

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ PRİMER
PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILMIŞ OLAN HASTALARDA KULLANILAN
ANTIAGREGAN İLAÇLARIN GİRİŞİM ÖNCESİ İNFARKT İLİŞKİLİ
ARTERDE REPERFÜZYONA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMRE EYNEL

NİSAN 2020

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ PRİMER
PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILMIŞ OLAN HASTALARDA KULLANILAN
ANTIAGREGAN İLAÇLARIN GİRİŞİM ÖNCESİ İNFARKT İLİŞKİLİ
ARTERDE REPERFÜZYONA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMRE EYNEL

DANIŞMAN

DR. MEHMET BÜLENT VATAN

NİSAN 2020

TEZ ONAYI

‘ St Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktöslü Primer Perkütan Girişim Yapılmış Olan Hastalarda Kullanılan Antiagregan İlaçların Girişim Öncesi İnfarkt İlişkili Arterde Reperfüzyona Etkilerinin Karşılaştırılması’ isimli tez konusu , Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 02.10.2019 tarih ve 71522473 sayılı oturumda alınan karar ile etik kurallarına uygun görüldü.

22.07.2020

Dr. Emre Eynel

BEYAN

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02.10.2019 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

22.07.2020

Dr. Emre EYNEL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam Doç. Dr. M. Bülent VATAN'a,
Asistanlık eğitimim süresince her zaman desteğini ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bana yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Harun KILIÇ'a,
Klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR'e, Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ'e, Prof. Dr. Ersan TATLI'ya, Prof. Dr. M. Akif ÇAKAR'a Doç. Dr. M. Tarık AĞAÇ'a,
Birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bana yardımcı olan Dr. Öğr. Gör. Muhammed Necati Murat AKSOY, Dr. Öğr. Gör. İbrahim KOCAYİĞİT, Öğr. Gör. Dr. Yusuf CAN, Uzm. Dr. Salih ŞAHİNKUŞ ve değerli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,
Kardiyoloji hemşirelerine ve diğer sağlık personellerine,
Bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım annem ve babama, çok sevdiğim abime ve kardeşime,
Her konuda olduğu gibi tez çalışmamda da yardımını esirgemeyen can yoldaşım, sevgili nişanlım Benan TOPATAN'a
En içten teşekkürlerimi sunarım.

22.07.2020

Dr. Emre EYNEL

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA VE SİMGELER.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ST ELEVASYONLU MI.....	3
2.1.1. PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.1.2. KLİNİK VE TANI.....	5
2.1.3. AYIRICI TANI.....	7
2.1.3.1. Akut aort diseksiyonu.....	7
2.1.3.2. Perikardit.....	7
2.1.3.3. Miyokardit.....	7
2.1.3.4. Pulmoner emboli.....	8
2.1.3.5. Özefagus hastalıkları.....	8

2.1.3.6. Akut kolesistit	8
2.1.4. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	8
2.1.4.1. Reperfüzyon tedavisine yaklaşım	8
2.1.4.2. Farmakoterapi	11
2.1.4.2.1. Antitrombosit tedavi	11
2.1.4.2.2. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri	13
2.1.4.2.3. Antikoagulan tedavi	13
2.1.4.2.4. Fibrinoliz ve farmakoinvaziv strateji	15
2.1.4.2.5. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları	18
2.1.5. STEMİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR	19
2.1.5.1 Miyokardiyal disfonksiyon	19
2.1.5.2. Kalp yetmezliği	20
2.1.5.2.1. Hipotansiyon	21
2.1.5.2.2. Düşük Kardiyak Output	21
2.1.5.2.3. Kardiyojenik Şok	21
2.1.5.3. Aritmik komplikasyonlar	22
2.1.5.3.1. Supraventriküler Aritmiler	23
2.1.5.3.2. Ventriküler Aritmiler	23
2.1.5.3.3. Sinüs bradikardisi ve AV bloklar	23
2.1.5.4. Diğer mekanik komplikasyonlar	23
2.1.5.4.1. Serbest Duvar Rüptürü	24
2.1.5.4.2. Ventriküler Septal Rüptür	24

2.1.5.4.3. Papiller kas rüptürü	24
2.1.5.5. Perikardit	24
2.1.5.5.1. Erken ve geç infarkt ilişkili perikardit	25
2.1.5.5.2. Perikardiyal efüzyon	25
2.2. REPERFÜZYONUN ANJİYOGRFİK DEĞERLENDİRMESİ	26
2.2.1. TIMI AKIM DERECELENDİRİLMESİ	26
2.2.2 TIMI FRAME COUNT	26
2.2.3 MİYOKARDİYAL TÛLLENME DERESESİ(MBG)	29
2.2.4 TIMI TROMBÛS SINIFLAMASI	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	31
3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	31
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÛ	31
3.4. ÇALIŞMANIN ETİK YÖNÛ	32
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
5.1 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	49
KAYNAKLAR	50

