTn T- troponina sercowa T (ang. *cardiac troponin T*)

DES- stent uwalniający lek antyproliferacyjny (ang. *drug eluting stent*)

ESC- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)

FMC- pierwszy kontakt medyczny (ang. *first medical contact*)

GFR- wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*)

IRA - tętnica dozawałowa (ang. *infarct related artery*)

LMWH- heparyna drobnocząsteczkowa (ang. *low molecular weight heparin*)

EF- frakcja wyrzucania [%] (ang. *ejection fraction*)

GUS- Główny Urząd Statystyczny

LVH- przerost lewej komory (*ang. left ventricular hypertrophy*)

LBBB- blok lewej odnogi pęczka Hisa (*ang. left bundle branch block*)

MACE- poważne niekorzystne zdarzenia sercowe (*ang. major cardiac adverse events*)

MRI- rezonans magnetyczny serca (*ang. magnetic resonance imaging*)

NSTEMI- zawał serca bez uniesienia odcinka ST (*ang. non ST- segment elevation myocardial infarction*)

NZS- niedokonany zawał serca (*ang. aborted myocardial infarction*)

OKI- Ośrodek Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie

OZW- ostry zespół wieńcowy

PCI - przezskórna interwencja wieńcowa (*ang. percutaneous coronary intervention*)

pPCI- pierwotna angioplastyka wieńcowa (*ang. primary percutaneous coronary intervention*)

PET- pozytronowa tomografia emisyjna (*ang. positron emission tomography*)

STEMI- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (*ang. ST- segment elevation myocardial infarction*)

SPECT- scyntygrafia perfuzyjna z zastosowaniem tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (*ang. single-photon emission computed tomography*)

UFH- heparyna niefrakcjonowana (*ang. unfractionated heparin*)

URL- górna granica wartości referencyjnych (*ang. upper rate limit*)

1. Wstęp

Według danych WHO choroba niedokrwienna serca (CAD) jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów na świecie- rocznie umiera z tego powodu ponad 7 milionów osób, co stanowi 12,8% wszystkich zgonów [1].

Choroby układu sercowo- naczyniowego są także najczęstszą przyczyną zgonów w Europie zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Powodują około 4,1 miliona (46%) zgonów rocznie, z czego 20% zgonów spowodowane jest chorobą niedokrwienną serca, a kolejne 12% przez udary mózgu [2].

Ostry zespół wieńcowy (OZW), który bywa pierwszą manifestacją choroby niedokrwiennej serca lub może występować wielokrotnie u chorego z rozpoznaną CAD jest także jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności [3], skutkuje ważnymi psychologicznymi i prawnymi konsekwencjami dla chorego i społeczeństwa.

Jedną z groźniejszych postaci choroby niedokrwiennej serca jest ostry zespół wieńcowy, w tym zawał serca. Dysfunkcja skurczowo- rozkurczowa lewej i/lub prawej komory, do której dochodzi w wyniku zawału serca stanowi główną przyczyną niewydolności serca w Europie. W badaniu Framingham wykazano, że u 20% chorych po przebytym zawale serca w ciągu 5-6 lat rozwija się niewydolność serca, a niezależnymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia są przerost i rozstrzeń lewej komory [4]. W Europie według różnych danych 0,4-2% populacji ogólnej choruje na niewydolność serca, a w populacji osób powyżej 65 lat odsetek ten wzrasta do 6-10% [5-6]. W Polsce szacunkowa liczba chorych z niewydolnością serca wynosi około 700 000. Między 55 a 64 rokiem życia choruje 6-10% mężczyzn i 4-6% kobiet, między 65 a 74 rokiem życia odpowiednio 14- 22% i 10-16%, a wśród Polaków powyżej 74 roku życia niewydolność serca rozpoznaje się u 14,4% mężczyzn i 9,2% kobiet [7].

1.1. Definicja zawału serca

Zawał serca to martwica kardiomiocytów na skutek przedłużonego niedokrwienia, w wyniku którego dochodzi do zaburzenia równowagi między zaopatrzeniem, a zapotrzebowaniem na tlen. Jako pierwszy pojęcie zawału serca wprowadził w 1896 roku Rene Marie, a w 1980 roku DeWood i wsp. wykazali, że przyczyną zawału serca z uniesieniem odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym jest niedrożność tętnicy wieńcowej spowodowana zakrzepem tworzącym się w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej [8]. Spostrzeżenie to oraz wyniki opublikowanych nieco wcześniej prac doświadczalnych Reimer'a i wsp. wskazujących na związek między rozległością zawału a czasem trwania oklu-

zji tętnicy dozawałowej [9], stanowiły podstawę do wprowadzenia leczenia fibrynolitycznego, a w latach późniejszych pierwotnej angioplastyki wieńcowej u chorych ze świeżym zawałem serca.

Śmierć kardiomiocytów na skutek niedokrwienia nie następuje natychmiast. Martwicę mięśnia sercowego w badaniu pośmiertnym można rozpoznać dopiero po kilku godzinach. Do pełnej martwicy komórek mięśnia sercowego dochodzi po 2- 4 godzinach, w zależności od obecności krążenia obocznego strefy niedokrwienia, ciągłego lub okresowego zamykania tętnicy wieńcowej, wrażliwości miocytów na niedokrwienie, zjawiska tzw. hartowania mięśnia sercowego oraz osobniczego zapotrzebowania na tlen i składniki odżywcze [10].

Klinicznie zawał serca rozpoznajemy w oparciu o: (1)- objawy podmiotowe i przedmiotowe występujące u pacjenta, (2)- zmiany w EKG (nowe zmiany odcinka ST, świeży LBBB, patologiczny załamek Q), (3)- podwyższone wartości wyskokoczułych markerów biochemicznych, (4)- w oparciu o techniki obrazowe (nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości, strefa zwłóknienia odpowiadająca strefie zawału).

Wyróżniamy następujące typy zawałów:

- typ 1 – samoistny zawał serca związany z niedokrwieniem,
- typ 2 – zawał serca wtórny do niedokrwienia,
- typ 3 – nagły zgon sercowy,
- typ 4a – zawał serca związany z PCI,
- typ 4b – zawał serca związany z zakrzepicą w stencie,
- typ 5 – zawał serca związany z pomostowaniem aortalno- wieńcowym (CABG).

Powyższe typy zawałów różnią się etiologią, przebiegiem klinicznym, rokowaniem i sposobem leczenia.

Samoistny zawał serca, będący przedmiotem moich badań, powstaje na skutek pęknięcia blaszki miażdżycowej, jej owrzodzenia, nadżerek lub rozwarstwienia, co prowadzi do tworzenia zakrzepu w świetle tętnicy wieńcowej oraz do zmniejszenia lub przerwania przepływu krwi, czego konsekwencją jest martwica miocytów.

1.2. Epidemiologia zawału serca

Liczba hospitalizacji z powodu zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) różni się w poszczególnych krajach będących członkami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [11]. Najobszerniejszy rejestr STEMI posiada Szwecja, gdzie notuje się 66 STEMI/100 000/ rok. Podobny odsetek podaje się także w Czechach [12], Belgii [11], a także w Stanach Zjednoczonych [13]. Szacuje się, że w Polsce każdego roku na zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST choruje około 100 000 osób, natomiast na zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) około 150 000 [14]. Wg American Heart Association częstość występowania STEMI (na 100 000 ludności) spadła w latach 1997- 2005 ze 121 do 77, podczas gdy częstość występowania NSTEMI wzrosła ze 126 do 132 [15]. Podobne tendencje obserwuje się również w Polsce. Dane z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) prowadzonego przez Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze obejmujące lata 2003-2009 wykazują spadek częstości STEMI w grupie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z 36% do 32%, a wzrost NSTEMI z 18% do 38% [16]. Dokładne dane dotyczące występowania zawału i śmiertelności z tego powodu są jednak trudne do określenia, ponieważ u znacznej części chorych zawał ma niemy klinicznie przebieg, a wiele zgonów ma charakter pozaszpitalny. Na znaczne regionalne różnice w wartościach współczynników zgonów wpływ mają także niejednakowe zasady stosowane w orzekaniu przyczyn zgonów, wynikające prawdopodobnie z niedostatecznego przeszkolenia kadry medycznej w tym zakresie [17] oraz niejednolite, zmieniające się w czasie kryteria diagnostyczne zawału [18]. Badania populacyjne wykazują, że ogólna śmiertelność z powodu zawału serca w ciągu pierwszego miesiąca wynosi pomiędzy 30 a 50%, z czego około połowa zgonów występuje w pierwszych dwóch godzinach [19]. Ta wysoka wczesna śmiertelność, głównie w okresie przedszpitalnym, nie uległa zmianie w ciągu ostatnich 30 lat [20]. Wyraźnie zmniejszyła się natomiast śmiertelność wewnątrzszpitalna na przestrzeni ostatnich 50 lat z około 25-30% do 4,4% wraz z rozpowszechnieniem leczenia przeciwplatekowego, przeciwkrzepliwego, fibrynolitycznego, interwencji wewnątrznaczyniowych i prewencji wtórnej [21, 22, 23, 24]. Wciąż jednak śmiertelność jest wysoka, gdyż 12% chorych umiera w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia zawału [25]. Większość zgonów obserwuje się u chorych wysokiego ryzyka [26], co uzasadnia działania mające na celu poprawę jakości opieki medycznej zgodnej z wytycznymi ESC oraz konieczność dalszych badań.

1.3. Strategie leczenia zawału serca na przestrzeni lat

Na przestrzeni ostatnich 30- 40 lat leczenie zawału serca STEMI uległo istotnej zmianie. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego metodą z wyboru w leczeniu zawału serca wywołanego przez okluzję tętnicy wieńcowej jest rewaskularyzacja. Celem tego postępowania jest szybkie udrożnienie tętnicy dozawałowej, co prowadzi do ograniczenia strefy martwicy mięśnia sercowego. W myśl założeń teorii „otwartego naczynia” mniejsza strefa zawału to mniejsze upośledzenie czynności skurczowej lewej komory, ograniczenie procesu jej przebudowy i wynikająca z tego poprawa przeżywalności chorych [27-29].

1.3.1. Leczenie fibrynolityczne

Wprowadzenie leczenia fibrynolitycznego (rewaskularyzacji farmakologicznej) w ostrej fazie zawału serca umożliwiło dwukrotne zmniejszenie wczesnej, 30-dniowej śmiertelności z ponad 13% do około 6,3% [30-35], a także znamienne poprawiło przeżywalność wieloletnią [33-34]. Badania kliniczne, w których oceniano skuteczność leczenia fibrynolitycznego określając angiograficznie stopień drożności tętnicy dozawałowej w 90 minucie od podania leku, wykazały duże różnice zależne od rodzaju zastosowanego środka i sposobu jego podania. Mierzony w ten sposób odsetek udrożeń wahał się między 30% a 90% i był największy w przypadku stosowania przyspieszonego wlewu tkankowego aktywatora plazminogenu [35-36]. Czynnikiem decydującym o zmniejszeniu śmiertelności było nie tyle samo otwarcie niedrożnej tętnicy, ale uzyskanie w niej prawidłowego przepływu [36]. W badaniu *Western Washington Randomized Trial* wykazano, że roczna śmiertelność u chorych z częściową reperfuzją w tętnicy dozawałowej wynosiła 14,6% i była podobna jak u chorych z niedrożną tętnicą. Natomiast odsetek zgonów wśród chorych z całkowitą reperfuzją wyniósł zaledwie 2,5% [37]. W celu ujednoczenia oceny przepływu w tętnicy dozawałowej opracowano czterostopniową skalę TIMI [35]. Wykazano także związek pomiędzy ocenianym w ten sposób stopniem przepływu w tętnicy dozawałowej a wczesną śmiertelnością chorych z zawałem serca [38-39].

Istotnym ograniczeniem leczenia fibrynolitycznego jest malejąca z upływem czasu od początku zawału jego skuteczność. W miarę upływu czasu zakrzep ulega organizacji, a to czyni go bardziej opornym na fibrynolizę [40-41]. Badania nad fibrynolizą przedszpitalną wykazały, że skrócenie czasu do rozpoczęcia leczenia o blisko godzinę spowodowało 17%

względną redukcją śmiertelności (bezwzględny spadek liczby zgonów o 1 punkt procentowy) [42].

Niezależnie od rodzaju zastosowanego leku fibrynolitycznego u co najmniej 20% leczonych tętnica dozawałowa pozostaje niedrożna. Przyczyną tego niekorzystnego zjawiska mogą być: ciasne zwężenie tętnicy wieńcowej, niedostateczna penetracja leku do wnętrza zakrzepu, jego budowa złożona z dużych mas płytek krwi, wreszcie przewaga fragmentów pękniętej blaszki miażdżycowej w masie zamykającej naczynie [43]. Sam proces rozpuszczania zakrzepu prowadzi zaś do uwolnienia z niej wielu czynników prozakrzepowych, głównie uaktywnionych płytek krwi i osoczowych czynników krzepnięcia [44-45].

Kolejną wadą leczenia fibrynolitycznego jest fakt pozostawienia zwężenia z obecnością pękniętej blaszki miażdżycowej mogących być źródłem kolejnych procesów wykrzepiania, prowadzących do ponownego zamknięcia naczynia i tzw. dorzutu zawału. W badaniach TIMI wykazano, że pozostawienie istotnego zwężenia w tętnicy dozawałowej (>50%) znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia zgonu, dorzutu zawału i niewydolności serca [46]. Ponadto na ograniczenia w stosowaniu leczenia fibrynolitycznego (w czasach fibrynolizy tylko 1/3 chorych otrzymywało leczenie) miały wpływ stwierdzone przeciwwskazania występujące u blisko 20% chorych, zbyt późny kontakt z personelem medycznym oraz obawa przed powikłaniami (ok. 2% ryzyko groźnych powikłań krwotocznych i mózgowych).

1.3.2. Pierwotna angioplastyka wieńcowa

W porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym pierwotna angioplastyka wieńcowa (pPCI) jest skuteczniejszą metodą przywracania drożności tętnic wieńcowych. Wiąże się z mniejszą liczbą reokluzji, mniejszą liczbą powikłań krwotocznych i większą poprawą odcinkowej kurczliwości mięśnia sercowego oraz lepszym rokowaniem [47].

Przełom w leczeniu zawału dokonał się w drugiej połowie lat 90-tych, głównie dzięki powszechnemu zastosowaniu stentów [48]. Stenty umożliwiają uzyskanie lepszego bezpośredniego wyniku angiograficznego, głównie poprzez niemalże całkowitą redukcję zwężenia rezydualnego oraz uzyskanie większego światła naczynia. Zmniejszeniu uległa także częstość restenozy [49-52]. Stosowanie stentów wieńcowych u chorych ze STEMI zmniejszyło częstość powtórnej rewaskularyzacji, bez wpływu na śmiertelność; nie ograniczyło jednak liczby ponownych zawałów w porównaniu z pierwotną angioplastyką

balonową [53-54]. Wprowadzenie do leczenia ostrych zespołów wieńcowych stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (DES) zmniejszyło ryzyko ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia w porównaniu ze stosowaniem niepowlekanych stentów metalowych (BMS) [55].

Aktualnie w leczeniu OZW na szeroką skalę stosuje się również zabieg trombektomii. W badaniu *Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction* (TAPAS) [56] wykazano poprawę wskaźników reperfuzji mięśnia sercowego w przypadku stosowania rutynowego manualnej aspiracji skrzepliny przed wprowadzeniem balonu lub stentu do tętnicy wieńcowej. W rocznej obserwacji stwierdzono, że aspiracja skrzepliny wiązała się ze zmniejszeniem śmiertelności, ocenianej jako drugorzędowy punkt końcowy [57]. Badania dotyczące skuteczności trombektomii nie są jednak jednoznaczne. Fröbert O. i wsp. wykazali, że rutynowe stosowanie trombektomii aspiracyjnej przed pPCI w porównaniu z samą angioplastyką wieńcową nie zmniejsza śmiertelności, częstości powtórnej hospitalizacji z powodu zawału i ilości zakrzepic w stentach w obserwacji 30- dniowej wśród chorych z zawałem serca STEMI [58].

1.3.3. Leczenie przeciwplatekcyjne

Istotnym czynnikiem, który wpłynął na wyniki leczenia interwencyjnego zawału serca był rozwój farmakoterapii. Wykazano bowiem, że drożność tętnicy wieńcowej nie gwarantuje perfuzji na poziomie tkankowym, bowiem zakrzep blokujący naczynie może rozpadać się na mniejsze fragmenty wywołując mikrozatorowość obwodową. Odkrycie kluczowej roli procesów aktywacji i agregacji płytek krwi w patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych sprawiło, że leki przeciwplatekcyjne w leczeniu zawału serca stały się ważnym uzupełnieniem strategii rewaskularyzacji.

Już badanie ISIS-2 dostarczyło dowodów na korzystny wpływ wczesnej terapii kwasem acetylosalicylowym (ASA) u chorych ze STEMI [59]. W badaniu tym odsetek zgonów w okresie pierwszych 35 dni był o 25% mniejszy niż w grupie kontrolnej. Ponadto badanie wykazało addycyjny efekt stosowania kwasu acetylosalicylowego i leczenia fibrynolitycznego. W przeprowadzonych badaniach z randomizacją porównujących leczenie kwasem acetylosalicylowym z terapią kontrolną, w grupie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, stosowanie ASA wiązało się ze zmniejszeniem o 53% względnego ryzyka wystąpienia zgonu lub zawału serca [60-63]. W metaanalizie 142 badań z randomizacją

(73247 osób), obejmującej dużą liczbę badanych obciążonych wysokim ryzykiem incydentów naczyniowych, przedłużone leczenie przeciwplatek, w tym kwasem acetylosalicylowym, wiązało się z 25% redukcją ryzyka względnego wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon naczyniowy, zawały serca i udary mózgu w porównaniu z terapią kontrolną (6,9 vs 9,2%; iloraz szans 0,75; 95% CI 0,72-0,78) [64].

Powszechne stosowanie stentów wieńcowych w kardiologii interwencyjnej nie byłoby możliwe, gdyby nie wprowadzenie nowoczesnych leków przeciwplatekowych. Do czasu wprowadzenia tienopirydyn niedrożność tętnicy dozwolowej w pierwszych godzinach i dniach po implantacji (ostra i podostra zakrzepica w stencie) stanowiła istotny problem [65]. Zastosowanie jednego leku przeciwplatekowego (kwasu acetylosalicylowego), a także stosowanie pochodnych dikumarolu okazało się niewystarczające. Dopiero dodanie drugiego leku hamującego aktywność płytek, jakim była tiklopidyna (lek z grupy tienopirydyn) przyniosło znaczną poprawę wyników stentowania [66-67]. Połączenie wysokociśnieniowej techniki implantacji z podwójnym leczeniem przeciwplatekowym spowodowało obniżenie ryzyka zakrzepicy do 1 – 2% [68-69]. Stosowanie tiklopidyny wiązało się niestety z licznymi działaniami ubocznymi, włącznie z groźną dla życia agranulocytozą [70]. Ponadto wykazano, że lek osiąga pełne działanie dopiero po kilku dniach stosowania [71], zatem w przypadku zabiegów w ostrej fazie zawału jego rola była ograniczona. Problem ten udało się rozwiązać wprowadzając nową, bezpieczniejszą postać tienopirydyny – kłopidogrel. Lek ten można stosować w dawce nasycającej- początkowo stosowano dawkę 300 mg, obecnie- 600 mg, uzyskując szybkie działanie blokujące aktywność płytek. Kłopidogrel stał się doskonałym rozwiązaniem w przypadku zabiegów wykonywanych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym nie otrzymujących wcześniej tienopirydyn. Mimo dużej dawki początkowej lek wykazywał mniej działań niepożądanych niż tiklopidyna [72]. Metaanaliza badań porównujących oba leki u chorych leczonych inwazyjnie wykazała istotną 50% redukcję ryzyka poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE), z redukcją ryzyka zgonu włącznie u chorych leczonych kłopidogrelem [73]. Badania: COMMIT, CURE i PCI- CURE potwierdziły istotne statystycznie obniżenie częstości wystąpienia zgonu sercowo- naczyniowego, zawału, udaru i ostrego niedokrwienia w grupie leczonej kłopidogrelem zarówno we wczesnym okresie (pierwsze 24 godziny), jak i w przedziale czasowym >30 dni- 12 miesięcy [74-75]. Wyniki tych badań stały się podstawą do stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego u wszystkich chorych z ostrym zespołem wieńcowym, także tych leczonych zachowawczo.

U chorych poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej schemat leczenia dawką nasycającą 600 mg kłopidogrelu i podtrzymującą 150 mg dziennie w ciągu pierwszego tygodnia miał przewagę nad dawką nasycającą 300 mg i dawką podtrzymującą 75 mg w grupie leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową w badaniu *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events–Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions* (CURRENT-OASIS 7) [76]. Stosowanie dużych dawek nasycających kłopidogrelu powoduje szybsze zablokowanie receptora ADP. Ponieważ kłopidogrel jest prolekiem i wymaga przemian metabolicznych zanim uzyska aktywność, powinien być podawany jak najwcześniej i w większych dawkach, aby skutecznie działał w momencie angioplastyki wieńcowej. W badaniach obserwacyjnych wcześniejsze podawanie dużej dawki kłopidogrelu miało przewagę nad leczeniem rozpoczynanym w pracowni cewnikowania serca [77-78].

Obecnie, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, preferowanymi antagonistami receptora P2Y₁₂ są: prasugrel lub tikagrelor (klasa zaleceń- I, poziom wiarygodności dowodów- B), ponieważ charakteryzują się szybszym początkiem i większą siłą działania (tikagrelor w przeciwieństwie do kłopidogrelu i prasugrelu nie jest prolekiem, a zatem nie wymaga przemian do aktywnego metabolitu, ponadto w porównaniu z prasugrelem daje mniej powikłań krwotocznych) [79-80].

1.3.4. Inhibitory receptora płytkowego glikoproteiny IIb/IIIa

Kolejnym próbą poprawy skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi było wprowadzenie w latach 90- tych inhibitorów receptora płytkowego glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). W kilku próbach klinicznych przeprowadzonych przed wprowadzeniem rutynowego podwójnego leczenia przeciwplateletowego, głównie z użyciem abciximabu, udokumentowano korzyści ze stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa jako leczenia uzupełniającego podawanie heparyny niefrakcjonowanej (UFH) podczas pierwotnej angioplastyki wieńcowej [81]. W badaniu *Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events* (FINESSE) natomiast stwierdzono, że rutynowe stosowanie abciximabu przed PCI nie przynosiło korzyści klinicznych, lecz zwiększało ryzyko krwawienia w porównaniu z rutynowym rozpoczynaniem leczenia w pracowni cewnikowania serca [82]. Później, w badaniu *ONgoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation 2* (ON-TIME 2) stwierdzono poprawę wskaźników reperfuzji, kiedy podawanie tirofibanu rozpoczynano w okresie przedszpitalnym, następnie wykonywano pierwotną angioplastykę wieńcową, a potem kontynuowano

podawanie tego leku przez okres do 18 godzin po zabiegu, w porównaniu z jedynie doraźnym podawaniem tirofibanu w pracowni cewnikowania serca [83]. Wreszcie w dużym badaniu *HORIZONS-AMI* nie dowiedziono jednoznacznych korzyści ze stosowania kombinacji inhibitora GP IIb/IIIa i UFH w porównaniu z bivalirudyną [84-85], a w badaniu *Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3)* nie stwierdzono, aby stosowanie abciximabu u chorych poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej, którzy otrzymali 600 mg kłopidogrelu, powodowało zmniejszenie wielkości zawału [86]. Rola inhibitorów GP IIb/IIIa u chorych poddawanych pPCI w dobie silnego, podwójnego leczenia przeciwplatekowego nie została zatem definitywnie ustalona. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa zaleca się jako leczenie ratunkowe w przypadku stwierdzenia angiograficznych cech dużej skrzepliny, zwolnionego lub nie uzyskania przepływu po angioplastyce wieńcowej (klasa zaleceń- IIa, poziom wiarygodności dowodów- C).