KISALTMA VE SİMGELER

AHA : American Heart Association

AV: Atriyovenriküler

CMR: Kardiyak Manyetik Rezonans

CTFC: Düzeltilmiş TIMI kare sayısı

CX : Sirkümfleks arter

DM : Diabetes Mellitus

ESC: European Society of Cardiology

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HIT: Heparin ilişkili Trombositopeni

IABP : İnter-Aortik Balon Pompası

IV: İnter-venöz

IVUS : İnteravasküler ultrason

JVP: Juguler Venöz Basıncı.

KABG : Koroner Arter Bypass Greft

KAH : Koroner arter hastalığı

LAD : Sol ön inen arter

LBBB: Sol Dal Bloğu

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

MACE : Major advers cardiac events

MI : Miyokard İnfarktüsü

MY: Mitral kapak yetmezliği

PCWP : Pulmoner Kapiller Kama Basıncı

PKG : Perkütan koroner girişim

RBBB: Sağ dal Bloğu

RCA : Sağ koroner arter

RV: Sağ Ventrikül

STEMI : ST-yükselmeli miyokard infarktüsü

TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

UFH : Unfraksiyone Heparin

ŞEKİLLER

Şekil 1: STEMI tanılı hastada reperfüzyon stratejisi ile ilgili hedeflenen süreler	9
Şekil 2: cTFC hesaplanırken kullanılacak ilk karenin gösterimi	27
Şekil 3: LAD için alınacak anatomik işaretler	27
Şekil 4: CX için alınacak anatomik işaretler	28
Şekil 5: RCA için alınacak anatomik işaretler	28
Şekil 6: Tedavi yöntemine göre işlem öncesi TIMI akımının karşılaştırılması	37
Şekil 7: Tedavi yöntemine göre işlem öncesi TIMI 3 akımın karşılaştırılması	38
Şekil 8: Tedavi yöntemine göre işlem öncesi MBG karşılaştırılması	39
Şekil 9: İşlem öncesi TIMI kare sayısının tedavi yöntemine göre karşılaştırılması	40
Şekil 10: Tedavi yöntemine göre işlem öncesi trombüs derecelerinin karşılaştırılması	41
Şekil 11: Tedavi yöntemine göre işlem sonrası TIMI akımlarının karşılaştırılması	42
Şekil 12: Tedavi yöntemine göre işlem sonrası MBG karşılaştırılması	43
Şekil 13: Tedavi yöntemine göre işlem sonrası TIMI kare sayısının karşılaştırılması	44

TABLÖLAR

Tablo 1: Farklı miyokard enfaktüsü tiplerinin klinik sınıflaması.....	2
Tablo 2: Primer PKG yapılan hastalarda parenteral antiplatelet ve antikoagulan dozları	15
Tablo 3: Fibrinolitik tedavi ile birlikte uygulanan antitrombositler ve antikoagulan tedavi dozları.....	17
Tablo 4: Killip Sınıflaması (Lee et al. 1995).....	21
Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri.....	34
Tablo 6: Hastaların hemogram ve biyokimya parametreleri.....	35
Tablo 7: Klinik sonuçları.....	36

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada, acil servise başvuru anında verilen P₂Y₁₂ inhibitörlerinin, sorumlu lezyondaki erken reperfüzyona, işlem öncesi TIMI akımına, TIMI frame skoruna, miyokardiyal tülleme derecesi (MBG), trombüs sınıflamasına ve klinik sonuçlarına etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.01.2018 ile 30.08.2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran STEMI hastaları geriye dönük olarak incelenip kaydedildi. Hastalar acil serviste verilmiş olan P₂Y₁₂ inhibitörüne göre klopidogrel, ticagrelor ve prasugrel olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, kapı-crosswire ve ağrı-crosswire zamanları kaydedildi. Koroner anjiyografileri görüntülemesinde işlem öncesi ve sonrası sorumlu lezyondaki TIMI skoru, TIMI frame sayısı, miyokardiyal blush grade(MBG) ve trombüs grade değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamıza 225 hasta (189 erkek,36 kadın) dahil edildi. P₂Y₁₂ inhibitörü olarak klopidogrel yüklenen 72, ticagrelor yüklenen 85 ve prasugrel yüklenen 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 55.5±8.3 yıl idi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Klopidogrel grubunda 56.2±7.1, tikagrelor grubunda 55.9±9.4, prasugrel grubunda 54.1±9; p=0.245). Gruplar yaş, cinsiyet, hipertansiyon diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi varlığı, koroner arter hastalığı varlığı, kapı-cross zamanı, ağrı-cross zamanı açısından birbirine benzerdi. İşlem öncesi TIMI 3 akımı, tikagrelor grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Klopidogrel %0, Prasugrel %0, Tikagrelor %7.06; p=0.006). Grade 5 trombüs tikagrelor grubunda, diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü (Klopidogrel %77.78, Tikagrelor %61.18, Prasugrel %77.94; p:0.017). İşlem öncesi TIMI kare sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(Klopidogrel 23[IQR, 19-29], Tikagrelor 20[IQR, 14-26], Prasugrel 24[IQR, 21-29]; p=0.116). İşlem öncesi MBG 2/3, tikagrelor grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır (Klopidogrel %6.25, Tikagrelor %18.82, Prasugrel %7.35; p=0.025).

SONUÇLAR: Çalışmamızda işlem öncesi yüklenen P₂Y₁₂ inhibitörlerinden tikagrelorun, işlem öncesi TIMI akımı, MBG ve trombüs skoru açısından diğer ilaçlara göre daha üstün olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, TIMI frame sayısı

SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: In this study, it was aimed to investigate the effect of P₂Y₁₂ inhibitors given at the time of admission to the emergency department, to early reperfusion in the culprit lesion, TIMI flow before the procedure, TIMI frame score, myocardial blushing grade (MBG), thrombus classification and clinical outcomes.

MATERIALS AND METHOD: STEMI patients who applied to our hospital between 01.01.2018 and 30.08.2019 were examined and recorded retrospectively. The patients were divided into three groups as clopidogrel, ticagrelor and prasugrel according to the P₂Y₁₂ inhibitor given in the emergency department. The demographic characteristics, laboratory parameters, door-crosswire and pain-crosswire times of the patients were recorded. Before and after the procedure, TIMI score, TIMI frame count, myocardial blush grade (MBG) and thrombus grade were evaluated in the imaging of coronary angiographies.

RESULTS: 225 patients (189 men, 36 women) were included in our study. 72 patients with clopidogrel loading, 85 with ticagrelor loading and 68 with prasugrel loading were included in the study. The mean age of the patients was 55.5 ± 8.3 years and there was no significant difference between the groups (56.2 ± 7.1 in the clopidogrel group, 55.9 ± 9.4 in the ticagrelor group, 54.1 ± 9 in the prasugrel group; $p = 0.245$). The groups were similar in terms of age, gender, hypertension, diabetes mellitus, smoking, presence of hyperlipidemia, presence of coronary artery disease, door to crosswire time, pain to crosswire time. TIMI 3 flow before the procedure was found to be higher in the ticagrelor group compared to other groups (Clopidogrel 0%, Prasugrel 0%, Tikagrelor 7.06%; $p = 0.006$). Grade 5 thrombus was significantly lower in ticagrelor group than other groups (Clopidogrel 77.78%, Tikagrelor 61.18%, Prasugrel 77.94%; $p=0.017$). There was no significant difference between the groups in terms of the TIMI frame scores before the procedure (Clopidogrel 23 [IQR, 19-29], Tikagrelor 20 [IQR, 14-26], Prasugrel 24 [IQR, 21-29]; $p = 0.116$). Before the procedure, MBG 2/3 was found to be higher in the ticagrelor group than other groups (Clopidogrel 6.25%, Ticagrelor 18.82%, Prasugrel 7.35%; $p = 0.025$).

CONCLUSION: In our study, ticagrelor, one of the P₂Y₁₂ inhibitors loaded before the procedure, was found to be superior to other drugs in terms of pre-procedure TIMI flow, MBG and thrombus grade.

Key words: ST elevation myocardial infarction, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, TIMI frame score

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı dünya genelinde ölümün en sık sebebi olup sıklığı giderek artmaktadır. Amerika verilerine göre her 40 saniyede bir hasta miyokard enfarktüsü(MI) geçirmekte olup(Heart Disease and Stroke Statistics— 2020 Update A Report From the American Heart Association) son 30 yılda MI ilişkili mortalite, reperfüzyon stratejilerindeki ilerleme ile azalma göstermektedir(Hartley et al. 2016).