1.3.5. Leczenie przeciwzakrzepowe

Poza lekami przeciwplatekowymi istotne znaczenie w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych mają także leki przeciwkrzepliwe. Działanie przeciwtrombinowe heparyny niefrakcjonowanej (UFH) oraz heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) zapobiega narastaniu zakrzepu wewnątrz tętnicy wieńcowej, a w konsekwencji zmniejsza stopień niedokrwienia mięśnia sercowego.

Metaanaliza przeprowadzona przez Eikelbooma i wsp. [87] obejmująca 12 badań, w których przebadano 17 157 chorych potwierdziła skuteczność heparyny w ostrych zespołach wieńcowych. Ryzyko zgonu lub zawału serca u chorych leczonych tylko kwasem acetylosalicylowym wynosiło ok. 10,4%, natomiast dołączenie heparyny (LMWH lub UFH) zmniejszyło ten odsetek do 7,9%. Metaanaliza nie potwierdziła przewagi LMWH nad UFH (ryzyko zgonu lub zawału serca odpowiednio: 2,2% vs. 2,3%). Nie wykazano również zasadniczych różnic w bezpieczeństwie leczenia oboma rodzajami heparyn. Tak LMWH jak i UFH zwiększały ryzyko powikłań krwotocznych w sposób nieistotny statystycznie. Eikelboom i wsp. nie wykazali również, aby przedłużenie stosowania heparyny powyżej 7 dni wiązało się z dodatkowymi korzyściami terapeutycznymi.

W badaniu *SYNERGY* z kolei porównano wyniki leczenia enoksaparyną i heparyną niefrakcjonowaną chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z grupy wysokiego ryzyka powikłań niedokrwienych, poddanych wczesnej strategii inwazyjnej. W grupie obejmującej

9 978 pacjentów nie stwierdzono przewagi enoksaparyny nad heparyną niefrakcjonowaną. Enoksaparyna okazała się bezpieczną i skuteczną alternatywą dla heparyny niefrakcjonowanej [88].

W badaniu *Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty and Intravenous Enoxaparin or Unfractionated Heparin to Lower Ischaemic and Bleeding Events at Short- and Long-term Follow-up (ATOLL)* również porównano enoksaparynę z heparyną niefrakcjonowaną. Częstość występowania głównego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, powikłania zawału serca, niepowodzenia zabiegu oraz poważne krwawienia w ciągu 30 dni, nie uległa istotnemu zmniejszeniu w grupie enoksaparyny (redukcja ryzyka o 17%, $p=0,063$), ale stwierdzono zmniejszenie częstości występowania głównego drugorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowne zawały serca oraz pilne rewaskularyzacje, a także innych drugorzędowych punktów końcowych, takich jak zgon lub zresuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia oraz zgon lub powikłanie zawału serca. Co szczególnie ważne, nie uzyskano danych wskazujących na to, aby stosowanie enoksaparyny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania krwawień w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną [89]. W praktyce klinicznej podawanie heparyn drobnocząsteczkowych jest- przy porównywalnej skuteczności- łatwiejsze i nie wymaga monitorowania terapii. Rzadziej też dochodzi do trombocytopenii.

Wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego biwalirudyna jest preferowana w stosunku do UFH (i inhibitora GP IIb/ IIIa stosowanego jako leczenie ratunkowe) ze względu na porównywalną skuteczność i mniejszą częstość powikłań krwotocznych (klasa zaleceń- I, poziom wiarygodności dowodów- B) [90].

1.3.6. Organizacja opieki medycznej w ostrych zespołach wieńcowych

Postęp w leczeniu zawału STEMI w ostatnich latach wiąże się także ze skróceniem czasu transportu i optymalizacją farmakoterapii w okresie przedszpitalnym. W Polsce zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego utworzono sieć szpitali współpracujących ze sobą i ze skutecznie działającym systemem ratownictwa medycznego w celu zapewnienia profesjonalnej opieki medycznej przy jak najkrótszych opóźnieniach leczenia tak, aby utrzymać następujące cele jakości:

- czas od pierwszego kontaktu medycznego do pierwszego EKG ≤ 10 min,
- czas od pierwszego kontaktu medycznego do leczenia reperfuzyjnego ≤ 30 min w przypadku stosowania fibrynolizy i ≤ 90 min dla pPCI (≤ 60 min, jeśli chory zgłasza się

w ciągu 120 min od początku objawów lub bezpośrednio do szpitala, w którym wykonuje się PCI),

- dopuszczalny czas od pierwszego kontaktu medycznego raczej do pPCI niż fibrynolizy ≤ 120 min (≤ 90 min, jeżeli chory trafia do szpitala wcześniej, a obszar zagrożenia mięśnia sercowego jest duży); jeżeli w tym czasie nie można wykonać PCI, to należy rozważyć fibrynolizę.

1.4. Niedokonany zawał serca (Aborted myocardial infarction)

Jak już wcześniej wspomniano, szybkie rozpoznanie zawału serca i szybkie udrożnienie tętnicy dozawałowej ma wpływ na rokowanie odległe [91]. Uważa się, że część chorych, która otrzyma efektywną reperfuzję, uniknie martwicy mięśnia sercowego [92]. Zjawisko to definiuje się jako niedokonany zawał serca (*aborted myocardial infarction*). Po raz pierwszy pojęcie niedokonanego zawału serca wprowadzono w badaniu MITI [93]. Autorzy używając scyntygrafii talowej wykonywanej 30 dni po zawale nie stwierdzili u 40% chorych leczonych reperfuzyjnie w pierwszych trzech godzinach od początku bólu skutków zawału. Ponadto minimalną bliznę ($<10\%$ miokardium) obserwowano u 35% chorych w tej grupie. W badaniu tym istotnymi czynnikami prognostycznymi zawału niedokonanego było wczesne leczenie trombolityczne i wiek chorego [93]. Zawał niedokonany stwierdzano u 17% chorych leczonych trombolizą przedszpitalną i u 4,5% chorych leczonych trombolizą wewnątrzszpitalną, a śmiertelność 30- dniowa i roczna w porównaniu z dokonanym zawałem serca wynosiła odpowiednio: 1% i 2,2% vs 9,2% i 11,6 [94]. W badaniu ASSENT-3 niedokonany zawał serca stwierdzano u 25% chorych leczonych trombolitycznie w pierwszej godzinie bólu i 10% powyżej trzeciej godziny [92]. We wszystkich badaniach niedokonany zawał serca rozpoznawano w oparciu o redukcję sumy uniesień odcinka ST $>50\%$ w 90 lub 120 minucie po rozpoczęciu leczenia trombolitycznego. Badania enzymatyczne obejmowały CK i/lub CKMB, przy czym ich wzrost nie mógł przekraczać podwójnej górnej granicy dla normy opracowanej w danym ośrodku. Tak zdefiniowany niedokonany zawał serca uznano za cel leczenia reperfuzyjnego [95].

W okresie powszechnego stosowania angioplastyki wieńcowej niedokonany zawał serca stał się ponownie przedmiotem zainteresowań. Badania dotyczące leczenia chorych z zawałem STEMI przy pomocy pierwotnej angioplastyki wieńcowej wykazują podobny jak w badaniach z zastosowaniem leków fibrynolitycznych odsetek (14-17%) zawałów

niedokonanych, pomimo relatywnie długiego czasu od początku wystąpienia objawów do reperfuzji, związanego z koniecznością transportu do pracowni hemodynamicznej [96- 97].

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego czas od początku bólu do balonu w latach 2005- 2008 nie zmieniał się i wynosił 300 minut, natomiast w 2009 roku zmniejszył się nieco i wynosił 282 minut. W 2009 roku jedynie 19% chorych z zawałem STEMI w okresie 2 godzin od początku bólu trafiło do szpitala, a tylko 7,7% chorych w tym czasie miało wykonaną angioplastykę. Powyższe dane wskazują, że u większości chorych ze STEMI leczenie z zastosowaniem pPCI nie przerywa wystarczająco szybko fali martwicy obejmującej coraz to większy obszar mięśnia sercowego. Opóźniona interwencja wieńcowa, poza przywróceniem drożności tętnicy dozawałowej, prowadzi tylko do ograniczenia strefy martwicy. Stąd też u wielu chorych pomimo pierwotnej angioplastyki dochodzi do wytworzenia rozległej blizny pozawałowej.

Zainteresowanie niedokonanym zawałem serca wynika ze wzrastającej świadomości roli opóźnień w transporcie chorych do pracowni hemodynamicznych oraz prób poprawy wyników leczenia poprzez stosowanie farmakoterapii w okresie przedszpitalnym. Według wielu badaczy wystąpienie niedokonanego zawału serca nie zależy od czasu upływającego od początku dolegliwości do reperfuzji, ale od zachowania drożności tętnicy dozawałowej w okresie poprzedzającym pPCI [98].

Stąd też próby kliniczne wspomaganie pierwotnej angioplastyki wieńcowej różnymi lekami stosowanymi w fazie przedszpitalnej- tzw. strategia angioplastyki ułatwionej lub torowanej (*facilitated angioplasty*). Do jej potencjalnych zalet można zaliczyć wcześniejsze przywrócenie przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał, szybszą stabilizację stanu chorego, poprawę skuteczności pPCI poprzez uzyskanie lepszego przepływu przed i po zabiegu, a przez to zmniejszenie ryzyka zgonu [99-102]. Do leków wspomagających interwencję wieńcową należą: fibrynolityki, blokery GP IIb/IIIa lub kombinacja obu stosowanych razem. Pomimo wielu badań, koncepcja angioplastyki torowanej nie została wprowadzona do rutynowej praktyki klinicznej pomimo poprawy parametrów reperfuzji i perfuzji tkankowej, głównie ze względu na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych [103-105]. Aktualnie- zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego -chorzy z zawałem STEMI powinni jak najwcześniej otrzymać podwójne leczenie przeciwplatekcyjne i lek przeciwkrzepliwy.

2. Cel pracy

Ostry zawał serca typu STEMI to ważna przyczyna zachorowalności i śmiertelności współczesnych społeczeństw. Szybkie przywrócenie drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał zmniejsza niekorzystne następstwa martwicy mięśnia sercowego.

Celem pracy jest:

1. ocena wyników leczenia metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej chorych z zawałem serca STEMI w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie w latach 2008- 2010,
2. ocena znaczenia klinicznego drożności tętnicy dozawałowej przed zabiegiem pierwotnej angioplastyki wieńcowej,
3. ocena czynników warunkujących powstanie niedokonanego zawału serca.

3. Materiał i metody

3.1. Badana populacja

Prospektywnym badaniem obserwacyjnym objęto 310 chorych spełniających kryteria włączenia do badania (podane poniżej) wyłonionych z grupy 596 chorych z ostrym zawałem serca typu STEMI kierowanych do Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie w latach 2008- 2010 w celu wykonania pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

Kryteria włączenia do badania :

- stały ból w klatce piersiowej trwający co najmniej 30 min,
- wykonanie zapisu EKG w miejscu wezwania do chorego (przed rozpoczęciem transportu do szpitala),
- uniesienia odcinka ST diagnostyczne dla zawału serca STEMI (zgodnie z kryteriami ESC- podane poniżej),
- podanie w miejscu wezwania leków: kwasu acetylosalicylowego 300 mg i klopidogrelu 600 mg doustnie oraz heparyny niefrakcjonowanej 5000 j. dożylnie,
- przyjęcie chorego do pracowni hemodynamiki i leczenie w czasie nieprzekraczającym 12 godzin od początku objawów,
- zgoda pacjenta na udział w badaniu.

Kryteria wykluczające z udziału w badaniu:

- brak możliwości precyzyjnego ustalenia czasu trwania bólu,
- EKG utrudniające ocenę odcinka ST (blok lewej odnogi pęczka Hisa, stymulacja komorowa, zła jakość zapisu EKG),
- ratunkowa angioplastyka wieńcowa,
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

Protokół badania został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (badanie nie ma znamion eksperymentu medycznego).

W okresie gromadzenia danych ośrodek pełnił ciągły, całodobowy dyżur hemodynamiczny dla powiatu leszczyńskiego oraz następujących szpitali nieposiadających pracowni hemodynamiki: Wschowa, Góra, Kościan, Gostyń, Rawicz, Wolsztyn, Krotoszyn (tab. 3.1.) tj. dla około 510 000 mieszkańców.

Tab. 3.1. Odległości i średnie czasy przejazdu z regionów (powiatów lub gmin) kierujących chorych do Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie (wg Google Map) oraz przybliżona liczba mieszkańców w regionach (wg GUS).

Region (powiat lub gmina)	Średnia odległość do Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie [km]	Średni czas przejazdu do Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie [min]	Liczba mieszkańców w regionach [tysiące]
Leszno	5	9	115
Wschowa	21,6	26	39
Góra	24	26	36
Kościan	33,2	34	78
Gostyń	34,4	36	76
Rawicz	36	40	60
Wolsztyn	62,3	63	30
Krotoszyn	70	77	77

3.2. Protokół badania

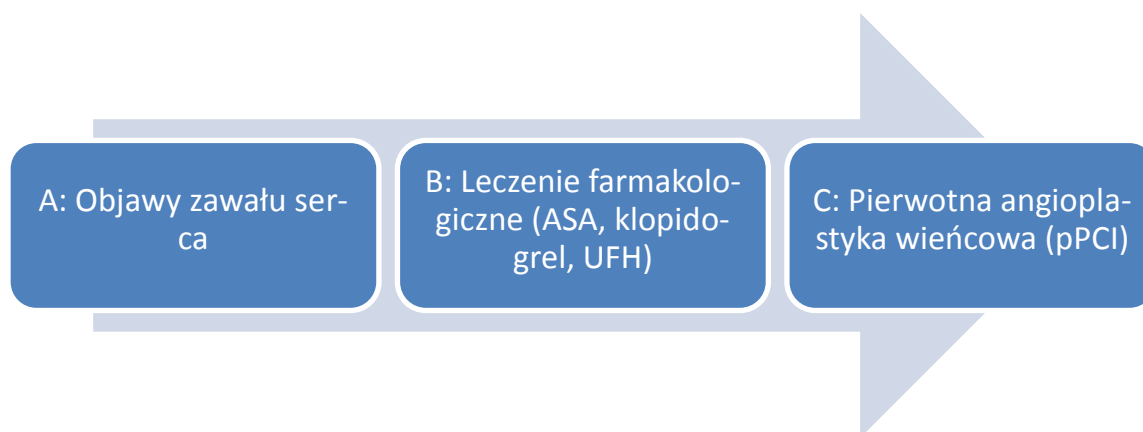
3.2.1. Dane kliniczne

W badaniu podmiotowym oceniano: czynniki demograficzne (wiek, płeć), występowanie czynników ryzyka choroby wieńcowej takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie papierosów, obciążony wywiad rodzinny oraz występowanie przebytego zawału serca.

Przedmiotowo badano: ciśnienie tętnicze, częstotliwość rytmu serca, BMI, stopień ostrej niewydolności serca wg Killipa- Kimballa [106]:

- klasa I- brak cech niewydolności serca,
- klasa II- osłuchowe cechy zastojów w płucach w ich dolnej połowie, trzeci ton serca,
- klasa III- ciężka niewydolność serca, jawny obrzęk płuc,
- klasa IV- wstrząs kardiogeny.

W badaniu mierzono następujące przedziały czasowe: (1) czas od początku bólu do rozpoznania zawału (EKG wyjściowe) i leczenia farmakologicznego (podanie kłopidogrelu, kwasu acetylosalicylowego, heparyny niefrakcjonowanej), (2) czas od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej (pierwsze wypełnienie balonu) oraz (3) całkowity czas niedokrwienia- tj. czas od początku objawów zawału do angioplastyki wieńcowej. Czasy te określano na podstawie wywiadu, dokumentacji medycznej uzyskanej od pogotowia ratunkowego lub z izb przyjęć szpitali kierujących chorych, dokumentacji pracowni hemodynamiki i oddziału intensywnej opieki kardiologicznej- ryc. 3.1.



Ryc.3.1. Przedziały czasowe stosowane w badaniu: AB- od wystąpienia objawów zawału do interwencji farmakologicznej, BC- od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej, AC- całkowity czas niedokrwienia.

3.2.2. Ocena elektrokardiograficzna

Zawał serca STEMI w EKG rozpoznawano zgodnie z kryteriami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, tzn. kiedy stwierdzano nowe uniesienie odcinka ST w punkcie J w dwóch sąsiednich odprowadzeniach o $\geq 0,1$ mV we wszystkich odprowadzeniach poza V_2 - V_3 , przy których przyjęto następujące punkty odcięcia: $\geq 0,2$ mV u mężczyzn ≥ 40 . roku życia; $\geq 0,25$ mV u mężczyzn < 40 . roku życia i $\geq 0,15$ mV u kobiet [107, 108, 109].

W celu elektrokardiograficznej stratyfikacji wielkości zawału wykorzystywano sumy uniesień i obniżen odcinka ST:

1. w zawale serca ściany przedniej (i bocznej) do sumy uniesień odcinka ST w odprowadzeniach V_1 - V_6 (I, aVL- jeśli występowały) dodawano sumę obniżen odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF,

2. w zawale serca ściany dolnej (i bocznej) uniesienia odcinka ST w II, III, aVF (ew. I, aVL, V₅- V₆) sumowano z obniżeniami odcinka ST w V₁- V₄ [110].

Redukcję odcinka ST klasyfikowano jako:

- całkowitą- spadek sumy uniesień/obniżeń odcinka ST po pPCI $\geq 70\%$,
- częściową- spadek sumy uniesień/obniżeń odcinka ST po pPCI $\geq 30\%$ - $< 70\%$ i
- brak rezolucji- spadek sumy uniesień/obniżeń odcinka ST po pPCI $< 30\%$ [110].

Oceniano kolejne zapisy EKG wykonane:

1. przez pogotowie ratunkowe w miejscu wezwania lub w izbach przyjęć szpitali rejonowych tj. przed transportem chorego do pracowni hemodynamicznej,
2. po przyjęciu do Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie bezpośrednio przed koronarografią,
3. 60 min po pPCI.

3.2.3. Koronarografia i pierwotna angioplastyka wieńcowa

Koronarografię wykonywano u większości badanych z nakłucia prawej lub lewej tętnicy promieniowej, ewentualnie z nakłucia prawej lub lewej tętnicy udowej. Badanie rejestrowano za pomocą zapisu cyfrowego na aparacie Axiom Sensis (firmy Siemens) przy przesuwie 15 klatek/s. Do badania stosowano niskoosmolarne środki cieniujące ioversolum (Optiray) i iohexolum (Omnipaque). Po zidentyfikowaniu tętnicy odpowiedzialnej za wystąpienie zawału przystępowano do wykonania angioplastyki wieńcowej. Polegała ona na udrożnieniu lub poszerzeniu zwężenia tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Wskazaniem angiograficznym do wykonania zabiegu angioplastyki było stwierdzenie zmiany zawężającej średnicę światła tętnicy o więcej niż 70%. Naczynie udrażniano za pomocą prowadnika o umiarkowanej lub niskiej twardości. Następnie zmianę poszerzano cewnikiem balonowym, a po uzyskaniu przepływu umożliwiającego ocenę długości zwężenia i średnicy naczynia implantowano stent. Stentów nie stosowano, jeśli ich implantacja była niemożliwa ze względów technicznych, gdy udrażniano naczynie o średnicy poniżej 2,5 mm, gdy zwężenie obejmowało znaczną długość naczynia, lub gdy chorego kwalifikowano do dalszej rewaskularyzacji chirurgicznej, a wynik angioplastyki balonowej uznano za zadowalający. Jeśli po umieszczeniu prowadnika w naczyniu dozawałowym możliwa była właściwa ocena zmiany, stosowano technikę stentowania bezpośredniego (direct

stenting) bez wcześniejszej predylatacji. Do stentowania stosowano powszechnie dostępne stenty metalowe i w niewielkim odsetku (5%) stenty uwalniające leki antyproliferacyjne.

Wybór metody rewaskularyzacji- stentowanie lub angioplastyka balonowa, stosowanie trombektomii aspiracyjnej oraz infuzja abciximabu zależały od decyzji operatora.

Za dobry efekt angiograficzny uznawano uzyskanie przepływu TIMI 2 lub TIMI 3 w tętnicy dozawałowej i pozostawienie zwężenia rezydualnego mniejszego niż 30%.

Jak już uprzednio wspomniałam, wszyscy chorzy przed transportem do pracowni hemodynamicznej otrzymywali doustnie kwas acetylosalicylowy w dawce 300 mg i klopidoogrel 600 mg oraz 5000 j heparyny niefrakcjonowanej dożylnie. Podczas zabiegu dodawano heparynę dożylnie do dawki całkowitej 100 U/kg. Decyzję o podaniu blokera GP IIb/IIIa podejmował operator.

Jeśli w czasie zabiegu chory otrzymywał w bolusie abciximab 0,25mg/kg (połowa dawki dowieńcowo i połowa dożylnie), to po zabiegu kontynuowano dożylną infuzję w dawce 0,125 µg/kg/min przez 12 godzin.

3.2.4. Analiza angiograficzna

Na podstawie badania angiograficznego identyfikowano tętnicę dozawałową, a także oceniano stopień zwężenia naczynia przed i po zabiegu angioplastyki. Stopień nasilenia zmian miażdżycowych oceniano liczbą istotnie zwężonych naczyń (choroba jednego naczynia, choroba wielonaczyniowa).

Oceny skuteczności angioplastyki wieńcowej dokonywano w oparciu o badanie stopnia zwężenia tętnicy dozawałowej, przepływu w IRA wg TIMI oraz przepływu przez mikrokążenie wieńcowe wg skali MBG.

Przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał, przed i po zabiegu angioplastyki (Thrombolysis In Myocardial Infarction) określano w 4-stopniowej skali TIMI [32]:

TIMI 0- całkowita niedrożność tętnicy wieńcowej, zupełny brak napływu środka cieniującego do segmentów poniżej zwężenia,

TIMI 1- naczynie praktycznie niedrożne, napływ poniżej zmiany oraz jego znikanie znacznie wolniejsze niż w naczyniu referencyjnym oraz niezakontrastowany odcinek naczynia dystalnie do zmiany; przepływ śladowy,

TIMI 2- naczynie drożne z upośledzonym przepływem, napływ i odpływ kontrastu wyraźnie wolniejsze niż w naczyniu referencyjnym,

TIMI 3- prawidłowy przepływ wieńcowy, napływ do odcinka naczynia dystalnie od zmiany taki sam, jak do odcinka proksymalnego oraz znikanie kontrastu z naczynia jak w naczyniu referencyjnym.

Angiograficznej oceny przepływu przez mikrokrażenie wieńcowe (perfuzja tkankowa) dokonano metodą opisaną przez van 't Hofa i wsp.: MBG (*Myocardial Blush Grade*) oceniającą zmatowienie obrazu, gdzie:

- Stopień 0- oznacza brak wysycenia mięśnia sercowego przez kontrast angiograficzny (czyli nieobecność tzw. *blush*- zaczerwienienia, zmatowienia obrazu), w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wieńcową i jest tożsamy z brakiem reperfuzji,
- Stopień 1- to minimalne zmatowienie obrazu (*minimal myocardial blush*),
- Stopień 2- to umiarkowane zmatowienie (*moderate myocardial blush*), mniejsze niż w obszarze referencyjnym, zaopatrywanym przez kolateralne lub ipsilateralne naczynie nieodpowiadające za zawał,
- Stopień 3- odpowiada prawidłowej perfuzji tkankowej- wysycenie mięśnia kontrastem- zmatowienie obrazu porównywalne z obszarami referencyjnymi (*normal myocardial blush*) [111].