ST elevasyonlu miyokart enfarktüsünde (STEMİ) erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olup bu süreçte bir gecikme, mortalite veya morbidite ile ilişkilidir. STEMİ’de en iyi ve en güncel tedavi seçeneği European Society of Cardiology (ESC) kılavuzlarında primer perkütan koroner girişim(PKG) olarak değerlendirilmekte(İbanez et al. 2017) olup hastanın göğüs ağrısı ile crosswire arası zamanının erken olması klinik önem taşımaktadır. Bu hastalarda girişim öncesinde antiagregan ve antiplatelet tedavi verilmesi önerilmektedir.

STEMİ ile başvuran hastalarda verilecek antiplatelet tedavinin , etkinlik ve güvenilirliğine göre öncelikle prasugrel veya ticagrelor, bu ilaçların verilmesinde bir engel mevcut ise klopidogrel verilmesi önerilmektedir.(İbanez et al. 2017)

Thrombolysis In Myocardial Infarction(TIMI) akım derecelendirmesi, günümüzde koroner arter akım derecelendirilmesi için kullanılmaktadır. TIMI frame sayısı ve miyokardiyal blushing grade(MBG) ölçülmesi ise doku düzeyindeki reperfüzyonu, TIMI akım derecelendirmesine göre daha iyi göstermektedir.

Reperfüzyonun en hızlı şekilde sağlanması STEMİ için elzem olup hastaların işlem öncesi sorumlu lezyondaki erken reperfüzyonun, ejeksiyon fraksiyonu(EF), mikrovasküler obstrüksiyon, infarkt alanı açısından anlamlı değişiklik yarattığı gösterilmiştir(Joost et al. 2016).

Bu çalışmada, acil servise başvuru anında verilen P2Y₁₂ inhibitörünün, sorumlu lezyondaki erken reperfüzyona ,TIMI akımına, TIMI frame skoruna, MBG’ye, trombus skoruna ve kombine klinik sonuçlara etkisinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

2.1.1 Tanım

Akut miyokard infarktüsü terimi, 4. Miyokard İnfarktüsü tanımında (Thygesen et al, 2018) bahsedildiği gibi; akut miyokardiyal iskeminin klinik kanıtı ile birlikte olan akut miyokardiyal hasara, en azından bir değeri üst referans limitinin 99. persentilinden daha yüksek olan kardiyak troponin değerlerinde bir yükseliş ve/veya düşüşün eşlik etmesi ve aşağıdakilerden en az birinin olması durumunda kullanılabilir.

- Miyokardiyal iskemi semptomları
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri
- Patolojik Q dalgası oluşumu
- Canlı miyokardın yeni oluşan kaybının veya iskemik bir etyoloji ile uyumlu olacak şekilde yeni oluşan bölgesel duvar hareket anomalisinin görüntüleme ile kanıtı
- Anjiyografi veya otopsi ile bir koroner trombusün tespit edilmesi

Tablo 1: Farklı miyokard enfaktüsü tiplerinin klinik sınıflaması

Tip 1	Koroner plak rüptürü/diseksiyonu sonrası gelişen spontan MI
Tip 2	Artmış oksijen gereksinimi veya azalmış oksijen sunumu sebebiyle gelişen MI
Tip 3	Ani Kardiyak Ölüm (İskemik semptomlar, yeni iskemik EKG değişiklikleri, koroner trombusün otopside gösterilmesi halinde)
Tip 4a	PKG ile ilişkili MI
Tip 4b	Stent trombozu ile ilişkili MI
Tip 4c	PKG ile ilişkili restenoz
Tip 5	Koroner arter bypass greft(KABG) ile ilişkili MI

İnfarktli bir miyokard alanını sulayan arterde akut aterotrombozun veya makroskobik olarak geiş çevrelenmiş bir nekroz alanının intramiyokardiyal hemoraji olsun olmasın post-mortem gösterilmesi, kardiyak troponin değerinden bağımsız olarak Tip 1 MI için kriterleri karşılar.

Akut aterotromboz ile ilişkili olmadan miyokardiyal oksijenin talep ve sunumu arasındaki dengesizliğin kanıtı, tip 2 MI için kriterleri karşılar.

Yeni geliştiği düşünülen iskemik EKG değişiklikleri ile birlikte, miyokardiyal iskemiye düşündürülen semptomları olan ve kardiyak belirteçler için kan örnekleri alınmadan veya yüksek kardiyak belirteçler saptanamadan veya MI olduğu yapılan otopside saptanan hastalarda kardiyak ölüm tip 3 MI için kriterleri karşılar.

PKG ile ilişkili MI; Tip 4a MI olarak tanımlanır.

KABG ile ilişkili MI; Tip 5 MI olarak tanımlanır.

Prosedür sonrası ≤ 48 saatte koroner prosedür ile ilişkili MI, normal basal değerlere sahip hastalarda kardiyak troponinin üst referans limitinin 99. Persentilinin Tip4a MI için >5 kat ve Tip 5 MI için >10 kat yüksek olması ile tanımlanır. Prosedür öncesi kardiyak troponin değerleri yüksek olan, prosedür öncesi kardiyak troponin değerleri stabil($\leq 20\%$ varyasyon) veya düşüşteki hastalarda; >5 ve >10 kat artış kriterlerini karşılamalı ve bazal değerinden $>20\%$ değişiklik göstermelidir. Ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılamalıdır.

-Yeni iskemik EKG değişiklikleri

-Yeni patolojik Q dalgası oluşumu

-Yeni ve iskemik etyoloji ile uyumlu şekilde olduğu düşünülen canlı miyokardiyum kaybının görüntüleme ile kanıtı

-Koroner diseksiyon, major bir epikardiyal arter veya greftin oklüzyonu, yan dalın tromboz ile oklüzyonu, kollateral akımın kesilmesi veya distal embolizasyon gibi akım kısıtlayıcı prosedürel akım kısıtlayıcı komplikasyonların anjiyografik olarak kanıtı

İzole yeni patolojik Q dalgalarının oluşumu, her iki revaskülarizasyon prosedürü için(PKG ve KABG) kardiyak troponin değerleri yüksek ve artış eğiliminde olan; ancak yükseklikleri PKG ve KABG için daha önceden tanımlanan değerlerden daha düşük olan hastalar, Tip 4a ve Tip 5 MI kriterlerini karşılar.

Diğer Tip 4 MI tipleri , stent trombozu(Tip 4b MI) ve stent restenozudur(Tip 4c MI) ve her ikisi de Tip 1 MI kriterlerini karşılamalıdır.

Prosedür ile ilişkili trombüsün postmortem gösterilmesi, Tip 4a MI kriterlerini, bir stent ile ilişkili ise Tip 4b MI kriterlerini karşılar.

2.1.1. PATOFİZYOLOJİ

Kan akımında, miyokart ihtiyacı ve sunumu arasında dengesizlik olduğunda miyokardiyal iskemi meydana gelir.

Kronik kararlı anginada, miyokartta bölgesel sabit bir kan akışı vardır ve miyokardiyal ihtiyaç kalp hızı, miyokardiyal oksijen tüketimi, duvar stresi (egzersiz, emosyonel durumlar vb.) gibi faktörlerin değişiminden etkilenir. Akut koroner sendromlarda genellikle koroner kan akımında hızlı düşüş veya kesilme neticesinde miyokardiyal iskemi oluşur. Nadir non-aterojenik akut koroner sendrom sebepleri; koroner arteriyel spazm, spontan koroner diseksiyon, tipik olarak peripartum periyotta genç kadınlarda veya Kawasaki hastalığının geç belirtisi olarak görülür veya tipik olarak ileri yaşta kadınlarda görülen , geri dönüşü stres ile indüklenebilen akut miyokardiyal disfonksiyon olabilir.

Daha nadir olarak, miyokard oksijen ihtiyacında belirgin artışa sebep olan durumlarda 'watershed' tip MI tetiklenebilir; tipik olarak perioperatif veya prosedürel MI veya yüksek outputlu durumlar olan hipertiroidi, anemi, ateş, feokromasitoma, arteriyovenöz fistül, hipertansif aciller gibi durumlarda oluşur. Nadiren akut koroner sendrom, tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalığında, epikardiyal veya mikrovasküler spazm nedeniyle miyokardiyal kan sunumunun azalmasıyla oluşabilir.

Patolojik olarak akut koroner sendromlarda, bir aterosklerotik plak fissür veya rüptür olarak destabilize olduğunda lipidden zengin çekirdeğin damar lümeninde kan akımı ile doğrudan temas haline geçmesiyle koroner vasospazm ve tromboz oluşur. Önceki stabil plağın rüptürü ile açığa çıkan, lipidden zengin, nekrotik plak çekirdeği, koroner kan akımında oldukça trombojenik bir yapıdır. Alternatif olarak, plak çekirdeği ortaya çıkmadan, aterosklerotik plağı kaplayan endotelin erozyonu oluşabilir. Nadiren, aterosklerotik plaktaki kalsifik nodül, damar lümenine erode olabilir. Plak rüptürü, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün yırtıldığı yerin yakınında makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun olduğu yoğun bir inflamasyon durumu ile ilişkilidir. Plak