3.2.5. Badania laboratoryjne

U każdego chorego wykonano następujące badania laboratoryjne: stężenie hemoglobiny, liczbę leukocytów i płytek we krwi, stężenie kreatyniny, glukozy, elektrolitów, cholesterolu w surowicy krwi.

Krew do badania pobierano w chwili przyjęcia do pracowni hemodynamiki, bezpośrednio po angioplastyce wieńcowej, a następnie 4, 8, 12 i 24 godziny po PCI.

Wielkość zawału mierzono przy użyciu czułych i specyficznych biomarkerów, takich jak troponina sercowa T (cTnT) i aktywność frakcji MB kinazy kreatynowej (CKMB). Rozpoznanie ostrego zawału serca oparto na wykazaniu wzrostu i/lub spadku podwyższonego stężenia troponiny [112]. Wartość przekraczającą 99. centyl dla populacji referencyjnej była uznana za diagnostyczną dla ostrego zawału [113-114]. Najwyższą wartość troponiny wykorzystywano w ocenie rozległości zawału [115].

Niedokonany zawał serca rozpoznawano u chorych, u których maksymalna aktywność CKMB nie przekraczała dwukrotności normy ($CKMB \leq 50$ U/l). U badanych, u których CKMB wynosiło > 50 U/l rozpoznawano dokonany zawał serca.

Cukrzyca była rozpoznawana przy przyjęciu do pracowni hemodynamiki na podstawie wywiadu i/lub stosowanego uprzednio leczenia (dieta cukrzycowa, doustne leki hipoglikemiczne, insulina).

Terminem hiperglikemia natomiast określano poziom glukozy we krwi pobranej przy przyjęciu do szpitala ≥ 200 mg/dl (11,0 mmol/l) [116].

Niewydolność nerek rozpoznawano, gdy GFR był niższy od 60 ml/min \times 1,72m².

3.2.6. Badania obrazowe

U wszystkich chorych wykonano badanie echokardiograficzne w prezentacji jednowymiarowej (M- mode) i dwuwymiarowej (2D) z użyciem techniki doplera, w typowych projekcjach zgodnie z zaleceniami American Society of Echocardiography [117]. W celu skrócenia czasu ból- reperfuzja badanie wykonywano po angioplastyce wieńcowej, a przed wypisaniem chorego z Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej, natomiast w przypadku podejrzenia powikłań zawału dodatkowo przed koronarografią. Rutynowo oceniano wielkość jam serca, kurczliwość globalną i odcinkową, frakcję wyrzucania lewej komory (EF) metodą Simpsona, morfologię i funkcję zastawek, obecność płynu w worku osierdziowym, powikłania zawału. W pracy do analiz natomiast wykorzystano jedynie EF i powikłania zawału.

U wybranych chorych w okresie poszpitalnym obrazowano wielkość zawału metodą kardiologicznego rezonansu magnetycznego. W szczególności wykorzystywano technikę późnego wzmocnienia kontrastowego, która pozwala wykryć nawet małe obszary podwsierdziowego zawału [118-119].

3.2.7. Postępowanie z chorymi w ostrej fazie zawału i po zawale serca

Bezpośrednio po rozpoznaniu zawału serca STEMI – jak już wcześniej wspomniano -pacjenci otrzymywali 300 mg kwasu acetylosalicylowego i 600 mg kłopidogrelu doustnie oraz 5000 j heparyny niefrakcjonowanej dożylnie. W Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej chorych poddawano badaniu podmiotowemu, przedmiotowemu, ocenie wybranych parametrów laboratoryjnych, wykonywano seryjne zapisy EKG, koronarografię, angioplastykę wieńcową oraz badanie echokardiograficzne. Wszystkim badanym zalecano kłopidogrel

75 mg dziennie przez co najmniej 12 miesięcy oraz kwas acetylosalicylowy 75 mg dziennie bezterminowo. Pozostałe leki (beta- adrenolityki, inhibitory konwertazy, inhibitory receptora angiotensyny, statyny) stosowano zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego uwzględniając przeciwwskazania.

Schemat przebiegu badania przedstawiono w tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Schemat przebiegu badania.

	1 doba	1-2 doba	12 miesiąc
Badanie kliniczne	X		
EKG	X	X	
Badania laboratoryjne	X	X	
Ocena angiograficzna i pPCI	X		
Badanie echokardiograficzne		X	
Wywiad (ocena telefoniczna)			X

Chorych podzielono na grupy:

- z przepływem w tętnicy dozawałowej przed pPCI TIMI ≥ 2 oraz TIMI < 2 oraz
- z zawałem serca niedokonanym i dokonanym.

Dla wyodrębnionych w ten sposób podgrup prowadzono dalsze analizy dotyczące śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 1- rocznej oraz identyfikację czynników warunkujących zachowanie przepływu TIMI ≥ 2 przed pPCI w tętnicy dozawałowej/ powstanie niedokonanego zawału serca.

3.3. Ocena głównych, niekorzystnych zdarzeń sercowych

Do głównych, niekorzystnych zdarzeń sercowych (*MACE- major cardiac adverse events*) zaliczono: zgon, zawał serca, konieczność powtórnej rewaskularyzacji naczynia leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową, udar mózgu. Oceniono śmiertelność wewnątrzszpitalną i roczną. Śmiertelność roczną i powtórne epizody ostrych zespołów wieńcowych oceniano na podstawie wywiadu przeprowadzonego telefonicznie 12 miesięcy po epizodzie STEMI oraz danych z ponownych hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby wieńcowej pochodzących z Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej i innych współpracujących z ośrodkiem szpitali.

3.4. Inne rejestrowane powikłania

Powikłania krwotoczne definiowano zgodnie z kryteriami TIMI:

- poważne- krwotok wewnątrzczaszkowy albo klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o ≥ 5 g/dl,
- umiarkowane - kliniczne jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o 3 do < 5 g/dl,
- niewielkie - kliniczne jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o < 3 g/dl [120].

Spośród innych powikłań rejestrowano:

- powikłania zawału serca, takie jak: pozawałowy ubytek w przegrodzie międzykomorowej, ostra niedomykalność zastawki mitralnej, pęknięcie serca, tamponada serca,
- powikłania związane z zabiegiem pPCI (miejscowe i reakcje uczuleniowe na środek kontrastowy).

3.5. Metody analizy statystycznej

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA wersja 10 (StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma). Dane ilościowe przedstawiono jako średnią arytmetyczną wraz z odchyleniem standardowym. Zgodność z rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Shappiro-Wilk. Zmienne, których rozkład odbiegał istotnie od rozkładu normalnego, przedstawiano jako medianę z wartościami ekstremalnymi. Do badania istotności statystycznej różnic użyto testu U Manna-Whitneya. Dane jakościowe przedstawiono jako liczbę (%) zaobserwowanych przypadków. W analizie rozkładu tych zmiennych stosowano: test Chi kwadrat, test Chi kwadrat z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera. Zależności między cechami zbadano stosując współczynnik korelacji Spearmana. Do analizy przeżycia stosowano metodę Kaplana-Meiera. Analizę regresji proporcjonalnego hazardu Coxa zastosowano celem oceny czynników wpływających na śmiertelność. Za poziom istotności uznano $p < 0,05$.

4. Uwagi do metody

Stosowane w mojej pracy kryteria oceny elektrokardiograficznej są szybkie i łatwe do zastosowania w praktyce klinicznej. Kontrolne badanie EKG było wykonywane 60 min po zabiegu angioplastyki. W pracach oceniających normalizację uniesień odcinka ST u chorych ze STEMI leczonych trombolitycznie kontrolne EKG wykonywano zwykle po 60- 90 min od podania leku [121]. Wydaje się jednak, że u chorych poddanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej wskazane jest wykonywanie EKG prawie natychmiast po zabiegu. Podobną metodologię stosowali również inni autorzy w pracach oceniających normalizację uniesień odcinka ST po zabiegach pierwotnej angioplastyki wieńcowej [98, 122].

Badanie echokardiograficzne wykonywano w badanej populacji jeden raz (w ostrej fazie zawału serca). Nie przeprowadzano badań kontrolnych, bowiem ocena przebudowy pozawałowej została szczegółowo opisana w literaturze i nie stanowiła przedmiotu mojej pracy.

Wykonanie rezonansu magnetycznego serca zaproponowano wszystkim badanym z niedokonanym zawałem serca oraz części osób z dokonanym zawałem serca (wysokie koszty badania). Tylko niektórzy chorzy zgodzili się na wykonanie tego badania. Najczęstszymi przyczynami odmowy były dobre samopoczucie i trudności logistyczne z dojazdem do Pracowni Rezonansu Magnetycznego w Poznaniu.

Ocena MBG jest stosunkowo prostą metodą angiograficznej oceny perfuzji na poziomie tkankowym. Podstawową wadą jest subiektywizm oceny. Należy również pamiętać, że w zawałe zwolnienie przepływu rejestruje się nie tylko w tętnicy odpowiadającej za zawał, ale także w pozostałych tętnicach wieńcowych traktowanych jako referencyjne. Co więcej tętnice te mogą być istotnie lub krytycznie zwężone, a w skrajnych przypadkach niedrożne, co jeszcze bardziej wpływa na subiektywizm oceny.

5. Wyniki

5.1. Wyniki leczenia chorych z zawałem serca STEMI metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie

W okresie od września 2008 roku do grudnia 2010 do badania zakwalifikowano 310 chorych z zawałem serca typu STEMI. Pacjenci byli leczeni w fazie przedszpitalnej kłopidogrelem 600 mg i kwasem acetylosalicylowym 300 mg doustnie oraz heparyną niefrakcjonowaną 5000j dożylnie, a w fazie szpitalnej wykonywano im koronarografię/zabieg angioplastyki wieńcowej i kontynuowano farmakoterapię zgodnie z wytycznymi ESC. Dane dotyczące rocznego przeżycia uzyskano dla 296 (98,7%) badanych i dla tej grupy prowadzono dalszą analizę statystyczną.

Wśród 296 badanych było 224 (75,5%) mężczyzn (średni wiek $58,7 \pm 10,6$ lat) i 72 (24,3%) kobiety (średni wiek $64,4 \pm 11,1$ lat).

W badanej grupie nadciśnienie tętnicze występowało u 146 (49,3%) chorych, cukrzyca u 54 (18,2%), a hipercholesterolemia u 109 (36,8%) chorych. 183 (61,8%) badanych paliło papierosy, 67 (22,6%) miało obciążony wywiad rodzinny, 32 (10,8%) przeżyło uprzednio zawał serca, a 12 (4,05%) udar niedokrwienny mózgu; 16 (5,4%) leczyło się z powodu chorób tętnic obwodowych (miażdżycy tętnic kończyn dolnych i miażdżycy tętnic szyjnych). Oceniane w badaniu przedmiotowym parametry kliniczne wyrażone jako mediana oraz wartości minimalne i maksymalne kształtowały się następująco: wskaźnik masy ciała (BMI)- 27,7 (15,1-45,5) kg/m^2 , ciśnienie tętnicze skurczowe- 140 (50-220) mmHg, ciśnienie tętnicze rozkurczowe- 80 (30-120) mmHg, częstotliwość rytmu serca 76 (30-147) uderzeń/ min. W badanej grupie większość tj. 246 (83,1%) chorych zostało ocenionych jako I klasa wg Killipa- Kimballa, 41 (13,9%) pozostawało w II klasie wg Killipa- Kimballa, u 3 (1,0%) chorych rozpoznano obrzęk płuc (III klasa wg Killipa- Kimballa), a u 6 (2,0%)- wstrząs kardiogeny (IV klasa wg Killipa- Kimballa). Przyczyną wstrząsu kardiogenego w dwóch przypadkach była ostra niedomykalność zastawki mitralnej, w jednym przypadku okołozawałowy ubytek w przegrodzie międzykomorowej, w jednym przypadku pęknięcie serca. W dwóch przypadkach wstrząsu kardiogenego nie stwierdzono powikłań mechanicznych zawału. Do nagłego zatrzymania krążenia doszło u 31 (10%) badanych. Średnia frakcja wyrzucania lewej komory (EF) oceniana echokardiograficznie wynosiła - 50% (11-70).

Przed zawałem serca 78 (26%) chorych zażywało przewlekle kwas acetylosalicylowy, 107 (36,1%)- inhibitor konwertazy angiotensyny, 42 (14,2%)- beta- adrenolityki, a 75 (25,3%)- statynę. Powyższe dane przedstawiono w tabeli 5.1

Tabela 5.1. Czynniki ryzyka choroby wieńcowej, wybrane dane kliniczne i uprzednio stosowana farmakoterapia u chorych z zawałem serca leczonych metodą pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek (%) w grupie lub jako medianę (min- max).

Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, wybrane dane kliniczne i uprzednio stosowana farmakoterapia	Grupa badana n= 296
Nadciśnienie tętnicze	146 (49,3%)
Cukrzyca	54 (18,2%)
Hipercholesterolemia	109 (36,8%)
Palenie papierosów	183 (61,8%)
Obciążony wywiad rodzinny	67 (22,6%)
Przebyty zawał serca	32 (10,8%)
Przebyty udar niedokrwienno mózgu/ przemijające niedokrwienie mózgu (TIA)	12 (4,05%)
Choroby tętnic obwodowych	16 (5,4%)
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	27,7 (15,1-45,5)
Ciśnienie tętnicze skurczowe [mmHg]	140 (50-220)
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mmHg]	80 (30-120)
Częstotliwość rytmu serca [ilość uderzeń serca/min]	76 (30-147)
Klasa I wg Killipa- Kimballa	246 (83,1%)
Klasa II wg Killipa- Kimballa	41 (13,9%)
Klasa III wg Killipa- Kimballa	3 (1,0%)
Klasa IV wg Killipa- Kimballa	6 (2,0%)
Nagłe zatrzymanie krążenia	31 (10%)
EF [%]	50 (11-70)
<i>Uprzednie leczenie</i>	
Kwas acetylosalicylowy	78 (26%)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	107 (36,1%)
Beta- adrenolityki	42 (14,2%)
Statyny	75 (25,3%)

Niewydolność nerek definiowaną jako $GFR < 60 \text{ ml/min} \times 1,72 \text{ m}^2$ obserwowano u 21 (7,1%) chorych. Inne oceniane w badaniu parametry laboratoryjne (mediana oraz wartości minimalne i maksymalne) kształtowały się następująco: liczba leukocytów- 11,2 (4,8-24,4) K/uL, liczba płytek krwi- 224 (100-443) K/uL, maksymalny poziom CKMB- 201 (15-981) U/L, maksymalny poziom troponiny T- 3,76 (0,037-22,08) ng/mL. W/w dane przedstawiono w tabeli 5.2.

Tabela 5.2. Badania laboratoryjne dotyczące wszystkich chorych z zawałem STEMI leczonych metodą pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek (%) w grupie lub jako medianę (min- max).

Badania laboratoryjne	Grupa badana n=296
Niewydolność nerek (GFR: $< 60 \text{ ml/min} \times 1,72 \text{ m}^2$)	21 (7,1%)
WBC [K/uL]	11,2 (4,8-24,4)
PLT [K/uL]	224 (100-443)
CKMB max [U/L]	201 (15-981)
Troponina T max [ng/mL]	3,76 (0,037-22,08)

Na podstawie zapisu EKG zawał serca ściany przedniej i przednio- bocznej rozpoznano u 132 (44,6%) chorych, zawał ściany dolnej i dolno- bocznej natomiast u 164 (55,4%). Dane przedstawiono w tabeli 5.3.

Najczęściej do Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej przyjmowani byli pacjenci z chorobą jednonaczyniową (192/64,9%), a najrzadziej z miażdżycą obejmującą trzy tętnice wieńcowe (31/10,5%). U 73 (24,7%) badanych stwierdzono chorobę dwunaczyniową. Dane przedstawione w tabeli 5.3.

Większość chorych (290/98,0%) poddano zabiegowi pierwotnej angioplastyki wieńcowej, a stenty wszczepiono u 267 (90,2%) z nich. Dane przedstawione w tabeli 5.3.

W 107 (36,1%) przypadkach zastosowano dowieńcowy i dożylny wlew abciximabu, a u 54 (18,2%) trombektomię aspiracyjną. Kontrapulsację wewnątrzaoortalną zastosowano u 5 chorych (1,7%). Dane przedstawione w tabeli 5.3.

Tabela 5.3. Wybrane dane elektrokardiograficzne i angiograficzne oraz zastosowane leczenie interwencyjne dotyczące wszystkich chorych leczonych metodą pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

	Grupa badana n=296
Zawał serca ściany przedniej (i bocznej)	132 (44,6%)
Zawał serca ściany dolnej (i bocznej)	164 (55,4%)
Choroba jednego naczynia	192 (64,9%)
Choroba dwóch naczyń	73 (24,7%)
Choroba trzech naczyń	31 (10,5%)
Pierwotna angioplastyka wieńcowa	290 (98,0%)
Implantacja stentu	267 (90,2%)
Podanie abciximabu	107 (36,1%)
Trombektomia aspiracyjna	54 (18,2%)
Kontrapulsacja wewnątrzaoortalna	5 (1,7%)

W badanej grupie czas od początku objawów zawału do angioplastyki wieńcowej tj. całkowity czas niedokrwienia wynosił 198 (25-747) min, czas od początku bólu do interwencji farmakologicznej wynosił 150 (20-610) min, a czas od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej- 89 (20-195) min. Dane przedstawione w tabeli 5.4.

Tabela 5.4. Przedziały czasowe opóźnień terapii chorych z zawałem serca STEMI leczonych metodą pPCI. Dane przedstawiono jako medianę (min- max).

Czas	Grupa badana n=296
Od początku bólu do angioplastyki wieńcowej (całkowity czas niedokrwienia) [min]	198 (25-747)
Od początku bólu do interwencji farmakologicznej [min]	150 (20-610)
Od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej [min]	89 (20-195)

W okresie 12- miesięcznej obserwacji stwierdzono 14 (4,7%) zgonów, z czego 10 (3,4%) podczas hospitalizacji w ostrej fazie zawału. Do ponownego zawału doszło u 9 (3,0%) badanych. Zgon lub ponowny zawał wystąpiły zatem u 23 (7,8%) badanych. 18 (6,1%) chorych wymagało powtórnej pilnej rewaskularyzacji, a u 9 (3,0%) wystąpił udar niedokrwienno mózgu. Łącznie u 50 (16,9%) badanych obserwowano główne niekorzystne zdarzenia sercowe (MACE).

Duże krwawienia wystąpiły u 4 (1,3%) chorych (dwa krwawienia z przewodu pokarmowego, jedno krwawienie do centralnego układu nerwowego, jeden krwiak zaotrzewnowy) i nie były częstsze niż w grupie leczonej abciximabem. Małe krwawienia- głównie krwimocz, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwawienie z dziąseł wystąpiły u 15 (5,1%) chorych.

Z pozostałych rejestrowanych powikłań obserwowano reakcję uczuleniową na jodowy środek kontrastowy u 6 (2%) badanych. Występowały zmiany skórne o charakterze pokrzywki, nie obserwowano wstrząsu anafilaktycznego. Powikłania miejscowe natomiast wystąpiły u 39 (13,2%) chorych (w większości niewielkie krwiaki podskórne kończyny górnej związane z perforacją tętnicy promieniowej u 27 (9,1%), przetoki

tętniczo- żyłne u 5 (1,7%) oraz tętniaki rzekome tętnicy udowej u 6 (2,0%) chorych. Powyższe dane przedstawiono w tabeli 5.5.

Tabela. 5.5. Ocena głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo- naczyniowych oraz powikłań w obserwacji 12 miesięcznej u wszystkich chorych z zawałem STEMI leczonych metodą pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

	Grupa badana n= 296
Zgony (łącznie w obserwacji 12- miesięcznej)	14 (4,7%)
• wewnątrzszpitalne	10 (3,4%)
Ponowny zawał	9 (3,0%)
Zgony + ponowne zawały	23 (7,8%)
Konieczność powtórnej rewaskularyzacji	18 (6,1%)
Udar niedokrwienny mózgu	9 (3,0%)
MACE *	50 (16,9%)
Krwawienia duże	4 (1,3%)
• krwawienie z przewodu pokarmowego	2 (0,7%)
• krwawienie do centralnego układu nerwowego	1 (0,3%)
• krwiak zaotrzewnowy	1 (0,3%)
Krwawienia małe	15 (5,1%)
Uczulenie na środek kontrastowy (pokrzywka)	6 (2%)
Powikłania miejscowe	39 (13,2%)
• perforacja tętnicy promieniowej	27 (9,1%)
• przetoka tętniczo- żylna	5 (1,7%)
• tętniak rzekomy tętnicy udowej	6 (2,0%)

*MACE- (*major cardiac adverse events*)- główne niekorzystne zdarzenia sercowe: zgon, zawał serca, konieczność powtórnej rewaskularyzacji naczynia leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową, udar mózgu.

Z przeprowadzonej analizy jednoczynnikowej z zastosowaniem modelu regresji Coxa wynika, że czynnikami prognostycznymi zgonu w obserwacji 12 miesięcznej są: wiek > 70 lat (HR 4,2; 95%CI 1,47-11,97; p=0,0073) oraz oceniane przed pierwotną angioplastyką wieńcową: klasa niewydolności Killipa- Kimballa > 1 (HR 3,8; 95%CI 1,32-10,97; p=0,0136), ciśnienie skurczowe <100 mmHg (HR 4,7; 95%CI 1,32-16,69; p=0,0168

i częstotliwość rytmu serca > 100/ min (HR 4,26; 95%CI 1,43-12,74; p=0,0094). Z analizy wieloczynnikowej natomiast wynika, że czynnikiem prognostycznym zgonu w okresie 12- miesięcznej obserwacji jest wiek > 70 lat (HR 5,23; 95%CI 1,39-19,65; p=0,0143). Dane przedstawiono w tabeli. 5.6.

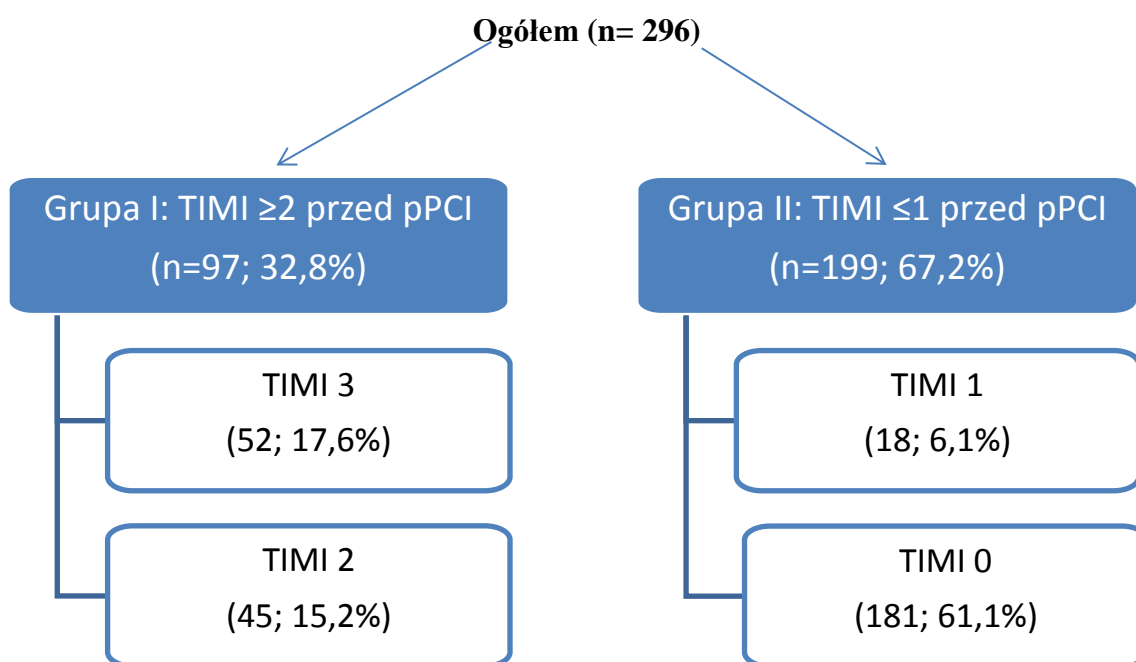
Tabela. 5.6. Czynniki prognostyczne zgonu w obserwacji 12 miesięcznej u chorych z zawałem serca STEMI leczonych metodą pPCI.

	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	P	Współczynnik ryzyka (95% CI)	p
Wiek >70rż	4,20 (1,47-11,97)	0,0073	5,23 (1,39-19,65)	0,0143
Cukrzyca	1,93 (0,60-6,15)	0,2680	1,43 (0,41-4,97)	0,5724
Klasa wg Killipa Kimballa >1	3,80 (1,32-10,97)	0,0136	1,79 (0,45-7,08)	0,4080
Choroba trzech naczyń	1,51 (0,34-6,78)	0,5871	0,55 (0,11-2,86)	0,4804
Zawał ściany przedniej	1,62 (0,56-4,67)	0,3743	1,30 (0,39-4,32)	0,6666
TIMI przed pPCI ≤ 2	0,34 (0,08-1,50)	0,1525	0,21 (0,04-1,24)	0,0850
Ciśnienie skurczowe <100 mmHg	4,70 (1,32-16,69)	0,0168	3,41 (0,72-16,07)	0,1216
Częstotliwość rytmu serca > 100/ min	4,26 (1,43-12,74)	0,0094	2,85 (0,78-10,46)	0,1144
Całkowity czas niedokrwienia	1,40 (0,67-2,89)	0,3707	1,02 (0,49-2,15)	0,9529
EF<35%	3,88 (0,97-15,49)	0,0551	3,20 (0,58-17,58)	0,1799

5.2. Wyniki leczenia chorych z zawałem serca STEMI metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w zależności od przepływu w tętnicy dozawałowej przed pPCI: grupa I (TIMI \geq 2) i grupa II (TIMI \leq 1)

Badanych (n=296) podzielono na dwie grupy:

- **Grupa I- TIMI \geq 2 przed pPCI-** (n=97; 32,8%)- zachowany przepływ w tętnicy dozawałowej przed pPCI- TIMI 3 (52 chorych; 17,6%) lub TIMI 2 (45 chorych; 15,2%) oraz
- **Grupa II- TIMI \leq 1 przed pPCI-** (n=199; 67,2%)- brak przepływu w tętnicy dozawałowej przed pPCI- TIMI 0 (181 chorych; 61,1%) lub TIMI 1 (18 chorych; 6,1%). Dane przedstawiono na rycinie 5.1.



Rycina. 5.1. Chorzy leczeni z powodu zawału serca STEMI metodą pPCI- podział na grupy pod względem przepływu TIMI w tętnicy dozawałowej przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę badanych i ich odsetek w grupie.

Obie grupy (TIMI \geq 2 i TIMI \leq 1 przed pPCI) nie różniły się pod względem wieku [60 (36-85) vs. 58 (34-90) lat, p=0,3164], płci [72 (74,2%) vs. 152(76,4%) mężczyzn,

p=0,7984], występowania nadciśnienia tętniczego [48 (49,5%) vs. 98 (49,3%), p=0,9027], cukrzycy [16 (16,5%) vs. 38 (19,1%), p=0,7014], hipercholesterolemii [35 (36,1%) vs. 74 (37,2%), p=0,9303], palenia papierosów [62 (63,9%) vs. 121 (60,8%), p=0,7347], obciążonego wywiadu rodzinnego [22 (22,7%) vs. 45 (22,6%), p=0,8895], przebytego zawału serca [24 (24,7%) vs. 42 (21,1%), p=0,4848], udarów niedokrwiennych mózgu/ TIA [7 (7,2%) vs. 5 (2,5%), p=0,0647] i współistnienia chorób tętnic obwodowych [10 (10,3%) vs. 23 (11,6%), p=0,7390]. Dane przedstawiono w tabeli 5.7.

W badaniu przedmiotowym wśród badanych z grupy I (TIMI ≥ 2 przed pPCI) notowano istotnie wyższe ciśnienia skurczowe przy przyjęciu do szpitala [140 (70-190) vs. 130 (50-220) mmHg, p=0,0019] oraz wyższą frakcję wyrzucania lewej komory ocenianą po pPCI [55 (29-70) vs. 45 (11-70), p=0,00001] niż w grupie chorych z TIMI ≤ 1 przed pPCI. Natomiast pozostałe parametry: BMI [26,9 (16,0-45,5) vs. 27,7 (15,1-41,5) kg/m², p=0,6472], ciśnienie tętnicze rozkurczowe [80 (50-120) vs. 80 (30-120) mmHg, p=0,5517], częstotliwość rytmu serca [78 (40-124) vs. 78 (30-147) uderzeń/ min, p=0,9936], liczba badanych w I klasie wg Killipa- Kimballa [83 (85,5%) vs. 163 (81,9%), p=0,5185], w II klasie wg Killipa- Kimballa [14 (14,4%) vs. 27 (13,6%), p=0,7533], w III klasie wg Killipa- Kimballa [0 (0,0%) vs. 3 (1,5%), p=0,2238] oraz w IV klasie wg Killipa- Kimballa [0 (0,0%) vs. 6 (3,0%), p=0,0834] w obu grupach nie różniła się istotnie. Chorzy z obu grup TIMI ≥ 2 i TIMI ≤ 1 przed pPCI nie różnili się także pod względem przewlekłej farmakoterapii stosowanej przed epizodem ostrego zawału serca STEMI. Kwas acetylosalicylowy w grupie TIMI ≥ 2 przed pPCI stosowano u 25 (25,8%) chorych vs. 53 (26,6%) chorych w grupie TIMI ≤ 1 przed pPCI, p=0,9864; inhibitory konwertazy angiotensyny u odpowiednio 33 (34,0%) vs. 74 (37,2%), p=0,6868; beta-adrenolityki u 16 (16,5%) vs. 26 (13,1%), p=0,5377; statyny u 23 (23,7%) vs. 52 (26,1%), p=0,7590. Dane przedstawiono w tabeli 5.7.

Tabela. 5.7. Czynniki ryzyka choroby wieńcowej, wybrane dane kliniczne i uprzednio stosowana farmakoterapia u chorych z zawałem serca STEMI leczonych metodą pPCI w grupach z przepływem w tętnicy dozawałowej TIMI \geq 2 (grupa I) i TIMI \leq 1 (grupa II) przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę badanych i odsetek (%) w grupie lub jako medianę (min-max).

Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, wybrane dane kliniczne i uprzednia farmakoterapia	Grupa I (n=97) Przepływ TIMI \geq 2 przed pPCI	Grupa II (n= 199) Przepływ TIMI \leq 1 przed pPCI	p
Wiek [lata]	60 (36-85)	58 (34-90)	0,3164
Mężczyźni	72 (74,2%)	152 (76,4%)	0,7984
Nadciśnienie	48 (49,5%)	98 (49,3%)	0,9027
Cukrzyca	16 (16,5%)	38 (19,1%)	0,7014
Hipercholesterolemia	35 (36,1%)	74 (37,2%)	0,9303
Palenie papierosów	62 (63,9%)	121 (60,8%)	0,7347
Obciążony wywiad rodzinny	22 (22,7%)	45 (22,6%)	0,8895
Przebyty zawał serca	24 (24,7%)	42 (21,1%)	0,4848
Przebyty udar niedokrwienne mózgu/przejściowe niedokrwienie mózgu (TIA)	7 (7,2%)	5 (2,5%)	0,0647
Choroby tętnic obwodowych	10 (10,3%)	23 (11,6%)	0,7390
BMI [kg/m ²]	26,9 (16,0-45,5)	27,7 (15,1-41,5)	0,6472
Ciśnienie tętnicze skurczowe [mmHg]	140 (70-190)	130 (50-220)	0,0019
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mmHg]	80 (50-120)	80 (30-120)	0,5517
Częstotliwość rytmu serca [liczba uderzeń/ min]	78 (40-124)	78 (30-147)	0,9936
Klasa I wg Killipa- Kimballa	83 (85,5%)	163 (81,9%)	0,5185
Klasa II wg Killipa- Kimballa	14 (14,4%)	27 (13,6%)	0,7533
Klasa III wg Killipa- Kimballa	0 (0,0%)	3 (1,5%)	0,2238
Klasa IV wg Killipa- Kimballa	0 (0,0%)	6 (3,0%)	0,0834
EF (%)	55 (29-70)	45 (11-70)	0,00001
<i>Uprzednie leczenie</i>			
Kwas acetylosalicylowy	25 (25,8%)	53 (26,6%)	0,9864
Inhibitory konwertazy angiotensyny	33 (34,0%)	74 (37,2%)	0,6868
Beta- adrenolityki	16 (16,5%)	26 (13,1%)	0,5377
Statyny	23 (23,7%)	52 (26,1%)	0,7590

Obie grupy chorych z przepływem TIMI \geq 2 (grupa I) i TIMI \leq 1 (grupa II) przed pPCI nie różniły się częstością występowania niewydolności nerek ocenianą jako GFR: < 60 ml/min \times 1,72m² [31 (32,0%) vs. 145 (72,9%), p=0,1840], liczbą leukocytów [10,7 (5,9-23,4)

vs. 11,4 (4,8-24,4) K/uL, p=0,2222] i liczbą płytek [214 (124-396) vs. 228 (100-443) K/uL, p=0,6107]. Obserwowano natomiast istotnie niższe wartości maksymalne CKMB [88 (15-741) vs. 277 (35-981) U/L, p=0,00001] i troponiny T [1,33 (0,037-14,92) vs. 5,46 (0,305-22,08) ng/mL, p=0,00001] w grupie zachowanego przepływu TIMI \geq 2 przed pPCI w porównaniu z grupą TIMI \leq 1 przed pPCI - tab. 5.8.

Tabela 5.8. Badania laboratoryjne u chorych z zawałem serca STEMI leczonych metoda pierwotnej angioplastyki wieńcowej w grupach z przepływem w tętnicy dozawałowej TIMI \geq 2 i TIMI \leq 1 przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek (%) w grupie lub jako medianę (min- max).

	Grupa I (n=97) Przepływ TIMI\geq2 przed pPCI	Grupa II (n= 199) Przepływ TIMI\leq1 przed pPCI	p
Niewydolność nerek (GFR: < 60 ml/min \times 1,72m ²)	31 (32,0%)	145 (72,9%)	0,1840
WBC [K/uL]	10,7 (5,9-23,4)	11,4(4,8-24,4)	0,2222
PLT [K/uL]	214 (124-396)	228(100-443)	0,6107
CK-MB max [U/L]	88 (15-741)	277 (35-981)	0,00001
Troponina T max [ng/mL]	1,33 (0,037-14,92)	5,46 (0,305-22,08)	0,00001

W obu grupach z przepływem TIMI \geq 2 (grupa I) i TIMI \leq 1 (grupa II) przed pPCI obserwowano podobne częstości zawałów ściany przedniej (i bocznej) [46 (47,4%) vs. 85 (42,7%), p= 0,4730] oraz ściany dolnej (i bocznej) [50 (51,5%) vs. 114 (57,3%), p= 0,4730]. Chorobę jednego naczynia częściej stwierdzano w grupie TIMI \geq 2 [71 (73,2%) vs. 121 (60,8%), p=0,0359], natomiast liczba badanych z chorobą dwunaczyniową [19 (19,6%) vs. 54 (27,1%), p=0,1572] oraz trójnaczyniową [7 (7,2%) vs. 24 (12,1%), p=0,2019] były podobne w obu grupach. Stenty wieńcowe stosowano u 89 (91,8%) chorych w grupie TIMI \geq 2 przed pPCI i u 178 (89,4%) chorych w grupie TIMI \leq 1 przed pPCI (p=0,676). Wlew abciximabu [22 (22,7%) vs. 85 (42,7%), p=0,0007] oraz trombektomię

[8 (8,2%) vs. 46 (23,1%), $p < 0,0001$] stosowano rzadziej w grupie $TIMI \geq 2$ przed pPCI- tab. 5.9.

Tabela 5.9. Wybrane dane elektrokardiograficzne, angiograficzne i dotyczące zastosowanego leczenia interwencyjnego chorych z zawałem STEMI leczonych metodą pPCI w grupach: z $TIMI \geq 2$ i z $TIMI \leq 1$ przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

	Grupa I (N=97) Przepływ $TIMI \geq 2$ przed pPCI	Grupa II (N= 199) Przepływ $TIMI \leq 1$ przed pPCI	p
Zawał ściany przedniej (i bocznej)	46 (47,4%)	85 (42,7%)	0,4730
Zawał ściany dolnej (i bocznej)	50 (51,5%)	114 (57,3%)	0,4730
Choroba 1 naczynia	71 (73,2%)	121 (60,8%)	0,0359
Choroba 2 naczyń	19 (19,6%)	54 (27,1%)	0,1572
Choroba 3 naczyń	7 (7,2%)	24 (12,1%)	0,2019
Implantacja stentu	89 (91,8%)	178 (89,4%)	0,6760
Wlew abciximabu	22 (22,7%)	85 (42,7%)	0,0007
Trombektomia	8 (8,2%)	46 (23,1%)	<0,0001

Na podstawie EKG wykonywanego w miejscu wezwania pomocy medycznej (przed transportem do pracowni hemodynamicznej) oraz w chwili przyjęcia do Ośrodka Kardiologii Inwazyjnej analizowano dynamikę zmian odcinka ST. Obserwowano trzy typy zmian elektrokardiograficznych:

1. suma uniesień odcinka ST w czasie przyjęcia do pracowni hemodynamiki taka sama jak w chwili wezwania pogotowia ratunkowego,
2. progresja zmian- suma uniesień odcinka ST większa niż w wyjściowym badaniu EKG oraz
3. redukcja zmian – suma uniesień odcinka ST mniejsza niż w wyjściowym badaniu EKG.

W grupie I z zachowanym przepływem w tętnicy dozawałowej ($TIMI \geq 2$ przed pPCI) w okresie poprzedzającym pierwotną angioplastykę częstość redukcji zmian odcinka ST

o 50% [70 (72,2%) vs. 25 (12,6%), p=0,00001] i redukcji zmian odcinka ST o $\geq 70\%$ [55 (56,7%) vs. 15 (7,5%), p=0,00001] była istotnie wyższa niż w grupie TIMI ≤ 1 przed pPCI - tab. 5.10.

Tab. 5.10. Redukcja sumy uniesień odcinka ST w zapisie EKG w okresie poprzedzającym pierwotną angioplastykę wieńcową w zawale serca STEMI leczonym metodą pPCI w grupach: z TIMI ≥ 2 i z TIMI ≤ 1 przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

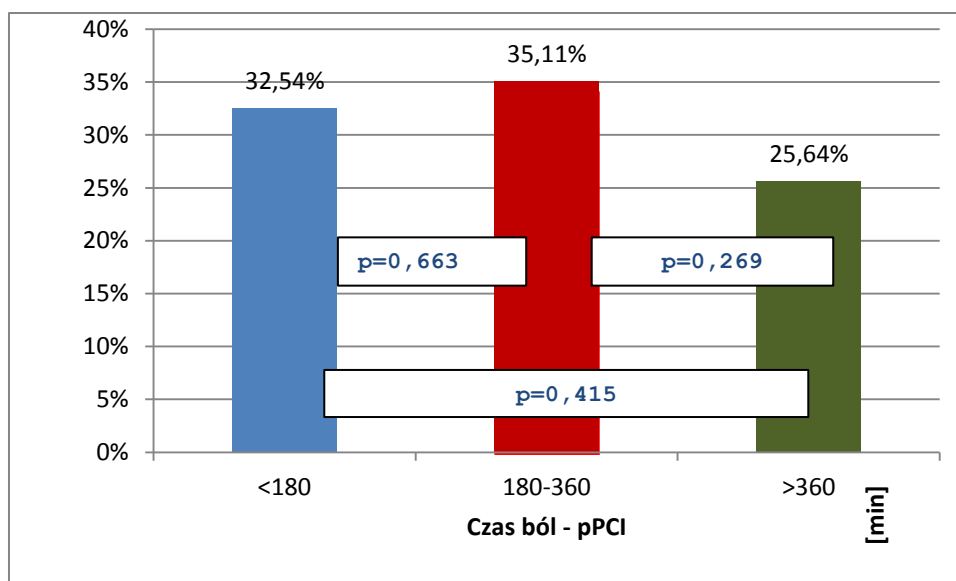
	Grupa I (n=97) Przepływ TIMI≥ 2 przed pPCI	Grupa II (n= 199) Przepływ TIMI≤ 1 przed pPCI	p
Redukcja sumy uniesień odcinka ST $\geq 50\%$ przed pPCI	70 (72,2%)	25 (12,6%)	0,00001
Redukcja sumy uniesień odcinka ST $\geq 70\%$ przed pPCI	55 (56,7%)	15 (7,5%)	0,00001

W obu grupach z przepływem TIMI ≥ 2 przed pPCI i TIMI ≤ 1 przed pPCI całkowity czas niedokrwienia- [200 (25-615) vs. 195 (35-747) min, p=0,5608], podobnie jak jego składowe: czas od początku bólu do interwencji farmakologicznej [110 (20-530) vs. 100 (20-610) min, p=0,6184] i czas od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej [88 (20-190) vs. 89 (20-195), p=0,6038] nie różniły się istotnie. Dane przedstawiono w tabeli 5.11.

Tabela 5.11. Przedziały czasowe opóźnień terapii chorych z zawałem serca STEMI leczonych metodą pPCI w grupach: z TIMI \geq 2 i z TIMI \leq 1 przed pPCI. Dane przedstawiono jako medianę (min- max).

Czas	Grupa I (n=97) Przepływ TIMI\geq2 przed pPCI	Grupa II (n= 199) Przepływ TIMI\leq1 przed pPCI	p
Od początku bólu do angioplastyki wieńcowej (całkowity czas niedokrwienia) [min]	200 (25-615)	195 (35-747)	0,5608
Od początku bólu do interwencji farmakologicznej [min]	110 (20-530)	100 (20-610)	0,6281
Od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej [min]	88 (20-190)	89 (20-195)	0,6038

Liczba drożnych tętnic dozawałowych przed pPCI (przepływ TIMI 2 i TIMI 3) różniła się w kolejnych przedziałach czasowych od początku objawów zawału. W pierwszych 3 godzinach zawału 32,54% tętnic pozostawało drożnych, w kolejnych trzech godzinach drożnych było 35,11% tętnic, a powyżej szóstej godziny od początku zawału tylko 25,64% tętnic pozostawało drożnych- ryc. 5.2.



Ryc. 5.2. Odsetek drożnych tętnic dozawałowych (TIMI 3 i TIMI 2) przed pPCI w zależności od czasu” ból – pPCI”.

Istotne różnice między grupami obserwowano także w badanych po angioplastyce parametrach elektrokardiograficznych i angiokardiograficznych.

W grupie I (TIMI \geq 2 przed pPCI) znamienne częściej obserwowano redukcję sumy uniesień odcinka ST o \geq 50% po 60 minutach od angioplastyki wieńcowej [91 (93,8%) vs. 165 (82,9%) chorych, $p= 0,0167$], podobnie jak i redukcję sumy uniesień odcinka ST o \geq 70% [83 (85,6%) vs. 124 (62,3%) chorych, $p= 0,00007$]. Dane przedstawiono w tabeli 5.12.

W grupie I (TIMI \geq 2 przed pPCI) stwierdzono także korzystniejsze angiograficzne parametry reperfuzji. W grupie tej przepływ TIMI 3 po zabiegu angioplastyki wieńcowej odnotowano u 93 badanych (95,9%) vs. 174 (87,4%), $p= 0,0220$, a MBG 3 u 73 (75,2%) vs. 111 (55,8%), $p= 0,0014$. Różnice te były istotne statystycznie. Dane przedstawiono w tabeli 5.12.

Tabela. 5.12. Wybrane wskaźniki elektrokardiograficzne i angiograficzne oceniane po zabiegu pPCI w grupach: z TIMI \geq 2 i z TIMI \leq 1 przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie lub medianę (min- max).

	Grupa I (n=97) Przepływ TIMI\geq2 przed pPCI	Grupa II (n= 199) Przepływ TIMI\leq1 przed pPCI	p
Redukcja sumy uniesień odcinka ST \geq 50% 60 min po pPCI	91 (93,8%)	165 (82,9%)	0,0167
Redukcja sumy uniesień odcinka ST \geq 70% 60 min po pPCI	83 (85,6%)	124 (62,3%)	0,00007
Przepływ TIMI 3 w tętnicy dozawałowej po pPCI	93 (95,9%)	174 (87,4%)	0,0220
MBG 3	73 (75,2%)	111 (55,8%)	0,0014

W obserwacji 12 miesięcznej śmiertelność w grupie I (TIMI \geq 2 przed pPCI) była niemal trzykrotnie mniejsza niż w grupie II (TIMI \leq 1 przed pPCI) [2 (2,1%) vs. 12 (6,0%), p=0,1559], niemniej jednak nie wykazano istotności statystycznej. Śmiertelność wewnątrzszpitalna była także istotnie niższa w grupie TIMI \geq 2 przed pPCI [0 (0%) vs. 10 (5%), p= 0,0337]. Ponowny zawał serca wystąpił istotnie rzadziej w grupie chorych z TIMI \geq 2 przed pPCI niż w grupie chorych z TIMI \leq 1 przed pPCI [0 (0%) vs. 9 (4,5%), p=0,0339], podobnie jak i łącznie zgon i powtórny zawał [2 (2,1%) vs. 21 (10,5%), p=0,0112]. Konieczność powtórnej rewaskularyzacji [4 (4,1%) vs. 14 (7%), p=0,3259], liczba udarów niedokrwiennych mózgu [2 (2,1%) vs. 7 (3,5%), p=0,7228], powikłań krwotocznych dużych [1 (1,03%) vs. 3 (1,5%), p=0,7419] i małych [6 (6,2%) vs. 9 (4,5%), p=0,5773], reakcji uczuleniowych na środek kontrastowy [2 (2,1%) vs. 4 (2,0%), p=1,000], powikłań miejscowych [8 (8,2%) vs. 31 (15,6%), p=0,1171], w tym perforacji tętnicy promieniowej [12 (12,3%) vs. 15 (7,5%), p=0,2540], przetok tętniczo- żylnych [2 (2,1%) vs. 3 (1,5%), p=0,6641] i tętniaków rzekomych tętnicy udowej [1 (1,03%) vs. 5 (2,5%), p=0,6675] były w obu grupach podobne. Dane przedstawiono w tabeli 5.13.

Analiza głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE) obejmujących zgon, zawał serca, konieczność powtórnej rewaskularyzacji naczynia leczonego pierwotną

angioplastyką wieńcową, udar mózgu wykazała istotnie częstsze ich występowanie w grupie II (TIMI \leq 1 przed pPCI) [8 (8,2%) vs. 42 (21,1%), p=0,0054]. Dane przedstawiono w tabeli 5.13.