rüptürüne katkıda bulunan diğer faktörler, vaso vasorumlardan plak içi kanama, matriks metalloproteinaz enzimleri salınımı ve lokal mekanik streştir. Sorumlu lezyon üzerinde plateletten zengin bir trombüs oluşur; aniden miyokarda kan akımı azalır ve iskemiye gösteren göğüs ağrısı ile EKG değişiklikleri oluşur. Bu durum uzarsa miyokardiyal nekroz gelişir ve troponin salınır. Plak erozyonu, kan akımındaki türbülans ve aterosklerotik plağı örten endotel hücrelerinin apoptoz ile kaybı neticesinde oluşur ve fibröz kapsül yırtılmaz, lipitten zengin nekrotik çekirdek açığa çıkmaz, minimal enflamatuvar bulgular vardır. Sigara içimi, özellikle premenopozal kadınlarda plak erozyonu ile güçlü ilişkilidir. (Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook 4 edition, 2015)

2.1.2. KLİNİK VE TANI

STEMİ tanısı için miyokardiyal iskemi semptomları(devam eden göğüs ağrısı) ve bulguları (EKG bulguları) en önemli verilerdir. Bilinen KAH varlığı, ağrının boyun,çene ve sol kola yayılımı önemli ipuçlarıdır. Bazı hastalar bulantı, kusma, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı, senkop atipik semptomlar ile başvurabilir. Gastrointestinal semptomlar özellikle inferior MI'da sık görülür.

Nitrogliserin sonrası ST segment elevasyonunun tamamen normale dönmesi ve semptomların ortadan kalkması durumunda koroner spazmı düşünmek gerekir. Bu tür vakalarda erken anjiyografik değerlendirme (ilk 24 saat içinde) önerilir. Tekrarlayan ST segment elevasyonu veya göğüs ağrısı olan hastalarda acil anjiyografi gereklidir.

Fizik muayene, akut MI tanısında ek katkı sağlamaz. Ancak göğüs ağrısı oluşturabilecek diğer acil patolojilerin (akut aort diseksiyonu gibi) dışlanmasında, risk sınıflaması yapmak ve gelişen kalp yetmezliğinin tanısını koymak, akut MI sonucu gelişebilecek mekanik komplikasyonlar açısından fizik muayene önemlidir.

2017 ST yükselmeli MI kılavuzuna göre(Ibanaz et al.,2017) STEMİ şüphesi olan hastalarda ilk 10 dakika içerisinde EKG çekimi önerilmektedir. Eğer EKG şüpheliyse veya MI tanısını desteklemiyorsa, EKG tekrarları alınmalı ve önceki EKG ile kıyaslanmalıdır.

EKG tanı kriterleri; LVH ve LBBB yokluğunda

1. En az iki komşu derivasyonda ≥ 1 mm ST elevasyonu olması

2. V2-V3 derivasyonlarında;

Kadınlarda $\geq 1,5$ mm ST segment elevasyonu

≥ 40 yaş erkeklerde ≥ 2 mm ST segment elevasyonu

< 40 yaş erkeklerde $\geq 2,5$ mm ST segment elevasyonu olması

3. İnferior MI hastalarında V3R ve V4R derivasyonlarının çekilmesi önerilir.(eş zamanlı sağ ventrikül infarktı açısından)

4. V1-V3 derivasyonlarında miyokardiyal iskemiye destekleyen $\geq 0,5$ mm ST segment depresyonu var ve terminal T dalgası pozitif ise V7-V8-V9 derivasyonlarında $\geq 0,5$ mm ST segment elevasyonu(≥ 40 yaş erkekler için ≥ 1 mm) varsa posterior MI tanısı konulur.

EKG'de patolojik Q dalgasının varlığı tedavi yaklaşımını değiştirmemelidir.

Devam eden miyokardiyal iskemi şüphesi bulunan sol dal bloğu(LBBB) olan hastalar, sol dal bloklarının daha önceden bilinmesinden bağımsız olarak STEMİ hastaları ile aynı şekilde yönetilmelidir. Yeni bir LBBB varlığının tek başına MI tahmininde bulunmayacağını bilmesi önemlidir.

Sağ dal bloğu(RBBB) varlığında inatçı iskemik semptomlar mevcut ise acil koroner anjiyografi ve endikasyon var ise PKG önerilir.

Ventriküler pacemaker olan hastalarda, intrinsik kalp ritmindeki EKG değişikliklerinin verilmesine olanak verecek şekilde pacemaker'ın yeniden programlanması; pacemaker bağımlı olmayan hastalarda invaziv araştırmayı geciktirmeyecek şekilde düşünülebilir.