Tabela 5.13. Ocena głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo- naczyniowych oraz powikłań w obserwacji 12 miesięcznej w grupach: TIMI \geq 2 przed pPCI i TIMI \leq 1 przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

	Grupa I (n=97) Przepływ TIMI\geq2 przed pPCI	Grupa II (n= 199) Przepływ TIMI \leq1 przed pPCI	p
Zgony (łącznie w obserwacji 12- miesięcznej)	2 (2,1%)	12 (6,0%)	0,1559
• wewnątrzszpitalne	0 (0%)	10 (5,0%)	0,0337
Ponowny zawał	0 (0,0%)	9 (4,5%)	0,0339
Zgon + ponowny zawał	2 (2,1%)	21 (10,5%)	0,0112
Konieczność powtórnej rewasku- laryzacji	4 (4,1%)	14 (7,0%)	0,3259
Udar niedokrwienny mózgu	2 (2,1%)	7 (3,5%)	0,7228
MACE *	8 (8,2%)	42 (21,1%)	0,0054
Krwawienia duże	1 (1,03%)	3 (1,5%)	0,7419
Krwawienia małe	6 (6,2%)	9 (4,5%)	0,5773
Uczulenie na kontrast angiogra- ficzny (pokrzywka)	2 (2,1%)	4 (2,0%)	1,000
Powikłania miejscowe	8 (8,2%)	31 (15,6%)	0,1171
• perforacja tętnicy promie- niowej	12 (12,3%)	15 (7,5%)	0,2540
• przetoka tętniczo- żylna	2 (2,1%)	3 (1,5%)	0,6641
• tętniak rzekomy tętnicy udowej	1 (1,03%)	5 (2,5%)	0,6675

*MACE- (*major cardiac adverse events*)- główne niekorzystne zdarzenia sercowe: zgon, zawał serca, konieczność powtórnej rewaskularyzacji naczynia leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową, udar mózgu.

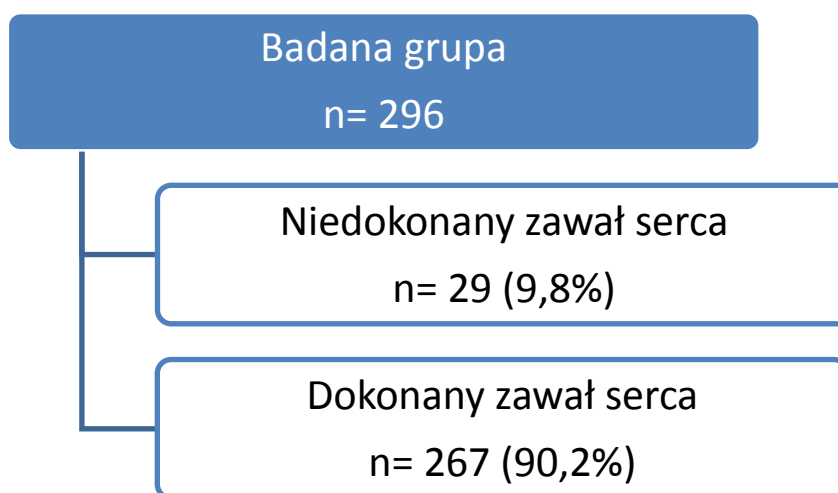
W analizie jednoczynnikowej z zastosowaniem modelu regresji Coxa żaden z badanych parametrów tj. wiek >70 r.ż. (OR 0,753; 95%CI- 0,413-1,37; p=0,3512), współistniejąca cukrzyca (OR 1,195; 95%CI- 0,627-2,277; p=0,5872), klasa wg Killipa- Kimballa >1 (OR 1,234; 95%CI- 0,649-2,347; p=0,5203), choroba trzech naczyń (OR 1,763; 95%CI- 0,729-4,264; p=0,2072), zawał ściany przedniej (OR 0,810; 95%CI- 0,496-1,324; p=0,4004), ciśnienie skurczowe <100 mmHg (OR 1,769; 95%CI- 0,563-5,551; p=0,9817), częstotliwość rytmu serca > 100/ min (OR 1,374; 95%CI- 0,634-2,976; p=0,4197), czas od początku bólu do pPCI< 60 min (OR 1,026; 95%CI- 0,093-11,36; p=0,9832), czas od początku bólu do pPCI< 90 min (OR 2,109; 95%CI- 0,592-7,505; p=0,2484), czas od początku bólu do pPCI< 120 min (OR 1,637; 95%CI- 0,795-3,369; p=0,1798) nie korelował z przepływem TIMI \geq 2 przed pPCI- tab. 5.14.

Tabela 5.14. Analiza jednowymiarowa czynników predykcyjnych wystąpienia przepływu TIMI \geq 2 przed pPCI. Zastosowano model regresji Coxa.

	Analiza jednowymiarowa	
	Współczynnik ryzyka (OR) Iloraz szans (95% CI)	p
Wiek >70 r.ż.	0,753 0,413 - 1,37	0,3512
Cukrzyca	1,195 0,627 - 2,277	0,5872
Klasa wg Killipa- Kimballa >1	1,234 0,649 - 2,347	0,5203
Choroba trzech naczyń	1,763 0,729 - 4,264	0,2072
Zawał ściany przedniej	0,810 0,496 - 1,324	0,4004
Ciśnienie skurczowe <100 mmHg	1,769 0,563 - 5,551	0,9817
Częstotliwość rytmu serca > 100/ min	1,374 0,634 - 2,976	0,4197
Czas od początku bólu do pPCI< 60 min	1,026 0,093 - 11,36	0,9832
Czas od początku bólu do pPCI< 90 min	2,109 0,592 - 7,505	0,2484
Czas od początku bólu do pPCI< 120 min	1,637 0,795 - 3,369	0,1798

5.3. Wyniki leczenia chorych z zawałem serca STEMI metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w grupach: z niedokonanym i dokonanym zawałem serca

Niedokony zawał serca rozpoznano u 29 (9,8%) spośród 296 chorych. Dane liczbowe przedstawiono na rycinie 5.3.



Rycina 5.3. Odsetek niedokonanych i dokonanych zawałów serca w badanej grupie chorych

Obie grupy niedokonanego i dokonanego zawału serca nie różniły się pod względem wieku [60 (36-72) vs. 59 (34-90), $p=0,7923$], płci- mężczyźni: [23 (79,3%) vs. 165 (61,8%), $p=0,8287$], częstości występowania czynników ryzyka choroby wieńcowej: nadciśnienia tętniczego [16 (55,1%) vs. 125 (46,8%), $p=0,6236$], występowania hipercholesterolemii [13 (44,8%) vs. 94 (35,2%), $p=0,4941$], palenia papierosów [17 (58,6%) vs. 166 (62,2%), $p=0,6863$], obciążonego wywiadu rodzinnego [6 (20,7%) vs. 61 (22,8%), $p=0,9761$], występowania przebytego zawału serca [4 (13,8%) vs. 28 (10,5%), $p=0,5342$], udarów niedokrwiennych mózgu [1 (3,4%) vs. 11 (4,1%), $p=1,0000$], współistnienia miażdżycy tętnic obwodowych [2 (6,9%) vs. 14 (5,2%), $p=0,6606$]. Częściej w grupie niedokonanego zawału występowała cukrzyca [10 (34,5%) vs. 41 (15,3%), $p=0,0259$], przy podobnej w obu grupach częstości hiperglikemii przy przyjęciu do szpitala [5 (17,2%) vs. 39 (14,6%), $p=0,7858$] oraz średnich poziomach glikemii [151 (99-453) vs. 142 (71-594) mg/dL, $p=0,8731$]. Chorzy z cukrzycą w większości (77%) leczeni byli doustnymi lekami hipoglikemizującymi, a u 23% stosowano insulinę. Metformina była stosowana u 65% diabetyków. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w obu grupach w zakresie: BMI [27,2 (21,2-9,1) vs. 27,7

(15,1-5,5) kg/m², p=0,8622], ciśnienia skurczowego [140 (100-184) vs. 140 (50-220) mmHg, p=0,11041], ciśnienia rozkurczowego [80 (60-118) vs. 80 (30-120) mmHg, p=0,7358], częstości pracy serca [80 (54-110) vs. 75 (30-147) uderzeń serca/ min, p=0,6114], częstości występowania klasy niewydolności wg Killipa- Kimballa >1 [5 (17,2%) vs. 45 (16,9%), p=1,000]. Istotnie wyższą frakcją wyrzucania lewej komory obserwowano w grupie niedokonanego zawału serca [60 (40-70) vs. 45 (11-70)%, p=0,00001]. Dane przedstawiono w tabeli tab. 5.15.

Chorzy z niedokonanym i dokonanym zawałem serca nie różnili się pod względem stosowania przewlekłej farmakoterapii przed epizodem ostrego zawału serca STEMI. Kwas acetylosalicylowy w grupie niedokonanego zawału serca stosowano u 9 (31%) chorych vs. 69 (25,8%) chorych w grupie dokonanego zawału serca (p=0,61), inhibitory konwertazy angiotensyny u odpowiednio 11 (37,9%) vs. 96 (35,9%), p=0,95, beta- adrenolityki u 4 (13,8%) vs. 38 (14,2%), p=0,91, statyny u 8 (27,5%) vs. 67 (25,1%), p=0,87. Dane przedstawiono w tabeli 5.15.

Tabela 5.15. Czynniki ryzyka choroby wieńcowej, wybrane dane kliniczne i uprzednio stosowane leczenie u chorych z niedokonanym i dokonanym zawałem serca. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek (%) w grupie lub jako medianę (min- max).

Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, wybrane dane kliniczne i uprzednio stosowane leczenie	Niedokonany zawał serca n=29	Dokonany zawał serca n=267	p
Wiek [lata]	60 (36-72)	59 (34-90)	0,7923
Mężczyźni	23 (79,3%)	165 (61,8%)	0,8287
Nadciśnienie tętnicze	16 (55,1%)	125 (46,8%)	0,6236
Hipercholesterolemia	13 (44,8%)	94 (35,2%)	0,4941
Cukrzyca	10 (34,5%)	41 (15,3%)	0,0259
Hiperglikemia przy przyjęciu	5 (17,2%)	39 (14,6%)	0,7858
Średni poziom glikemii [mg/dL]	151 (99-453)	142 (71-594)	0,8731
Palenie papierosów	17 (58,6%)	166 (62,2%)	0,6863
Obciążony wywiad rodzinny	6 (20,7%)	61 (22,8%)	0,9761
Przebyty zawał serca	4 (13,8%)	28 (10,5%)	0,5342
Przebyty udar niedokrwienno mózgu/przejsiowe niedokrwienie mózgu (TIA)	1 (3,4%)	11 (4,1%)	1,0000
Choroby tętnic obwodowych	2 (6,9%)	14 (5,2%)	0,6606
BMI [kg/m ²]	27,2 (21,2-9,1)	27,7 (15,1-5,5)	0,8622
Ciśnienie skurczowe [mmHg]	140 (100-184)	140 (50-220)	0,11041
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	80 (60-118)	80 (30-120)	0,7358
Częstotliwość rytmu serca [liczba uderzeń serca/ min]	80 (54-110)	75 (30-147)	0,6114
Klasa niewydolności wg Killipa >1	5 (17,2%)	45 (16,9%)	1,000
EF (%)	60 (40-70)	45 (11-70)	0,00001
<i>Uprzednie leczenie</i>			
Kwas acetylosalicylowy	9 (31,0%)	69 (25,8%)	0,61
Inhibitory konwertazy angiotensyny	11 (37,9%)	96 (35,9%)	0,95
Beta- adrenolityki	4 (13,8%)	38 (14,2%)	0,91
Statyny	8 (27,5%)	67 (25,1%)	0,87

Chorzy z niedokonanym i dokonanym zawałem serca mieli podobną częstość występowania niewydolności nerek (GFR: < 60 ml/min×1,72m²) [8 (27,6%) vs. 68 (25,5%), p=0,9177], liczbę leukocytów [10,1 (6,2-19,4) vs. 11,3 (4,8-24,4) K/uL, p=0,2136] i liczbę płytek [227 (165-443) vs. 224 (100-413) K/uL, p=0,7340]. Obserwowano natomiast istotnie niższe wartości maksymalne CKMB [42 (15-50) vs. 228 (84-287) U/L, p=0,00001] i troponi-

ny T [0,412 (0,037- 1,8) vs. 4,66 (0,339- 22,08) ng/mL, p=0,00001] w grupie niedokonanego zawału serca w porównaniu z grupą dokonanego zawału serca, z maksymalną TnT w grupie zawału niedokonanego wynoszącą 1,8 ng/ mL . Dane przedstawiono w tabeli 5.16.

Tabela 5.16. Badania laboratoryjne u chorych z niedokonanym i dokonanym zawałem serca.
Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek (%) w grupie lub jako medianę (min-max).

Badania laboratoryjne	Niedokonany zawał serca n=29	Dokonany zawał serca n=267	p
Niewydolność nerek (GFR: < 60 ml/(min×1,72m ²))	8 (27,6%)	68 (25,5%)	0,9177
WBC [K/uL]	10,1 (6,2-19,4)	11,3 (4,8-24,4)	0,2136
PLT [K/uL]	227 (165-443)	224 (100-413)	0,7340
CKMB max [U/L]	42 (15-50)	228 (84-287)	0,00001
TnT [ng/mL]	0,412 (0,037-1,8)	4,66 (0,339-22,08)	0,00001

W obu grupach z niedokonanym i dokonanym zawałem serca obserwowano podobne występowanie zawału ściany przedniej (i bocznej) [12 (41,4%) vs. 114 (42,7%), p=0,9123] oraz ściany dolnej (i bocznej) [17 (58,6%) vs. 143 (53,6%), p=0,9132]. Podobna była również liczba badanych z chorobą jednego naczynia [19 (65,5%) vs. 170 (63,7%), p=0,9682], z chorobą dwunaczyniową [6 (20,7%) vs. 62 (23,2%), p=0,6883] oraz trzynaczyniową [4 (13,8%) vs. 26 (9,7%), p=0,5358]. Stenty wieńcowe implantowano u wszystkich chorych z niedokonanym zawałem serca [29 (100%) vs. 238 (89,1%); p=0,1236], trombektomię aspiracyjną wykonano odpowiednio u 3 (10,3%) vs. 51 (19,1%) chorych, p=0,3174, a infuzję abciximabu stosowano u 8 (27,6%) vs. 98 (36,7%), p=0,2729). Dane przedstawiono w tabeli 5.17.

Tabela 5.17. Wybrane dane elektrokardiograficzne, angiograficzne i dotyczące leczenia interwencyjnego u chorych z niedokonanym i dokonanym zawałem serca leczonych metodą pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

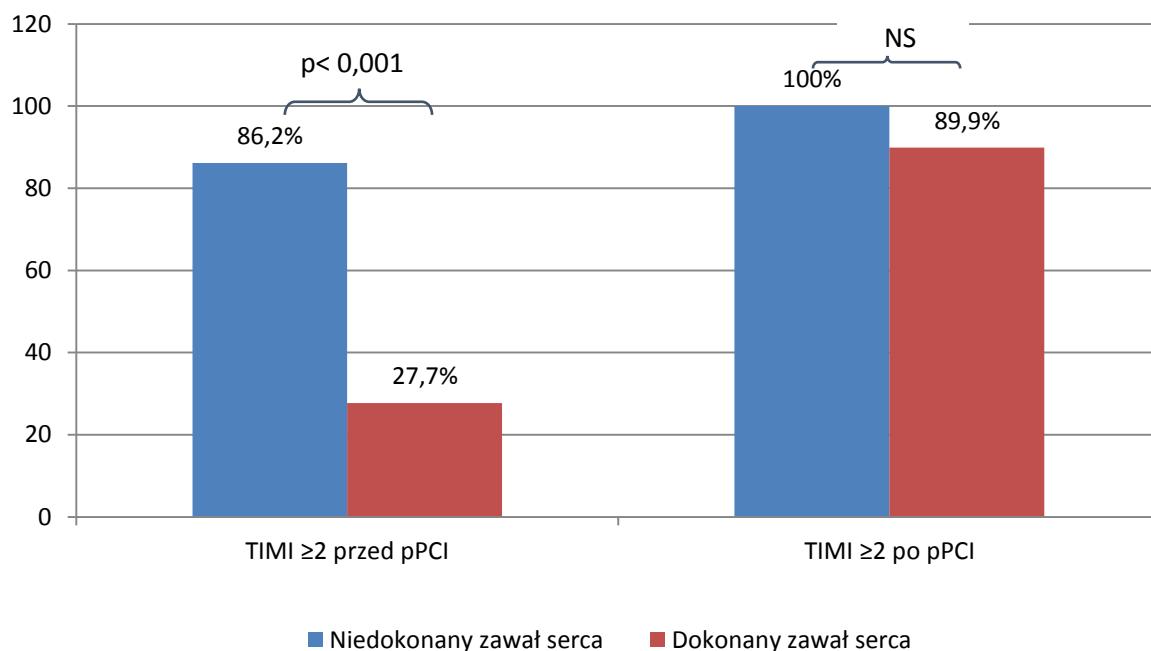
	Niedokonany zawał serca n=29	Dokonany zawał serca n=267	p
Zawał ściany przedniej (i bocznej)	12 (41,4%)	114 (42,7%)	0,9123
Zawał ściany dolnej (i bocznej)	17 (58,6%)	143 (53,6%)	0,9132
Choroba 1 naczynia	19 (65,5%)	170 (63,7%)	0,9682
Choroba 2 naczyń	6 (20,7%)	62 (23,2%)	0,6883
Choroba 3 naczyń	4 (13,8%)	26 (9,7%)	0,5358
Implantacja stentu	29 (100%)	238 (89,1%)	0,1236
Wlew abciximabu	8 (27,6%)	98 (36,7%)	0,2729
Trombektomia	3 (10,3%)	51 (19,1%)	0,3174

Czasy: całkowity niedokrwienia [180 (80-503) vs. 205 (25-747) min, $p= 0,44$], czas od początku bólu do interwencji farmakologicznej [90 (20 – 355) vs. 105 (20 – 610), $p= 0,27$] oraz czas od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej [70 (25-155) vs. 70 (10-185) min, $p= 0,44$] były podobne w obu grupach. Dane przedstawiono w tabeli 5.18.

Tabela 5.18. Przedziały czasowe opóźnień terapii dla grup niedokonanego zawału serca i dokonanego zawału serca u chorych leczonych metodą pPCI. Dane przedstawiono jako medianę (min- max).

Czas	Niedokonany zawał serca n=29	Dokonany zawał serca n=267	p
Całkowity czas niedokrwienia [min]	180 (80-503)	205 (25-747)	0,44
Czas od początku zawału do interwencji farmakologicznej [min]	90 (20 – 355)	105 (20 – 610)	0,27
Od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej [min]	70 (25-155)	70 (20-185)	0,44

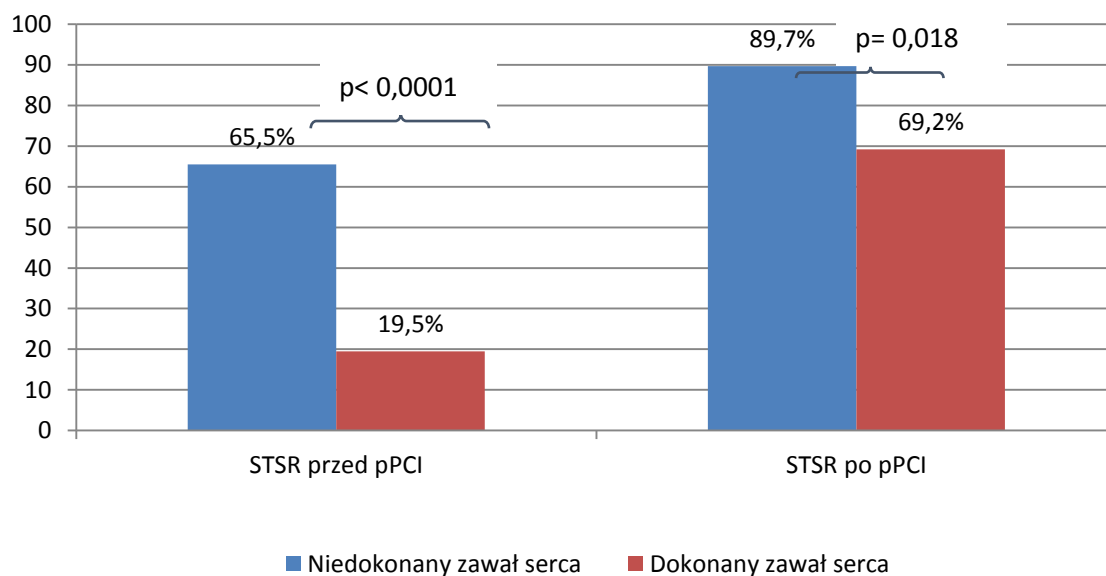
Zachowany przepływ w tętnicy dozawałowej przed angioplastyką wieńcową ($TIMI \geq 2$) był obserwowany znacznie częściej u chorych z niedokonanym zawałem serca niż u chorych z dokonanym zawałem serca [25 (86,2%) vs. 74 (27,7%); $p < 0,001$]. Uzyskana drożność tętnicy dozawałowej po pPCI w obu grupach była podobna [29 (100%) vs. 240 (89,9%); NS]. Dane przedstawiono na rycinie 5.4.



Rycina 5.4. Odsetek drożnych ($TIMI \geq 2$) tętnic dozawałowych w grupach niedokonanego i dokonanego zawału serca przed i po pPCI

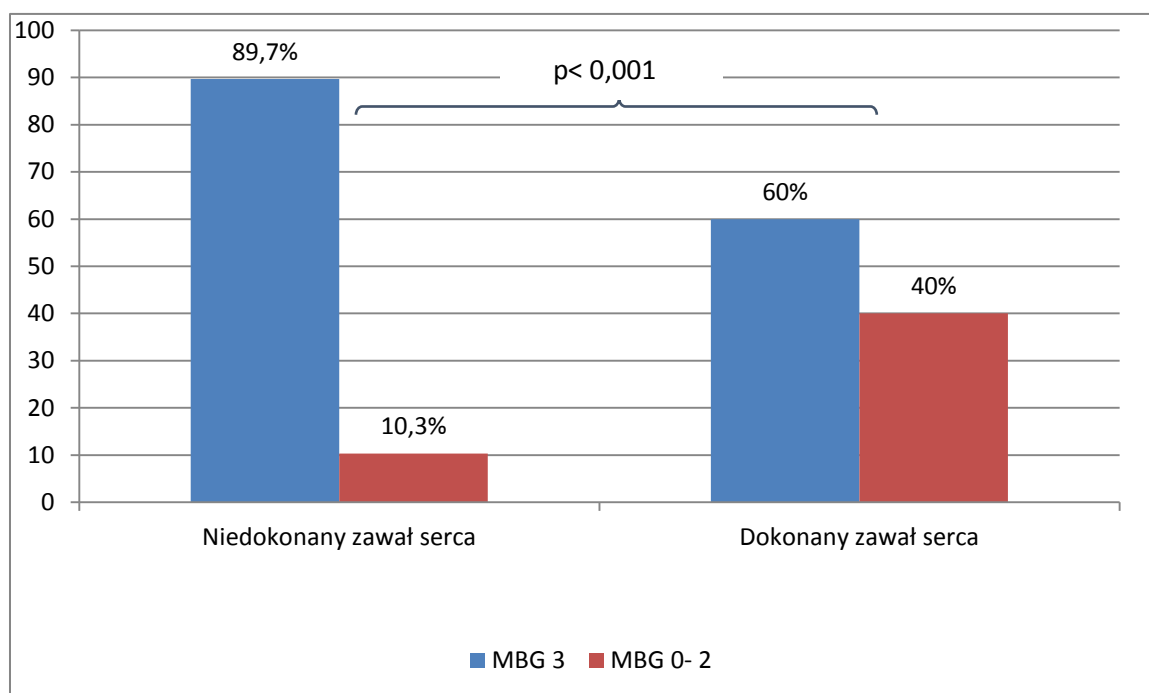
Przepływ TIMI oceniany angiograficznie w tętnicy dozawałowej przed pPCI korelował z redukcją sumy uniesień odcinka ST w zapisach EKG wykonanych przed angiografią ($r_s = 0,619$; $p < 0,001$).

Całkowitą rezolucję odcinka ST przed pPCI obserwowano u 19 z 29 chorych z grupy niedokonanego zawału serca i 52 z 267 chorych z grupy zawału serca dokonanego (65,5% vs. 19,5%, $p < 0,0001$). Pomimo skutecznej angioplastyki z przywróceniem przepływu TIMI 3 u większości chorych w obu grupach, całkowita redukcja sumy uniesień odcinka ST po pPCI pozostawała wyższa w grupie niedokonanego zawału serca i różniła się istotnie od analogicznych wartości w grupie dokonanego zawału serca (89,7% vs. 69,2%; $p = 0,018$). Dane przedstawiono na rycinie 5.5.