Akut koroner oklüzyonu olan hastalarda bazen başlangıç EKG'lerinde ST elevasyonu olmayabilir. Genellikle bu hastalar semptomların başlangıcından çok kısa süre sonra başvuran hastalardır. Bu hastalarda 'hiperakut T dalgaları' görülebilir. Tekrarlayan EKG'lerde ST elevasyonu ortaya çıkabilir.

Bazen sirkumfleks arter(Cx) oklüzyonlarında, safen ven grefti oklüzyonlarında veya sol ana koroner arter(LMCA) tıkanıklıklarında ST elevasyonu izlenmeyebilir. Bu durum PKG'nin gecikmesine ve kötü klinik sonuçlara yol açabilir. Böyle durumlarda Akut gelişen MI ile ilgili şüphe varsa ekokardiyografik değerlendirme önerilir. AVR ve/veya V1'de ST elevasyonu olup, diğer en az 8 derivasyonda ≥ 1 mm ST depresyonu varsa LMCA, LMCA eşdeğeri koroner obstrüksiyon veya 3 damar hastalığı lehine değerlendirilir.

2.1.3 AYIRICI TANI

STEMI'nin ayırıcı tanısında iskeminin eşlik ettiği akut aort diseksiyonları gibi durumlar ve iskeminin eşlik etmediği ancak ST yükselmesinin bulunduğu, ayrıca göğüs ağrısının bulunup iskeminin bulunmadığı durumlar düşünülür.(Manuel of Cardiovascular Medicine 5th Edition, Griffin et al, 2018)

2.1.3.1. Akut aort diseksiyonu Keskin, yırtılır tarzda, göğüsten sırta doğru yayılan göğüs ağrısı aort diseksiyonu düşündürür. Aort diseksiyonu tanısı antiplatelet, antitrombotik ve fibrinolitik tedavi verilmeden gözönünde bulundurulmalıdır. Diseksiyonun herhangi bir koroner ostiyumun içine uzanımı akut MI'ı açıklayabilir. Transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi, proksimal çıkan aortadaki diseksiyon flebini gösterebilir. Kesin tanı kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile konur.

2.1.3.2 Perikardit Sırt üstü yatarken göğüs ağrısının artması, otururken veya öne doğru eğilince azalması; perikardit için tipik bulgudur. Klinik ve EKG açısından akut MI ile karışabilir, dikkatli olunmalıdır. PR depresyonu, sivri T dalgası ve klinik tablo ile uyumlu olmayan EKG anormallikleri perikardit tanısını destekler. Perikarditteki ST segment elevasyonu genellikle konkavdır ancak akut MI'da ST segment elevasyonu genellikle konvektir. Resiprok ST depresyonu perikarditte görülmez. Ekokardiyografide devam eden ağrı ve ST elevasyonu sırasında duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi ayırıcı tanıda faydalı olabilir.

2.1.3.3. Miyokardit Perikarditte olduğu gibi miyokarditin belirti ve bulguları akut MI ile benzer. Ekokardiyografi ayırıcı tanıda yararlı değildir çünkü her iki tanıda da duvar hareket bozukluğu izlenebilir. Ayrıntılı bir öykü ile miyokarditte daha sinsi bir başlangıç ve eşlik eden viral sendromu ortaya koyar.

2.1.3.4 Pulmoner Emboli Pulmoner ödem bulguları olmaksızın plöretik göğüs ağrısı ile beraber olan nefes darlığı pulmoner emboli düşündürür. Ekokardiyografi sağ ventrikül serbest duvar hareket bozukluğunun tanıs ve prognostik değeri açısından faydalıdır.

2.1.3.5 Özefagus Hastalıkları Gastroözofajiyal reflü hastalığı, özefagus hareket bozuklukları ve özefajiyal hiperaljezi kardiyak iskemik ağrı ile çok benzeyen tipte göğüs ağrısına sebep olabilir. Koroner hastalılar açısından inceleme öncelikle yapılmalıdır. Yemek sonrası gelişen semptomların olması, şikayetlerin antiasitler ile geçmesi ve yansıyan ağrının olmaması özefagus patolojilerini düşündürür.

2.1.3.6 Akut Kolesistit İnferior MI benzeri belirtiler ve EKG bulgularına yol açabilir ve ayrıca bir arada da görülebilir. Sağ üst kadranda hassasiyet, ateş ve artmış lökosit sayısı kolesistit tanısını destekler.