Rycina 5.5. Całkowita redukcja sumy uniesień odcinka ST (STSR) przed i po pPCI w grupach z niedokonanym i dokonanym zawałem serca. Rozkład procentowy.

Również częstość występowania prawidłowej perfuzji w mikrokrążeniu określanej jako MBG 3 była istotnie wyższa u chorych z niedokonanym zawałem serca [26 (89,7%) vs. 159 (60%), ($p < 0,001$)]. Dane przedstawiono na rycinie 5.6.



Rycina 5.6. Perfuzja tkankowa oceniana jako MBG po pPCI u chorych z niedokonanym i dokonanym zawałem serca. Rozkład procentowy.

Rezonans magnetyczny serca wykonano tylko u 8 (27,6%) chorych z niedokonanym zawałem serca. Technika późnego wzmocnienia pokontrastowego u żadnego chorego nie uwidoczniła ognisk martwicy w obrębie unaczynienia badanej tętnicy dozawałowej, a w badaniu funkcji mięśnia sercowego nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości. W grupie dokonanego zawału badanie to wykonano u 9 (3,4%) chorych. U wszystkich stwierdzono strefę martwicy. Ze względu jednak na małą liczbę przeprowadzonych badań rezonansu magnetycznego serca w badanej grupie wyników nie poddawano analizie statystycznej.

Śmiertelność całkowita w grupie chorych z niedokonanym zawałem serca w czasie rocznej obserwacji wynosiła 0%. W porównaniu z grupą dokonanego zawału nie wykazano jednak różnicy istotnej statystycznie [0 (0%) vs. 14 (5,2%); $p=0,26987$]. Podobnie nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej [0 (0%) vs. 10 (3,7%), $p=0,6059$]. Liczba ponownych zawałów serca [0 (0,0%) vs. 9 (3,4%), $p=0,6069$], łącznie zgonów i ponownych zawałów [0 (0%) vs. 23 (8,6%); $p=0,1449$], powtórnych rewaskularyzacji [0 (0%) vs. 18 (6,7%); $p=0,2336$], udarów niedokrwienych mózgu [0 (0%) vs. 9 (3,4%); $p=0,6069$], powikłań krwotocznych dużych [1 (3,4%) vs. 3 (1,1%), $p=0,3394$] i małych [2 (6,9%) vs. 13 (4,9%); $p=0,6482$], uczuleń na kontrast angiograficzny [1 (3,4%) vs. 5 (1,9%), $p=0,4643$], powikłań miejscowych [2 (6,9%) vs. 37 (13,9%), $p=0,3947$], w tym perforacji tętnicy promieniowej [2 (6,9%) vs. 25 (9,4%), $p=1,0000$], przetok tętniczo-żylnych [0 (0%) vs. 5 (1,9%), $p=1,0000$] i tętniaków rzekomych tętnicy udowej [0 (0%) vs. 6 (2,2%), $p=1,0000$] pozostawała w obu grupach podobna. Dane przedstawiono w tabeli 5.19.

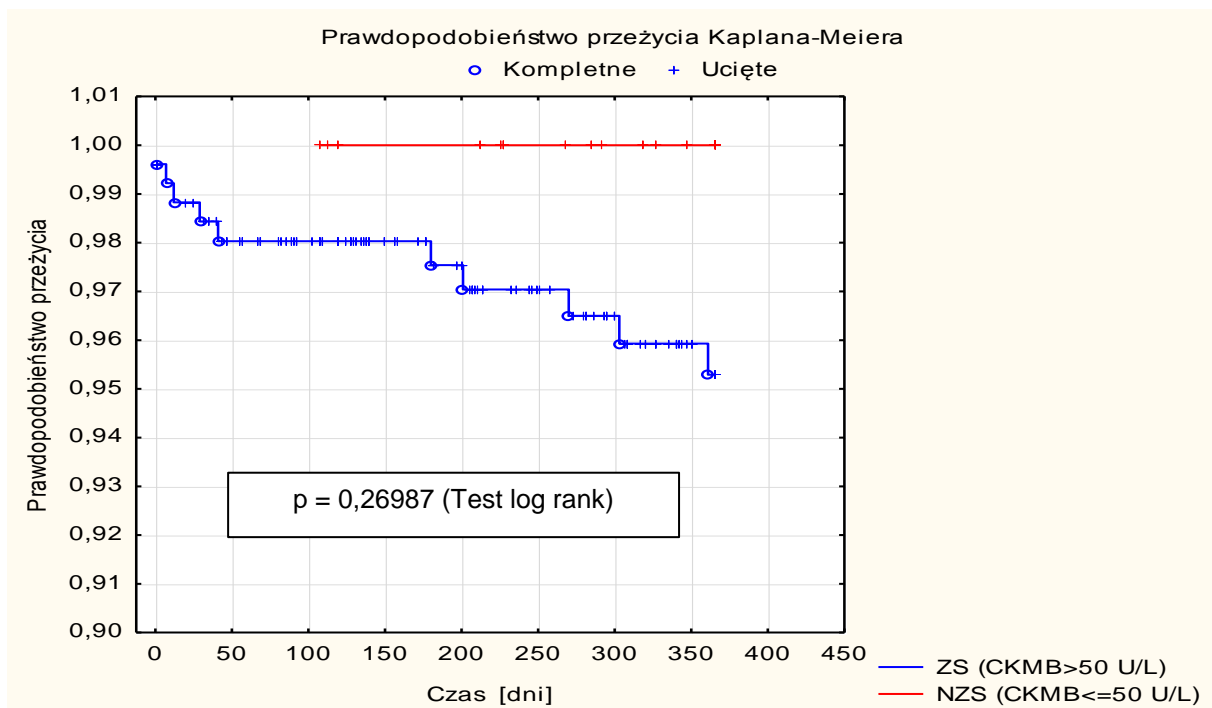
Analiza głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE) obejmujących zgon, zawał serca, konieczność powtórnej rewaskularyzacji naczynia leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową, udar mózgu wykazała istotnie rzadsze ich występowanie u chorych z niedokonanym zawałem serca w porównaniu z grupą zawału serca dokonanego [0 (0%) vs. 50 (18,7%), $p=0,0069$]. Dane przedstawiono w tabeli 5.19.

Tabela 5.19. Ocena głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo- naczyniowych oraz powikłań u chorych z niedokonanym i dokonanym zawałem serca leczonych metodą pPCI w obserwacji 12 miesięcznej. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

	Niedokonany zawał serca n=29	Dokonany zawał serca n=267	p
Zgony (łącznie w obserwacji 12-miesięcznej)	0 (0%)	14 (5,2%)	0,26987
• wewnątrzszpitalne	0 (0%)	10 (3,7%)	0,6059
Ponowny zawał	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0,6069
Zgony + ponowne zawały	0 (0%)	23 (8,6%)	0,1449
Konieczność powtórnej rewaskularyzacji	0 (0%)	18 (6,7%)	0,2336
Udar niedokrwienny mózgu	0 (0%)	9 (3,4%)	0,6069
MACE *	0 (0%)	50 (18,7%)	0,0069
Krwawienia duże	1 (3,4%)	3 (1,1%)	0,3394
Krwawienia małe	2 (6,9%)	13 (4,9%)	0,6482
Uczulenie na środek kontrastowy (pokrzywka)	1 (3,4%)	5 (1,9%)	0,4643
Powikłania miejscowe	2 (6,9%)	37 (13,9%)	0,3947
• perforacja tętnicy promieniowej	2 (6,9%)	25 (9,4%)	1,0000
• przetoka tętniczo- żylna	0 (0%)	5 (1,9%)	1,0000
• tętniak rzekomy tętnicy udowej	0 (0%)	6 (2,2%)	1,0000

*MACE- (*major cardiac adverse events*)- główne niekorzystne zdarzenia sercowe: zgon, zawał serca, konieczność powtórnej rewaskularyzacji naczynia leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową, udar mózgu.

Krzywa Kaplana- Meiera ilustrująca przeżycie w grupie chorych z niedokonanym (NZS) oraz dokonanym (ZS) zawałem serca w obserwacji 12 miesięcznej została przedstawiona na rycinie 5.7.



Rycina 5.7. Krzywa Kaplana Meiera ilustrująca przeżycie w grupach chorych z niedokonanym (NZS) oraz dokonanym (ZS) zawałem serca leczonych metodą pPCI w obserwacji 12 miesięcznej.

Z przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej z zastosowaniem modelu regresji Coxa wynika, że występowanie przepływu $TIMI \geq 2$ przed pPCI (OR 10,7; 95%CI 3,1-37,8; $p=0,0002$), całkowitej rezolucji uniesień odcinka ST przed pierwotną angioplastyką wieńcową (OR 3,6; 95%CI 1,2-10,5; $p=0,02$) oraz wywiad współistniejącej cukrzycy (OR 8,6; 95%CI 2,6-27,6; $p=0,0003$) są czynnikami predykcyjnymi niedokonanego zawału serca- tab. 5.20.

Tab. 5.20. Analiza wielowymiarowa czynników predykcyjnych wystąpienia niedokonanego zawału serca u chorych z zawałem serca STEMI leczonych pPCI. Zastosowano model regresji Coxa.

	OR	95%CI	p
Przepływ $TIMI \geq 2$ przed pPCI	10,7	3,1-37,8	p=0,0002
Całkowita rezolucja uniesień odcinka ST przed pPCI	3,6	1,2-10,5	p=0,02
Wywiad współistniejącej cukrzycy	8,6	2,6-27,6	p=0,0003

6. Omówienie wyników i dyskusja

W przeprowadzonym przeze mnie prospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniłam leczenie 296 chorych z zawałem serca STEMI. Chorzy byli hospitalizowani w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie, gdzie w ciągu 12 godzin od początku bólu zawałowego wykonywano pierwotną angioplastykę wieńcową.

Porównując wyjściowe dane demograficzne i kliniczne chorych hospitalizowanych w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie w latach 2008- 2010 z danymi z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) z lat 2007- 2011 można wysnuć następujące wnioski. Średni wiek chorych był nieco niższy niż wg PL-ACS ($60,1 \pm 11$ vs. $63,5 \pm 12,2$ lat), odsetek kobiet był mniejszy (24,3% vs. 32,3%), nadciśnienie tętnicze występowało rzadziej (49,3% vs. 60,9%). Częstość cukrzycy była podobna- 18,2% vs. 19,1%. Rzadziej notowano hipercholesterolemię (36,8% vs. 41,2%). Ilość palących papierosy była niemal dwukrotnie wyższa (61,8% vs. 36,2%). Również obciążony wywiad rodzinny częściej notowano w badanej przeze mnie grupie (22,6% vs. 11,5%). Przebyty zawał serca (10,8% vs. 12,5%), przebyty udar mózgu (4,05% vs. 3,3%) oraz chorobę tętnic obwodowych (5,4% vs. 4,3%) stwierdzano w obu grupach w podobnym odsetku. Wskaźnik masy ciała w badanej przeze mnie grupie wynosił $27,8 \pm 4,6$ kg/m² i nie różnił się istotnie od danych PL-ACS ($27,3 \pm 4,4$ kg/m²). Obserwowałam nieco wyższe ciśnienie skurczowe ($135,9 \pm 25,2$ vs. 131 ± 30 mmHg) i rozkurczowe ($81,4 \pm 14,0$ vs. $79 \pm 18,0$ mmHg) przy przyjęciu do szpitala. Odsetek chorych w I klasie wg Killipa- Kimballa (83,1% vs. 78,1%) oraz w II klasie wg Killipa- Kimballa (13,9% vs. 13,2%) był podobny. Rzadziej natomiast obserwowałam chorych z obrzękiem płuc (1% vs. 2,6%) i wstrząsem kardiogenym (2% vs. 6,1%). Nagłe zatrzymanie krążenia występowało w badanej grupie pięciokrotnie częściej niż w grupie PL- ACS (10% vs. 2%). Niewydolność nerek obserwowałam rzadziej (7,1% vs. 23,6%). Czas od wystąpienia objawów zawału do leczenia reperfuzyjnego był istotnie krótszy niż u chorych z rejestru PL- ACS (198 min vs. 240- 220 min). W Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej częściej niż w rejestrze PL- ACS stosowano abciximab (36,1% vs. 22-17%) [14, 16].

W badanej grupie obserwowałam niewielką ilość dużych krwawień po pPCI (1,3%). Podobny odsetek krwawień (1- 2%) odnotowano w raporcie PL- ACS [14, 16]. Wśród powikłań miejscowych dominowały łatwe w leczeniu i niestanowiące zagrożenia dla życia chorego perforacje tętnicy promieniowej. Bezpieczeństwo zabiegów angioplastyki niewątpliwie zwiększało dostęp promieniowy, który stosowano u większości chorych (74%).

Wg danych Asocjacji Interwencji Sercowo- Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AISN PTK) w latach 2009- 2012 ten rodzaj dostępu naczyniowego stosowano w 20-38% chorych ze STEMI w Polsce. Karrowni W. i wsp. wykazali, że w porównaniu z dostępem udowym, dostęp promieniowy jest związany z mniejszym ryzykiem zgonu (2,7% vs. 4,7%; OR: 0,55; 95% CI: 0,40 – 0,76; $p < 0,001$), dużych krwawień (1,4% vs. 2,9%; OR: 0,51; 95% CI: 0,31 – 0,85; $p = 0,01$) oraz krwawień miejscowych (2,1% vs. 5,6%; OR: 0,35; 95% CI: 0,25 – 0,50; $p < 0,001$), przy podobnej częstotliwości występowania udarów (0,5% vs. 0,5%; OR: 1,07; 95% CI: 0,45 – 2,54; $p = 0,87$) i nieznacznie dłuższym czasie uzyskiwania dostępu tętniczego (średnia różnica: 1,52 min; 95% CI: 0,33 – 2,70; $p = 0,01$) [123].

W badanej grupie obserwo wałam niższą niż wg danych PL- ACS śmiertelność zarówno wewnątrzszpitalną (3,4% vs. 4,2%), jak i w obserwacji 12- miesięcznej (4,7% vs. ok. 12%) [14, 16]. Dla porównania śmiertelność wewnątrzszpitalna chorych ze STEMI obserwowana w rejestrach narodowych poszczególnych krajów członkowskich ESC waha się między 6 a 14% [124]. Na niższy odsetek zgonów w badanej grupie mogły mieć wpływ dobra organizacja opieki medycznej w okresie przed pPCI (w większości bezpośredni transport chorych z miejsca wezwania do pracowni hemodynamiki z pominięciem szpitala rejonowego) z wyraźnie krótszym niż w danych PL- ACS czasem transportu [198 min vs. 240- 220 min]. Opóźnienie wdrożenia terapii reperfuzyjnej wynika głównie z późnego wzywania pomocy medycznej przez chorego [150 (20-610) min] nieświadomego zagrożenia. Edukacja społeczna dotycząca rozpoznawania objawów zawału oraz korzyści wynikających z szybkiego leczenia ostrych zespołów wieńcowych wydaje się zatem koniecznością.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania w zawale STEMI leczenie przeciwplatek i przeciwkrzepliwe w okresie przedszpitalnym w badanej przez mnie grupie otrzymało 100% chorych. W rejestrze PL- ACS 600 mg kłopidogrelu przed pPCI otrzymało tylko (w latach 2008- 2011) 74- 88% chorych. Nie bez znaczenia był zapewne również wysoki odsetek wykonanych zabiegów angioplastyki (98,0%) z implantacją stentu u 90,2% chorych.

W badanej grupie u 97 chorych (32,8%) obserwo wałam zachowaną drożność tętnicy doza wałowej przed zabiegiem pPCI (TIMI 2 i TIMI 3). Korzyści z zachowanego przepływu TIMI ≥ 2 w tętnicy doza wałowej przed pierwotną angioplastyką wieńcową są dobrze udokumentowane. Brodie i wsp. badali grupę 1490 chorych z ostrym zawałem serca leczonych w okresie przedszpitalnym kwasem acetylosalicylowym i heparyną drobnocząsteczkową. Przepływ TIMI ≥ 2 w angiografii poprzedzającej angioplastykę

stwierdzili w 18,3% przypadków. Pacjenci ci, w porównaniu z grupą kontrolną (TIMI<2 przed pPCI), charakteryzowali się mniejszymi wartościami kinazy kreatynowej, wyższą frakcją wyrzucania lewej komory i niższą śmiertelnością w obserwacji 30- dniowej [125].

W moim badaniu również obserwovałam korelację pomiędzy zachowanym przepływem TIMI ≥ 2 w tętnicy dozawałowej przed pierwotną angioplastyką wieńcową, a występowaniem czynników o uznanym, korzystnym znaczeniu rokowniczym (redukcją sumy uniesień odcinka ST po pPCI, przywróceniem po pPCI przepływu TIMI 3 w tętnicy dozawałowej, odtworzeniem prawidłowego mikrokrążenia (MBG 3), niskimi wartościami CKMB i troponiny T, wyższą frakcją wyrzucania lewej komory oraz rzadszym występowaniem głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE)- tab. 6.1.

Tabela 6.1. Parametry o znaczeniu rokowniczym i główne niekorzystne zdarzenia sercowe u chorych z zawałem serca STEMI leczonych metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej w grupach TIMI ≥ 2 przed pPCI i TIMI ≤ 1 przed pPCI. Dane przedstawiono jako liczbę chorych i odsetek w grupie.

	Grupa I (n=97) Przepływ TIMI≥ 2	Grupa II (n= 199) Przepływ TIMI≤ 1	p
Redukcja sumy uniesień odcinka ST $\geq 50\%$ 60 min po pPCI	91 (93,8%)	165 (82,9%)	0,0167
Redukcja sumy uniesień odcinka ST $\geq 70\%$ 60 min po pPCI	83 (85,6%)	124 (62,3%)	0,00007
Przepływ TIMI 3 w tętnicy dozawałowej po pPCI	93 (95,9%)	174 (87,4%)	0,0220
MBG 3	73 (75,2%)	111 (55,8%)	0,0014
CKMB max [U/L]	88 (15-741)	277 (35-981)	0,00001
Troponina T max [ng/mL]	1,33 (0,037-14,92)	5,46 (0,305-22,08)	0,00001
EF (%)	55 (29-70)	45 (11-70)	0,00001
MACE	8 (8,2%)	42 (21,1%)	0,0054

Znaczenie normalizacji odcinka ST w przewidywaniu drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał jest dobrze udokumentowane w literaturze [126- 128]. Istnieje wiele metod oceny normalizacji odcinka ST. Do najczęściej stosowanych należą: odsetkowa redukcja

uniesienia odcinka ST w pojedynczym odprowadzeniu [129- 130] lub suma uniesień i obniżen odcinka ST oceniana we wszystkich odprowadzeniach EKG [131- 133].

Z badań dotyczących zmian odcinka ST u chorych z zawałem po przezskórnych zabiegach wieńcowych płyną ciekawe wnioski. Santoro i wsp. wykazali, że szybka redukcja odcinka ST po angioplastyce wieńcowej identyfikuje tych, którzy odnoszą największą korzyść z rewaskularyzacji [134]. Poli i wsp. natomiast stwierdzili, że współistnienie redukcji uniesień odcinka ST $\geq 50\%$ po pPCI i zmatowienia obrazu na poziomie MBG 3- MBG 2 ocenianego angiograficznie wykazuje dodatnią korelację z powrotem funkcji skurczowej lewej komory po zawale [135]. McLaughlin i wsp. wykazali zależność pomiędzy redukcją maksymalnego uniesienia odcinka ST, redukcją sumy uniesień odcinka ST oraz wartością maksymalnego uniesienia odcinka ST u chorych z zawałem STEMI po skutecznej pierwotnej angioplastyce a rocznym ryzykiem zgonu i ponownego zawału [136]. Redukcję sumy uniesień odcinka ST o $\geq 70\%$ uznaje się za elektrokardiograficzne kryterium skutecznej reperfuzji [137- 138].

W obecnej pracy oceniałam redukcję sumy uniesień odcinka ST 60 min po angioplastyce wieńcowej. Redukcję zarówno o $\geq 50\%$ (93,8% vs. 82,9%, $p= 0,0167$), jak i o $\geq 70\%$ (85,6% vs. 62,3%, $p= 0,00007$) obserwowałam znamienne częściej w grupie z zachowanym przepływem TIMI ≥ 2 przed angioplastyką wieńcową co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [138].

Kolejnym parametrem umożliwiającym ocenę skuteczności leczenia i mającym znaczenie rokownicze jest przepływ w tętnicy odpowiadającej za zawał po leczeniu reperfuzyjnym (TIMI 0-3). Badanie GUSTO wykazało, że uzyskanie przepływu w naczyniu TIMI > 1 znacząco zmniejsza śmiertelność. Ponadto odsetek zgonów u osób ze zwolnionym przepływem (TIMI 2) jest dwa razy większy niż u tych z zachowanym przepływem (TIMI 3) [139].

W mojej pracy wykazałam wyższy odsetek udrożeń (TIMI 3) po angioplastyce wieńcowej wśród badanych z zachowanym wyjściowym przepływem w tętnicy dozawałowej TIMI ≥ 2 , a różnica była istotna statystycznie (95,9% vs. 87,4%, $p= 0,022$). Ponadto prawidłową funkcję mikrokrazenia ocenianą jako MBG 3 obserwowałam znamienne częściej wśród chorych z zachowanym wyjściowym przepływem w tętnicy dozawałowej- TIMI ≥ 2 (75,2% vs. 55,8%, $p= 0,0014$). Warto podkreślić, że pomimo przywrócenia prawidłowego przepływu w tętnicy odpowiadającej za zawał serca perfuzja i metabolizm mięśnia sercowego mogą być upośledzone [111]. Liczne badania udowodniły niekorzystny wpływ zjawiska

braku przepływu (no reflow) na funkcję lewej komory i rokowanie po zawale [140- 143]. Dysfunkcja mikrokrążenia w obszarze zaopatrywanym przez tętnicę dozawałową uniemożliwia prawidłowe zaopatrywanie tkanek w tlen prowadząc do utraty miocytów, czego konsekwencją jest ścieńczenie i zaburzenia kurczliwości ściany lewej komory. Henriques i wsp. w badaniu dotyczącym 924 chorych z zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką, wykazali wyraźnie wyższą śmiertelność (13% vs. 3%, $p < 0,001$) oraz częstsze występowanie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE) (33% vs. 21%, $p = 0,009$) w grupie chorych z dysfunkcją mikrokrążenia ($MBG \leq 1$) w porównaniu z zakontrastowaniem serca $MBG \geq 2$, a także dodatnią korelacją $MBG \leq 1$ z wyższymi wartościami kinazy kreatynowej (1437 ± 2388 vs. 809 ± 1672 U/L, $p = 0,001$) oraz niższą frakcją wyrzucania lewej komory ($37,7 \pm 10,6$ vs. $43,8 \pm 11,1\%$, $p < 0,001$) [144].

W oszacowaniu wielkości zawału i ocenie rokowania chorych po zawale serca udokumentowane znaczenie ma także wielkość martwicy mięśnia sercowego, mierzona maksymalnymi wartościami kinazy kreatynowej i troponiny sercowej [145- 148]. Jeszcze przed erą leczenia reperfuzyjnego wskazywano na rokownicze znaczenie maksymalnego stężenia kinazy kreatynowej (CPK) u chorych z zawałem serca [149-151]. Badacze z GUSTO IIb dowodzą, że maksymalne stężenie kinazy kreatynowej jest niezależnym czynnikiem determinującym śmiertelność po przebytych ostrym zespole wieńcowym [152]. Halkin i wsp. wykazali, że maksymalne stężenie kinazy kreatynowej jest także silnym niezależnym parametrem wpływającym na roczną śmiertelność w zawale serca leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową oraz koreluje ujemnie z powrotem funkcji lewej komory po incydencie wieńcowym [153]. W innym prospektywnym badaniu Nienhuis i wsp. potwierdzili rokownicze znaczenie kinazy kreatynowej i jej izoenzymu CKMB oraz zależność funkcji lewej komory po zawale leczonym pierwotną angioplastyką od maksymalnego stężenia CPK/ CKMB [154].

W celu zwiększenia czułości wykrywania niewielkiego uszkodzenia mięśnia sercowego wprowadzono do praktyki klinicznej sercowe izoformy troponiny T i troponiny I [155]. Liczne próby kliniczne wykazały, że wzrost stężenia troponiny T i troponiny I wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zarówno w obserwacji krótko- (hospitalizacja w ostrej fazie zawału), jak i długoterminowej. W badaniu FRISC wykazano zależność 5- miesięcznego rokowania od stężenia troponiny T [156]. Najwyższa jej wartość w ciągu 24 godzin od zawału dostarcza najlepszej informacji co do rokowania, a brak wzrostu poziomu troponiny w surowicy krwi lepiej niż CKMB identyfikuje grupę niskiego ryzyka [157]. U chorych z zawałem serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową,

Chia i wsp. wykazali także istotną korelację pomiędzy maksymalnymi stężeniami CPK, CKMB, troponiny T i troponiny I z wielkością zawału i frakcją wyrzucania lewej komory, ocenianą przy użyciu komputerowej tomografii pojedynczego fotonu [158].

W badanej przeze mnie grupie chorych maksymalne wartości zarówno CKMB [88 (15-741) U/L vs. 277 (35- 981) U/L, $p= 0,00001$], jak i troponiny T [1,33 (0,037- 14,92) ng/mL vs. 5,46 (0,305- 22,08) ng/mL, $p= 0,00001$] były znacząco niższe w grupie z wyjściowo zachowanym przepływem w tętnicy dozawałowej.

Niska frakcja wyrzucania jest powszechnie uznanym czynnikiem złego rokowania [159]. Poprawę funkcji skurczowej obserwowano u niemal 50% chorych po skutecznej angioplastyce wieńcowej tętnicy dozawałowej [160]. W obecnej pracy istotnie wyższą frakcję wyrzucania obserwowałam u chorych z zachowanym przepływem TIMI ≥ 2 w tętnicy dozawałowej przed pPCI [55 (29-70)% vs. 45 (11-70)%, $p= 0,00001$]. Obserwacje te są zgodne z wynikami jakie uzyskali inni badacze. Ng S i wsp. zwrócili uwagę na konieczność przywrócenia całkowitego przepływu w tętnicy dozawałowej po pPCI, ale także na znaczenie jej drożności przed pPCI. Oba te parametry wpływają bowiem na całkowity czas niedokrwienia oraz na wielkość frakcji wyrzucania po zawale [161].

Reasumując: wszystkie oceniane przeze mnie parametry o znaczeniu rokowniczym były korzystniejsze u badanych z zachowanym przepływem w tętnicy dozawałowej (TIMI ≥ 2) przed pPCI. Nie dziwi zatem fakt, że główne niekorzystne zdarzenia sercowe (MACE) w obserwacji 12- miesięcznej w tej grupie chorych występowały istotnie rzadziej niż w grupie z TIMI ≤ 1 (8,2 vs. 21,1%, $p=0,0054$). Niestety, na podstawie przeprowadzonej przeze mnie analizy nie udało się wyłonić czynników predykcyjnych wystąpienia przepływu TIMI ≥ 2 przed pPCI. Wyodrębnienie czynników wpływających na drożność tętnicy dozawałowej przed pPCI wydaje się być istotne i wymaga dalszych badań. Nie można również rozstrzygnąć jakie znaczenie w zachowaniu drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał przed angioplastykę wieńcową miały leczenie farmakologiczne zastosowane w fazie przedszpitalnej oraz spontaniczna reperfuzja. W obecnym badaniu nie oceniano grupy kontrolnej, która nie byłaby leczona przeciwkrzepliwie i przeciwplatekowo w fazie przedszpitalnej. O korzyściach ze spontanicznej reperfuzji donosili już wcześniej Rimar D. i wsp., którzy wykazali, że zjawisko to wpływa na mniejsze uszkodzenie kardiomiocytów. W cytowanym badaniu stwierdzono mniejszy odsetek zawałów bez patologicznego załamka Q, większą częstość zawałów niedokonanych, mniejsze maksymalne wartości kinazy kreatyninowej oraz lepsze rokowaniem w obserwacji 30- dniowej i 1- rocznej [162].

Na dobre wyniki leczenia w grupie chorych z zachowanym przepływem w tętnicy dozawałowej ($TIMI \geq 2$) wpłynął zapewne także fakt, że wykonanie zabiegu angioplastyki wieńcowej wyjściowo drożnej tętnicy jest łatwiejsze technicznie i rzadziej dochodzi do poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu serca. Potwierdzeniem tego jest częstsze stosowanie przez operatorów w przeprowadzonym przeze mnie badaniu wlewu abciximabu oraz trombektomii u chorych z grupy $TIMI \leq 1$ przed pPCI, co zapewne wynikało z częstszej obecności skrzepliny, trudniejszych morfologicznie zmian miażdżycowych w tętnicy dozawałowej oraz częstszego braku przepływu po pPCI w tej grupie chorych.

Interesującym zagadnieniem jest brak różnic między badanymi grupami z przepływem $TIMI \geq 2$ i $TIMI \leq 1$ przed pPCI w zakresie całkowitego czasu niedokrwienia mierzonego jako czas od początku bólu do angioplastyki wieńcowej. W moim badaniu tak definiowany czas niedokrwienia nie wpływał na oceniane punkty końcowe. Główne niekorzystne zdarzenia sercowe rzadziej występowały jedynie w grupie z zachowanym przepływem w tętnicy dozawałowej przed pPCI ponieważ rzeczywisty czas niedokrwienia u tych badanych był krótszy niż mierzony jako czas: ból- angioplastyka tętnic wieńcowych. A zatem w sytuacji powszechnie dostępnego leczenia inwazyjnego z zastosowaniem stentów i leków przeciwplatekowych powraca problem reperfuzji przed pPCI. Terapia fibrynolityczna poprzedzająca pPCI wydaje się być atrakcyjną kombinacją terapeutyczną. Niestety wcześniejsze badania- włączając Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction trial, The European Cooperative Study Group trial i The TIMI IIb trial- nie wykazały synergizmu pomiędzy tkankowym aktywatorem plazminogenu i pPCI [163- 165], a późniejsze badania z blokerami płytkowego receptora glikoproteiny IIb/IIIa nie dały podstaw do ich rutynowego stosowania przed pPCI [103-104]. W badaniu STREAM natomiast terapia tenekteplazą, kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem i enoksaparyną uzupełniona pPCI okazała się tak samo skuteczna jak leczenie pierwotną angioplastyką wieńcową u chorych z zawałem STEMI i objawami trwającymi do 3 godzin, jeśli pPCI nie można było wykonać w ciągu 1 godziny od pierwszego kontaktu medycznego [166]. Pytanie o optymalne postępowanie farmakologiczne poprzedzające angioplastykę wieńcową u chorych z zawałem serca STEMI pozostaje zatem nadal otwarte.

Kolejnym zagadnieniem, które było przedmiotem mojej pracy jest niedokonany zawał serca (ang. aborted myocardial infarction). Pojęcie niedokonanego zawału serca pochodzi z badań z zastosowaniem leków fibrynolitycznych i jest oparte na modelu przedstawionym przez Reimera i wsp. postępującej w czasie martwicy miocytów związanej z okluzją tętnicy wieńcowej [9]. Pojęcie to wprowadzono, by spośród chorych z typowym bólem zawałowym

i uniesieniem odcinka ST o charakterze fali Pardeego w zapisie EKG oraz dużym prawdopodobieństwem całkowitej okluzji tętnicy dozawałowej wyodrębnić tych, u których szybko wdrożone leczenie reperfuzyjne doprowadziło albo do całkowitego uniknięcia martwicy mięśnia sercowego albo do jej minimalizacji [167, 168]. Z uwagi na bardzo dobre rokowanie odległe chorych Verheugt F. i wsp. zaproponowali, by niedokonany zawał serca przyjąć jako jedno z kryteriów skuteczności leczenia reperfuzyjnego [95]. Niedokonany zawał serca, nie został jednak ujęty w uniwersalnej definicji zawału [108] i w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia chorych z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST z roku 2008 i 2012.

W badanej przeze mnie grupie chorych z zawałem STEMI niedokonany zawał serca rozpoznałam u 29 (9,8%) badanych. Najczęściej przytaczane dane mówią o rozpoznaniu niedokonanego zawału serca w około 17% chorych leczonych fibrynolizą przedszpitalną i w około- 4,5% w grupie fibrynolizy wewnątrzszpitalnej [94]. Lamfers i wsp. niedokonany zawał serca rozpoznawali nawet u około 75% pacjentów, u których czas od początku objawów zawału do terapii trombolitycznej nie przekraczał 1 godziny (złota godzina). Uważali oni również, że odsetek występowania niedokonanego zawału serca może być lepszym miernikiem skutecznej trombolizy niż śmiertelność [169].

W badaniach dotyczących leczenia zawału STEMI pierwotną angioplastyką wieńcową rozpoznawano niedokonany zawał serca od 11% do 17%. Należy zauważyć, że u tych chorych czas do reperfuzji (związany z transportem do pracowni hemodynamiki) był dłuższy niż przy leczeniu fibrynolitycznym [96-97].

W wielu pracach dotyczących niedokonanego zawału serca podkreślano znaczenie zachowanego przepływu w tętnicy dozawałowej przed pierwotną angioplastyką [96, 97, 170]. Przepływ TIMI ≥ 2 przed pPCI obserwowano w 76%- 88% [96, 97] i uznano go za ważny angiograficzny czynnik predykcyjny niedokonanego zawału. W moim badaniu drożność tętnicy dozawałowej (TIMI ≥ 2) stwierdzono w 86,2% chorych z niedokonanym zawałem serca.

W pierwotnej definicji niedokonanego zawału serca, w czasach, gdy nie stosowano jeszcze oznaczenia stężenia troponiny sercowej, jako kryterium rozpoznania przyjęto podwyższenie wartości stężenia CKMB nie wyższe jednak od dwukrotności wartości prawidłowej, co umożliwiło odróżnienie niedokonanego zawału serca od niestabilnej dławicy piersiowej. Mimo upływu ponad 20 lat od wprowadzenia pojęcia niedokonanego zawału serca oraz nowych markerów oceny martwicy mięśnia sercowego w piśmiennictwie nadal

najczęściej stosowana jest pierwotna definicja oparta na pomiarze CKMB. Wiąże się to z brakiem jednoznacznej wykładni uwzględniającej aktualnie stosowane metody oceny rozległości martwicy mięśnia sercowego. Choć obecnie, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, podstawą rozpoznania martwicy jest stwierdzenie podwyższonego poziomu troponiny sercowej, w piśmiennictwie trwa dyskusja, jaki poziom wzrostu ich stężenia w surowicy krwi przyjąć jako punkt odcięcia dla rozpoznania niedokonanego zawału serca. Według Vasile i wsp. każda zwyżka stężenia troponin sercowych wyklucza rozpoznanie niedokonanego zawału serca [171], z kolei Hassan i wsp. proponują, by jako punkt odcięcia dla troponiny T w zawale niedokonanym przyjąć wartość $\leq 1,5$ ng/mL [98]. W mojej grupie maksymalny poziom troponiny T u chorych z niedokonanym zawałem serca wynosił 1,8 ng/mL.

Istotnym zagadnieniem jest też obraz niedokonanego zawału serca oceniany przy pomocy kardiologicznego rezonansu magnetycznego. Eitel I. i wsp. w grupie 58 chorych z niedokonanym zawałem serca u 30 (56%) chorych nie wykazali jakiegokolwiek blizny pozawałowej („prawdziwy” niedokonany zawał serca), a u 24 (44%) tylko minimalną bliznę pomimo podwyższenia poziomu troponiny [97]. W badanej przeze mnie grupie 8 chorych z niedokonanym zawałem serca nie obserwowałam blizny w strefie unaczynienia tętnicy dozawałowej. Kardiologiczny rezonans magnetyczny w sposób precyzyjny i powtarzalny ocenia lokalizację, rozległość, transmuralność (stosunek wielkości martwicy do grubości ściany lewej komory) strefy zawału [172]. Ponadto wykazano, że wielkość martwicy zobrazowana metodą późnego wzmocnienia kontrastowego ściśle koreluje z wielkością martwicy ocenianą histopatologicznie [173]. Kardiologiczny rezonans magnetyczny jest zatem bardzo przydatną, nieinwazyjną metodą oceny rozległości zawału. Niestety jego powszechne stosowanie limitują wysoki koszt badania i ograniczona dostępność.

Dobre rokowanie chorych z niedokonanym zawałem serca zostało udokumentowane w literaturze. Lamfers EJ. i wsp. obserwowali istotnie niższą śmiertelność w grupie niedokonanego zawału serca w porównaniu z grupą dokonanego zawału (2,2% vs. 11,6%) w obserwacji 1- rocznej [94]. Birkemeyer R. i wsp. nie zanotowali zgonów w obserwacji wewnątrzszpitalnej w grupie chorych z niedokonanym zawałem serca, a śmiertelność w obserwacji 1- rocznej wynosiła 2,9% [96]. W badanej przeze mnie grupie chorych z niedokonanym zawałem serca śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła 0 (0%) vs. 10 (3,7%) oraz 1- roczna 0 (0%) vs. 14 (5,2%). Ze względu na małą liczbę chorych z niedokonanym zawałem nie wykazałam różnicy istotnej statystycznie między grupami.

Występowanie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych było jednak wyraźnie mniejsze w obserwacji 1- rocznej [0 (0%) vs. 50 (18,7%); $p= 0,0069$] w grupie niedokonanego zawału serca.

Ciekawym choć nie całkiem jasnym zjawiskiem było częstsze występowanie niedokonanego zawału serca w badanej przez mnie grupie u chorych z uprzednio rozpoznaną cukrzycą. Cukrzycę rozpoznawano u 10 (34,5%) chorych z grupy niedokonanego zawału serca oraz u 41 (15,3%) chorych z dokonanym zawałem serca ($p= 0,0259$). Obie grupy nie różniły się natomiast częstością występowania hiperglikemii przy przyjęciu i średnim poziomem glikemii- tab. 5.14. Cukrzyca wiąże się zaburzeniami funkcji śródbłonna, upośledzeniem mikrokrokrążenia, gorszą reperfuzją u chorych leczonych zarówno fibrynolitycznie, jak i metodą pPCI oraz większą śmiertelnością [174, 175]. Zmiany w układzie krzepnięcia jakie dokonują się u chorych na cukrzycę, w szczególności zwiększenie aktywności płytek krwi, podwyższone stężenie tromboksanu A₂, obniżone stężenie prostacykliny, zwiększone stężenia czynnika von Willebrandta, fibrynogenu i czynnika VIII, przy zmniejszonej aktywności fibrynolitycznej osocza mogą nasilać proces tworzenia się zakrzepu w tętnicy wieńcowej [175]. Pomimo niekorzystnego wpływu na kaskadę krzepnięcia, wiele badań, w tym moja praca, wykazuje nieoczekiwanie wysoki odsetek niedokonanych zawałów serca u chorych z cukrzycą [92, 96, 98]. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest znany. W wielu badaniach wykazano, że częstość zachowanego przepływu w tętnicy dozawałowej TIMI ≥ 2 przed pPCI jest podobna lub nawet większa u chorych z cukrzycą w porównaniu do chorych z prawidłową gospodarką węglowodanową [96, 97, 98, 100]. Zachowanie drożności w tętnicy dozawałowej TIMI ≥ 2 przed pPCI wpływa na wielkość zawału, co może częściowo tłumaczyć obserwowane zjawisko. Kolejnym ważnym czynnikiem mogącym tłumaczyć związek cukrzycy z niedokonanym zawałem serca jest stosowana przed zawałem serca farmakoterapia cukrzycy. Wykazano bowiem, iż metformina ma działanie kardioprotekcyjne poprzez efekt przeciwplatek i wzmacnianie właściwości fibrynolitycznych osocza [176]. W moim badaniu około 65% chorych na cukrzycę otrzymywało metforminę, co mogło mieć wpływ na spowolnienie procesu tworzenia zakrzepu i dzięki temu wzrost ilości chorych z niedokonanym zawałem serca.

7. Wnioski

- 1) Wyniki leczenia w badanej grupie chorych z zawałem serca STEMI w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie są porównywalne z wynikami pochodzącymi z rejestrów polskich i europejskich.
- 2) Czynniki prognostycznymi zgonu po zawale STEMI w obserwacji 12 miesięcznej są: wiek oraz oceniane w ostrej fazie zawału serca klasa niewydolności wg Killip-Kimballa, ciśnienie skurczowe i częstotliwość rytmu serca.
- 3) Drożność tętnicy odpowiedzialnej za zawał przed pierwotną angioplastyką wieńcową wiąże się z lepszymi wskaźnikami reperfuzji, niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną oraz rzadszym występowaniem głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych w obserwacji 12- miesięcznej.
- 4) U chorych z niedokonanym zawałem serca stwierdza się rzadsze występowanie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych w porównaniu z chorymi z dokonanym zawałem serca.
- 5) Głównymi czynnikami predykcyjnymi niedokonanego zawału serca są: przepływ wg TIMI \geq 2 i całkowita rezolucja uniesień odcinka ST przed pierwotną angioplastyką wieńcową.

8. Streszczenie

Tytuł: Ocena wyników leczenia metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej chorych z zawałem serca STEMI w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w LESZNIE w latach 2008-2010.

Ostry zawał serca typu STEMI to ważna przyczyna zachorowalności i śmiertelności współczesnych społeczeństw. Szybkie przywrócenie drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał zmniejsza niekorzystne następstwa martwicy mięśnia sercowego.

Celem pracy była ocena wyników leczenia metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej chorych z zawałem serca STEMI w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie w latach 2008- 2010, ocena znaczenia klinicznego drożności tętnicy dozawałowej przed zabiegiem pierwotnej angioplastyki wieńcowej, ocena czynników warunkujących powstanie niedokonanego zawału serca.

Material i metoda. Prospektywnym badaniem obserwacyjnym objęto 310 chorych wyłonionych z grupy 596 hospitalizowanych z ostrym zawałem serca STEMI leczonych w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie w latach 2008- 2010 metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej, u których czas trwania bólu nie przekraczał 12 godzin, którzy w fazie przedszpitalnej mieli wykonane EKG oraz otrzymali w miejscu wezwania pogotowia ratunkowego 300 mg kwasu acetylosalicylowego, 600 mg kłopidogrelu doustnie i 5 tysięcy UFH dożylnie. Oceniono występowanie czynników ryzyka choroby wieńcowej. Badano wybrane parametry laboratoryjne, w tym troponinę T i CKMB. Przenalizowano zmiany elektrokardiograficzne (suma uniesień odcinka ST) w zapisach wykonanych w chwili pierwszego kontaktu medycznego, przy przyjęciu do pracowni hemodynamiki oraz 60 min po pPCI. Zidentyfikowano tętnicę dozawałową, przepływ wg TIMI przed i po pPCI oraz morfologię pozostałych tętnic wieńcowych (choroba 1-3 naczyń). Mikrokrążenie oceniano metodą MBG. U wszystkich badanych wykonano badanie echokardiograficzne, u niektórych także rezonans magnetyczny serca. Zbadano śmiertelność i powikłania wewnątrzszpitalne oraz śmiertelność i główne niekorzystne zdarzenia sercowe po 12 miesiącach od zawału. Chorych oceniano także pod kątem drożności tętnicy dozawałowej (TIMI przed pPCI \geq 2 vs. TIMI przed pPCI \leq 1) oraz dokonanego i niedokonanego zawału serca.

Wyniki. Dane dotyczące rocznego przeżycia uzyskano dla 296 (98,7%). Wśród 296 chorych 224 (75,5%) stanowili mężczyźni (średni wiek $58,7 \pm 10,6$ lat), a 72 (24,3%) kobiety (średni wiek $64,4 \pm 11,1$ lat). Nadciśnienie tętnicze występowało u 146 (49,3%) chorych, cukrzyca u 54 (18,2%), a hipercholesterolemia u 109 (36,8%) chorych. 183 (61,8%) badanych było palaczami papierosów, 67 (22,6%) miało obciążony wywiad rodzinny, 32 (10,8%) przebyło uprzednio zawał serca, a 12 (4,05%) udar niedokrwienny mózgu; u 16 (5,4%) stwierdzono miażdżycę tętnic obwodowych. Większość badanych- 246 (83,1%) było I klasie wg Killipa- Kimballa, 41 (13,9%) w II klasie wg Killipa- Kimballa, u 3 (1,0%) chorych rozpoznano obrzęk płuc (III klasa wg Killipa- Kimballa), a u 6 (2,0%) - wstrząs kardiogeny (IV klasa wg Killipa- Kimballa). Do nagłego zatrzymania krążenia doszło u 31 (10%) badanych. Frakcja wyrzucania lewej komory oceniana echokardiograficznie wynosiła 50 (11-70)%. Przed hospitalizacją 78 (26%) chorych pobierało przewlekle kwas acetylosalicylowy, 107 (36,1%) - inhibitor konwertazy angiotensyny, 42 (14,2%) - beta- adrenolityk, a 75 (25,3%) - statynę. Niewydolność nerek obserwowano u 21 (7,1%) chorych. Zawał serca ściany przedniej i przednio-bocznej rozpoznano u 132 (44,6%) chorych, zawał ściany dolnej i dolno- bocznej natomiast u 164 (55,4%). Najczęściej stwierdzano chorobą jednonacyniową (192/64,9%), a najrzadziej miażdżycę obejmującą trzy tętnice wieńcowe (31/10,5%). Większość chorych (290/98,0%) poddano zabiegowi pierwotnej angioplastyki wieńcowej, a stenty wszczepiono u 267 (90,2%) z nich. W 107 (36,1%) przypadkach zastosowano dowieńcowy i dożylny wlew abciximabu, a u 54 (18,2%) trombektomię aspiracyjną. Kontrapulsację wewnątrzortną zastosowano u 5 chorych (1,7%). Całkowity czas niedokrwienia wynosił 198 (25-747) min, czas od początku bólu do interwencji farmakologicznej wynosił 150 (20-610) min, a czas od interwencji farmakologicznej do angioplastyki wieńcowej - 89 (20-195) min. W okresie 12- miesięcznej obserwacji stwierdzono 14 (4,7%) zgonów, z czego 10 (3,4%) miało miejsce w czasie hospitalizacji w ostrej fazie zawału. Do ponownego zawału doszło u 9 (3,0%) badanych. U 18 (6,1%) chorych wykonano powtórny pilną rewaskularyzację, a u 9 (3,0%) wystąpił udar niedokrwienny mózgu. Łącznie u 50 (16,9%) badanych obserwowano główne niekorzystne zdarzenia sercowe (MACE). Duże krwawienia wystąpiły u 4 (1,3%) chorych, małe krwawienia u 15 (5,1%) chorych. Z przeprowadzonej analizy jednoczynnikowej wynika, że czynnikami prognostycznymi zgonu w obserwacji 12 miesięcznej były: wiek > 70 lat (HR 4,2; 95%CI 1,47-11,97; p=0,0073) oraz oceniane przed pierwotną angioplastyką wieńcową: klasa niewydolności Killipa-Kimballa > 1 (HR 3,8; 95%CI 1,32-10,97; p=0,0136), ciśnienie skurczowe <100 mmHg (HR 4,7; 95%CI 1,32-16,69; p=0,0168 i częstotliwość rytmu serca > 100/ min (HR 4,26; 95%CI 1,43-12,74; p=0,0094). Z analizy wieloczynnikowej wynikało natomiast, że

czynnikiem prognostycznym zgonu w perspektywie 12- miesięcznej jest wiek > 70 lat (HR 5,23; 95%CI 1,39-19,65; p=0,0143).

Przepływ TIMI \geq 2 przed pPCI obserwowano u 97 (32,8%) chorych [TIMI 3 (52 chorych; 17,6%) i TIMI 2 (45 chorych; 15,2%)] oraz przepływ TIMI \leq 1 przed pPCI u 199 (67,2%) chorych [TIMI 0 (181 chorych; 61,1%) i TIMI 1 (18 chorych; 6,1%)]. Przepływ TIMI \geq 2 przed pPCI częściej niż przepływ TIMI \leq 1 przed pPCI wiązał się z występowaniem czynników o uznanym, korzystnym znaczeniu rokowniczym: redukcją sumy uniesień odcinka ST \geq 70% 60 min po pPCI, przywróceniem po pPCI przepływu TIMI 3 w tętnicy dozawałowej, odtworzeniem prawidłowego mikrokrążenia- MBG 3, niższymi maksymalnymi wartościami CKMB, troponiny T, wyższą frakcją wyrzucania lewej komory oraz rzadszym występowaniem głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych.

Niedokonany zawał serca rozpoznano u 29 (9,8%) chorych. Częstość głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo- naczyniowych w obserwacji 12- miesięcznej była istotnie niższa w grupie niedokonanego zawału serca niż w grupie zawału dokonanego [0 (0%) vs. 50 (18,7%); p= 0,0069] . Z przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej z zastosowaniem modelu regresji Coxa wynika, że występowanie przepływu TIMI \geq 2 przed pPCI i całkowitej rezolucji uniesień odcinka ST przed pierwotną angioplastyką wieńcową oraz cukrzyca są czynnikami predykcyjnymi niedokonanego zawału serca.

Wnioski:

1. Wyniki leczenia w badanej grupie chorych z zawałem serca STEMI w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie są porównywalne z wynikami pochodzącymi z rejestrów polskich i europejskich.
2. Czynnikiem prognostycznym zgonu po zawale STEMI w obserwacji 12 miesięcznej są: wiek oraz oceniane w ostrej fazie zawału serca klasa niewydolności wg Killipa- Kimballa, ciśnienie skurczowe i częstotliwość rytmu serca.
3. Drożność tętnicy odpowiedzialnej za zawał przed pierwotną angioplastyką wieńcową wiąże się z lepszymi wskaźnikami reperfuzji, niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną, rzadszym występowaniem głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych w obserwacji 12- miesięcznej
4. U chorych z niedokonanym zawałem serca stwierdza się rzadsze występowanie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych w porównaniu z chorymi z dokonanym zawałem serca.
5. Głównymi czynnikami predykcyjnymi niedokonanego zawału serca są przepływ TIMI \geq 2 i całkowita rezolucja uniesień odcinka ST przed pierwotną angioplastyką wieńcową.

Abstract

Title: The evaluation of treatment of STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the Department of Invasive Cardiology in Leszno between 2008- 2010.

ST elevation MI is a major cause of morbidity and mortality in modern societies. A quick restoration of patency of the infarct related artery may reduce cardiac damage and reduce the complications of myocardial necrosis.

The aim of the study was to evaluate the results of a treatment with primary angioplasty applied to patients with STEMI, to evaluate the clinical relevance of the patency of infarct-related artery before PCI and the factors that lead to aborted myocardial infarction.

Materials and methods. A prospective observational study included 310 patients hospitalized with acute STEMI, in whom the duration of pain did not exceed 12 hours, who had prehospital ECG and received 300 mg of aspirin and 600 mg of clopidogrel orally, and 5000 UFH intravenously at the emergency department. The risk factors of a coronary heart disease, including troponin T and CK-MB were investigated under laboratory conditions. Electrocardiographic changes (ST-segment elevation) were measured at the time of the first medical contact, on admission to the cath lab, and 60 min after the primary PCI. In a coronary angiography, the infarct related artery, TIMI flow before and after PCI, and the coronary artery disease (1-3 vessels) were estimated. Myocardial blood flow was assessed by MBG (Myocardial Blush Grade). All patients were performed echocardiography examinations, and some also cardiac magnetic resonance imaging. In the 12-month follow up hospital mortality, complications and other major adverse cardiac events were estimated.

Results. Among the 296 patients 224 (75,5 %) were male (mean age $58,7 \pm 10,6$ years), and 72 (24,3 %) women (mean age $64,4 \pm 11,1$ years). Hypertension was present in 146 (49,3 %), diabetes in 54 (18,2 %), and hypercholesterolemia in 109 (36,8 %) patients. 183 (61,8 %) patients were cigarette smokers, 67 (22,6 %) had a positive family history of a coronary artery disease, 32 (10,8 %) had suffered from prior myocardial infarction, 12 (4,05 %), ischemic stroke, 16 (5,4 %) peripheral arteriosclerosis. Most of the studied patients- 246 (83,1 %) were in Killip- Kimball class I. In 3 patients (1,0%) pulmonary edema, and in 6 (2,0 %) - cardiogenic shock were diagnosed. Cardiac arrest occurred in 31 (10%) patients. The left ventricular ejection fraction evaluated by echocardiography was 50 (11-70)%. Before hospitalization, 78 (26%) patients were administered aspirin, 107 (36,1 %) angiotensin converting enzyme inhibitors, 42 (14,2 %) beta- blockers, and 75 (25,3 %) statins. Renal failure was observed in 21 (7,1%) patients. Myocardial infarction of the

anterior and the anterolateral wall was diagnosed in 132 (44,6%), inferior myocardial infarction in 164 (55,4%). A single-vessel disease was found in 192 patients (64, 9%), while three vessel disease in 31 (10, 5%) of cases. Most patients (290/98,0%) underwent primary angioplasty and 267 (90,2%) had stents implanted. Abciximab was administered to 107 (36,1%) patients, while in 54 cases (18,2%) aspiration thrombectomy was performed. An intra- aortic pump was used in 5 patients (1,7%). The total ischemic time was 198 (25-747) min, the time from the onset of the pain to pharmacological intervention was 150 (20-610) min, and the time of the pharmacological intervention for coronary angioplasty was 89 (20-195) min. In the 12 - month follow-up there were 14 (4,7%) deaths, of which 10 (3,4%) occurred during hospitalization in the acute phase of myocardial infarction. The re-infarction occurred in 9 (3,0%) patients. 18 (6,1%) patients underwent repeated urgent revascularization, and 9 (3,0%) had ischemic stroke. Major adverse cardiac events (MACE) were observed in 50 (16,9%) patients. A major bleeding occurred in 4 (1,3%), and a minor bleeding in 15 (5,1%) patients. A univariate analysis using the Cox regression model showed that the predictors of death in the 12-month follow-up were: age > 70 years (HR 4,2, 95% CI 1,47-11,97, p = 0,0073), Killip– Kimball class >1 (HR 3,8 , 95% CI 1,32-10,97, p=0,0136), systolic blood pressure <100 mmHg (HR 4,7, 95% CI 1,32-16,69, p = 0,0168) and heart rate >100 / min (HR 4,26, 95% CI 1,43-12,74, p = 0,0094). However, a multivariate analysis showed that the predictor of death in the 12– month follow-up period was age >70 years (HR 5,23, 95% CI 1, 39-19,65, p = 0,0143). TIMI flow ≥ 2 prior to primary PCI was observed in 97 (32,8%) patients and TIMI ≤ 1 before primary PCI in 199 (67,2%) patients. TIMI flow ≥ 2 prior to primary PCI occurred more frequently than TIMI ≤ 1 before primary PCI was associated with more favorable prognosis: a reduction in the sum of ST- segment elevations $\geq 70\%$ 60 min after primary PCI, restoration after primary PCI TIMI 3 flow in the infarct-related artery, restoration of normal microcirculation- MBG 3, lower maximum values of CKMB and troponin T, an increased left ventricular ejection fraction and a lower incidence of major adverse cardiac events. Aborted myocardial infarction was diagnosed in 29 (9,8%) patients. The incidence of major adverse cardiovascular events during the 12- month follow- up was significantly lower in the group of aborted MI vs. non aborted [0 (0%) vs. 50 (18,7 %), p = 0,0069]. A multivariate analysis using the Cox regression model showed that the incidence of TIMI flow ≥ 2 prior to primary PCI, total resolution of ST-segment elevation before PCI, and diabetes were predictors of an aborted myocardial infarction.

Conclusions:

1. The results of the treatment of patients with STEMI in the Department of Invasive

Cardiology in Leszno are comparable to those from the Polish and European registries.

2. Predictors of death after myocardial STEMI in a 12-month follow-up are: age, class failure by Killip- Kimball, systolic blood pressure, heart rate.

3. The patency of the infarct related artery before primary percutaneous coronary intervention is associated with lower hospital mortality, better indicators of reperfusion, lower incidence of major adverse cardiac events at 12-month follow-up.

4. Patients with aborted myocardial infarction showed a lower incidence of major adverse cardiac events.

5. The main predictors of aborted myocardial infarction are: TIMI ≥ 2 flow and the total resolution of ST-segment elevations before primary angioplasty.

9. Literatura

1. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3028- 3034.
3. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-1248.
4. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart. J* 1991; 21: 1852-1853.
5. Remme WJ, Swedber K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
6. Ho K, Pinsky JL, Kannel W et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
7. Korewicki J, Rywuk S, Rysik T. Management of heart failure patients in Poland. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 215-219.
8. DeWood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980; 303: 897-890.
9. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56: 786-794.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538.
11. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*, 2010; 31: 943-957.
12. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P et al. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol*, 2007; 119: 212-219.
13. McManus DD, Gore J, Yarzebski J et al. Recent trends in the incidence, treatment and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*, 2011; 124: 40-47.

14. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 861-872.
15. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012; 125: 188-197.
16. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M et al. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiologia Polska*. 2011; 69: 1109-1118.
17. Wojtyński B, Jankowski K, Zdrojewski T i in. Regionalne różnice w określaniu przyczyny zgonu z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego w Polsce: czas na zmiany. *Kardiologia Polska* 2012; 70, 7: 695-701.
18. Rosamond W, Chambless L, Heiss G et al. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. *Circulation*, 2012; 125: 1848-1857.
19. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen 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.
20. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E et al. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006; 151: 501–507.
21. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 43–51.
22. Van de Werf F, Ross A, Armstrong W et al. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet* 2006; 367: 569–578.
23. Jernberg T, Johanson P, Held C et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc*, 2011; 305: 1677-1684.
24. Fox KA, Steg PG, Eagle KA et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *J Am Med Assoc*, 2007; 297: 1892-1900.

25. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J*, 2006; 333: 1091.
26. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR et al. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2755-2764.
27. Braunwald E. The open artery theory is alive and well-again. *N Eng J Med* 1993; 329: 1650-1652.
28. Kimmelstiel CD, Salem DN. The open-artery hypothesis: an overview. *J Thromb Thrombol* 1997; 4: 227-237.
29. Solomon A, Gersch B. The open-artery hypothesis. *Annu Rev Medicine* 1998; 49: 63-76.
30. Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity result from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
31. Stiermaier T, Desch S, Schuler G, et al. Reperfusion strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. *Minerva Med.* 2013; 104: 391-411.
32. The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Eng J Med* 1985; 312: 1073-1078.
33. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C et al. Ten year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto -1 study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2659-2665.
34. French JK, Hyde TA, Patel H et al. Survival 12 years after randomization to streptokinase: the influence of thrombolysis in myocardial infarction flow at three to four weeks. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 62-69.
35. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, Phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76: 142-154.
36. Johnson TL, Topol EJ. Early, complete infarct vessel patency: arriving at a gold standard for future clinical investigation in myocardial reperfusion. *J Thromb Thrombol* 1997; 4: 259-266.

37. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB et al. The Western Washington Randomized Trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction: a 12-month follow-up report. *N Eng J Med* 1985; 312: 1073-1078.
38. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL et al. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1-10.
39. Vogt A, von Essen R, Tebbe U et al. Impact of early reperfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four german multicentres studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1391-1395.
40. Sharkey S.W., Brunette D.D., Ruiz E. et al. An analysis of time delays preceding thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 262: 3171-3174.
41. Zeymer U., Tebbe U., Essen R. et al. for the ALKK-Study Group. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. *Am Heart J* 1999; 137: 34-38.
42. Davies M.J. Successful and unsuccessful coronary thrombolysis. *Br Heart J* 1989; 61: 381-384.
43. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 2686-2692.
44. Collier B.S.: Platelets and thrombolytic therapy. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 33-42.
45. Owen J., Grossman B., Sobel J. et al. Fibrinogen proteolysis and coagulation system activation during thrombolytic therapy. *Adv Exp Med Biol* 1990; 281: 401-408.
46. Llevadot J., Giugliano R.P., McCabe C.H. et al. Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trials). *Am J Cardiol* 2000; 85: 1409-1413.
47. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
48. Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676–1688.

49. Antoniucci D., Santoro G.M., Bolognese L. et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 31, 1234-1239.
50. Rodríguez A., Bernardi V., Fernández M. et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol* 1998; 81: 1286-1291.
51. Grines C.L., Cox D.A., Stone G.W. et al. for the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-1956.
52. Maillard L., Hamon M., Khalife K. et al. for the STENTIM-2 Investigators. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1729-1736.
53. 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.
54. 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: 957–66.
55. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C et al. Meta- analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706-2713.
56. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557–567.
57. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915–1920.
58. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1587-1597.
59. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet* 1988; 2: 349-360.

60. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Eng J Med* 1983; 309: 396-403.
61. Cairns JA, Gent M, Singer J et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Eng J Med* 1985; 313: 1369-1375.
62. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Eng J Med* 1988; 319: 1105-1111.
63. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
64. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
65. Nath F.C., Muller D.W., Ellis S.G. et al. Thrombosis of a flexible coil coronary stent: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 622-627.
66. Leon M.B., Baim D.S., Gordon P. et al. Clinical and angiographic results from the stent anticoagulation regimen study (STARS) *Circulation* 1996; 94 (suppl I): I-685.
67. Bertrand M., Legrand V., Boland J. et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine after stent implantation (FANTASTIC) trial. *Circulation* 1999; 98: 1597-1603.
68. Schoneberger A.A., Schmidt K. Antiplatelet and anticoagulant therapy after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1996; 335: 1160-1161.
69. Lesiak M., Grajek S., Pyda M. et al. Subacute stent thrombosis following coronary angioplasty: incidence and risk factors. *Kardiol Pol* 2003; 59: 408-411.
70. Bennett J.S.: Novel platelet inhibitors. *Annu Rev Med* 2001; 52: 161-184.
71. Steinhubl S.R., Lauer M.S., Mukherjee D.P. et al. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1366-1370.
72. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P. et al. for the Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting:

- the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
73. Bhatt D.L., Bertrand M.E., Berger P.B. et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
 74. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
 75. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5; 366: 1607-21.
 76. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010; 376: 1233–1243.
 77. Koul S, Smith JG, Schersten F et al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2989–2997.
 78. Dorler J, Edlinger M, Alber HF et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2954–2961.
 79. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
 80. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
 81. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2705-2713.
 82. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2205–2217.

83. en Berg JM, van't Hof AW, Dill T et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2446–2455.
84. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomized controlled trial. *Lancet*, 2009; 374: 1149–1159.
85. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218–2230.
86. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation*, 2009; 119: 1933–1940.
87. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355: 1936-1942.
88. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 45-54.
89. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 2011; 378: 693–703.
90. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218–2230.
91. Jeżewski T, Konopa B, Tarchalski J et al. Porównanie wyników klinicznych i jakości życia po leczeniu zawału serca metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej oraz lekami fibrynolitycznymi. *Medycyna Praktyczna* 2009; 119: 26- 32.
92. Taher T, Fu Y, Wagner GS et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 Trial Electrocardiographic Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 38-43.

93. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP et al. Prehospital-initiated vs. hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993; 270: 1211-6.
94. Lamfers EJ, Hooghoudt TE, Hertzberger DP et al. Abortion of acute ST segment elevation myocardial infarction after reperfusion: incidence, patients' characteristics, and prognosis. *Heart* 2003; 89: 496-501.
95. Verheugt FW, Gersh BJ, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. *Eur Heart J* 2006; 27: 901-904.
96. Birkemeyer R, Rillig A, Treusch F et al. Abortion of myocardial infarction by primary angioplasty mainly depends on preprocedural TIMI flow. *EuroIntervention*, 2011; 6: 854-859.
97. Eitel I, Desch S, Sareban M et al. Prognostic significance and magnetic resonance imaging findings in aborted myocardial infarction after primary angioplasty. *Am Heart J*. 2009; 158: 806-813.
98. Hassan AK, Jukema JW, van der Laarse A et al. Incidence, patient characteristics and predictors of aborted myocardial infarction in patients undergoing primary PCI: prospective study comparing pre- and in-hospital abciximab pretreatment. *EuroIntervention*, 2009; 4: 662-668.
99. Stone G.W., Cox D., Garcia E. et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001; 104: 636-641.
100. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, et al. Importance of a patent infarct-related artery for hospital and late survival after direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Aug; 28: 319-325.
101. Gibson C.M. A union in reperfusion: the concept of facilitated percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1497-1499.
102. Herrmann H.C., Moliterno D.J., Ohman E.M. et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1489-1496.
103. de Lemos J.A., Antman E.M., Gibson C.M. et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-243.

104. Gibson C.M., de Lemos J.A., Murphy S.A. et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001; 103: 2550-2554.
105. Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. 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.
106. 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.
107. Mcfarlane PW. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol* 2001; 34: S35–S41.
108. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020–2035.
109. Bayes de Luna A, Wagner G, Birnbaum Y et al. A new terminology for the left ventricular walls and for the location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging. A statement for healthcare professionals from a Committee appointed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography. *Circulation*. 2006; 114: 1755–1760.
110. Schröder R, Wegscheider K, Schröder K et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1657-1664.
111. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97: 2302-2306.
112. Jaffe A. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1763–1764.
113. Apple F, Jesse R, Newby L et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 115: e352–e355.
114. Morrow D, Cannon C, Jesse R et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization

- of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 115: e356–e375.
115. Ohlmann P, Monassier J, Michotey M et al. Troponin I concentrations following primary percutaneous coronary intervention predict large infarct size and left ventricular dysfunction in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2003; 168: 181-189.
 116. Ishihara M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2012; 76: 563-571.
 117. Guideline for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. ACC-www.acc.org, AHA-www.americanheart.org, ACC/AHA/ASE Practice Guidelines, 2003.
 118. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1-16.
 119. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart*, 2010; 96: 237-243.
 120. Antman E, Morrow D, McCabe C et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST- elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Study 25 (Ex-TRACT — TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217–226.
 121. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. for the CAPTIM Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-2856.
 122. Tomaszuk –Kazberuk A, Musiał WJ, Dobrzycki S, et al. Normalisation of elevated ST-segment predicts return of left ventricular systolic function and improved outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Kardiol Pol*. 2004; 60: 541-551.
 123. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B. et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Aug; 6: 814-823.

124. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006 Oct; 27: 2285-2293.
125. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, et al. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 13-18.
126. von Essen R, Schmidt W, Uebis, R et al. Myocardial infarction and thrombolysis. Electrocardiographic short term and long term results using precordial mapping. *Br Heart J.* 1985; 54: 6–10.
127. Saran RK, Been M, Furniss SS, et al. Reduction in ST-segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function. *Br Heart J.* 1990; 64: 113–117.
128. Bren GB, Wasserman AG, Ross AM. The electrocardiogram in patients undergoing thrombolysis for myocardial infarction. *Circulation.* 1987; 76: 18–24.
129. Shah A, Wagner GS, Granger CB, et al. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 666–672.
130. Timmis GC, Gangadharan V, Hauser AM, et al. Intracoronary streptokinase in clinical practice. *Am Heart J.* 1982; 104: 925–938.
131. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST-segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 384–391.
132. Doevendans PA, Gorgels AP, van der Zee R, et al. Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 1206–1210.
133. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 299–304.
134. Santoro GM, Antonucci D, Valenti R, et al. Rapid reduction of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 685–689.
135. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: real-time

- grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation*. 2002; 106: 313–318.
136. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: The controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1215-1223.
 137. Wegscheider K, Neuhaus KL, Dissmann R, et al. Prognostic significance of ST segment change in acute myocardial infarct. *Herz*. 1999; 24: 378-388.
 138. Giuliano RP, Sabatine MS, Gibson M, et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1362-1367.
 139. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 673-682.
 140. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart*. 2003; 89: 731-737.
 141. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003; 145: 42-46.
 142. De Luca G, Suryapranata H, de Boer MJ, et al. Combination of electrocardiographic and angiographic markers of reperfusion in the prediction of infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing successful primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2007; 117: 232-237.
 143. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, et al. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 890-897.
 144. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*; 2003; 107: 2115-2119.

145. Turer AT, Mahaffey KW, Gallup D, et al. Enzyme estimates of infarct size correlate with functional and clinical outcomes in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005; 6:12.
146. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002; 87: 520-524.
147. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, et al. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2192-2194.
148. Giannitsis E, Steen H, Kurz K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 307-314.
149. Thompson PL, Fletcher EE , Katavatis V. Enzymatic indices of myocardial necrosis (influence on short- and long-term prognosis after myocardial infarction). *Circulation*. 1979; 59: 113–119.
150. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, et al. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation*. 1972; 46: 640–648.
151. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE, et al. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarct size in man. *Circulation*. 1984; 70: 824–835.
152. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. Value of serial troponin T measures for early end late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation*. 1998; 98: 1853-1859.
153. Halkin A, Stone GW, Grines CL, et al. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006: 951–961.
154. Nienhuis MB, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Prognostic importance of creatine kinase and creatine kinase-MB after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2008; 155: 673-679.
155. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000; 102: 1216-1220.
156. Lindhal B, Venge P, Wallentin C. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996; 93: 1651-1657.

157. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 22–29.
158. Chia S, Senatore F, Raffel OC, et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008; 1: 415-423.
159. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation*. 1993; 87: VI5–16.
160. Ottervanger JP, van 't Hof AW, Reiffers S, et al. Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2001; 22: 785-90.
161. Ng S, Ottervanger JP, van 't Hof AW, et al. Impact of ischemic time on post-infarction left ventricular function in ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2013 May 25; 165: 523-527.
162. Rimar D, Crystal E, Battler A, et al. Improved prognosis of patients presenting with clinical markers of spontaneous reperfusion during acute myocardial infarction. *Heart*. 2002; 88: 352-356.
163. 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 Sep 3; 317: 581-588.
164. 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 Jan 30; 1: 197-203.
165. 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 Mar 9; 320: 618-627.
166. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11; 368: 1379-1387.

167. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs. hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993; 270: 1211-1216.
168. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, et al. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet*. 2013 17; 382: 624-632.
169. Lamfers EJ, Hooghoudt TE, Uppelschoten A, et al. Effect of prehospital thrombolysis on aborting acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 928-930.
170. Heestermans T, van 't Hof AW, ten Berg JM, et al. The golden hour of prehospital reperfusion with triple antiplatelet therapy: a sub-analysis from the Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation 2 (On-TIME 2) trial early initiation of triple antiplatelet therapy. *Am Heart J*. 2010; 160: 1079-1084.
171. Vasile VC, Babuin L, Ting HH, et al. Aborted myocardial infarction: is it real in the troponin era? *Am Heart J*, 2009; 157: 636-641.
172. Thiele H, Kappl MJ, Conradi S, et al. Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18; 47: 1641-1645.
173. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999 Nov 9; 100: 1992-2002.
174. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009 Nov; 207: 181-185.
175. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, et al. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Feb; 35: 300-307.
176. Standeven KF, Ariëns RA, Whitaker P, et al. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes*. 2002 Jan; 51: 189-197.