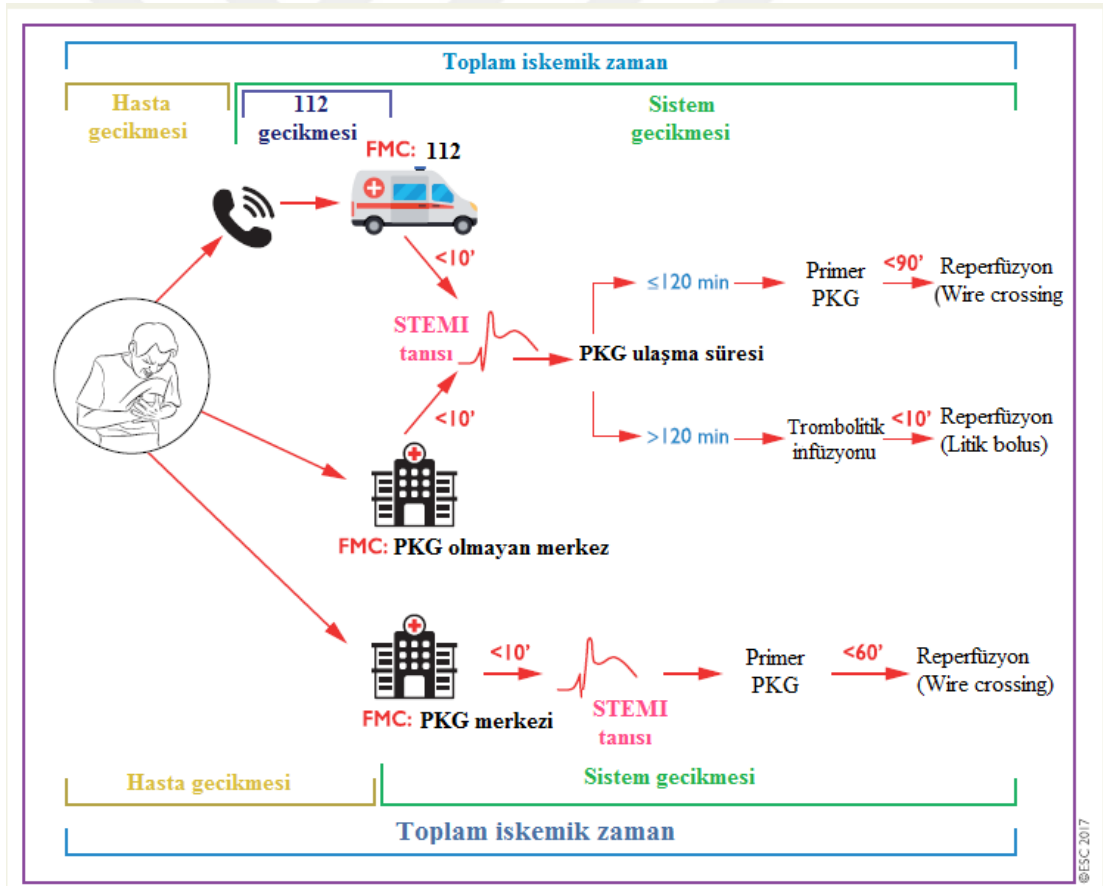
2.1.4. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

2.1.4.1 Reperfüzyon Tedavisine Yaklaşım

Tedavide ilk ve en önemli amaç, toplam iskemi süresinin kısaltılmasıdır ve infarkt ilişkili arterde reperfüzyonun sağlanması ile gerçekleşir. Erken reperfüzyon sağlanan olgularda miyokard hasarı minimal seviyede gerçekleşir. STEMI’de prognoz başlıca elektriksel komplikasyonlar ve mekanik komplikasyonlar olmak üzere iki ayrı grup komplikasyon ile ilişkilidir. Hastane dışı ölümlerin çoğunluğu ani gelişen ventriküler fibrilasyon(VF) ile ilişkilidir. Ventriküler fibrilasyona bağlı ölümlerin çoğunluğu ilk 24 saatte ve bunların yarısından fazlası ilk 1 saatte gerçekleşmektedir.(Harrison’s Cardiovascular Medicine, Loscalzo et al., 2017) Göğüs ağrısı gelişen ve STEMI şüphesi olan hastalarda , öncelikle ağrının hasta tarafından anlaşılacak acil durum ekiplerinin çağırılması ve ilk medikal temasın, defibrilasyon ve resüsitasyon yapabilecek bir ekip tarafından sağlanması gereklidir. STEMI tanısı konulan hasta, hızlı bir şekilde ileri kardiyak yaşam desteği ve defibrilasyon konusunda uzman bir merkeze yönlendirilmeli ve reperfüzyon tedavisine hızlı bir şekilde sağlanması hazırlanmalıdır.

ESC 2017 ST Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsü Kılavuzuna göre STEMI düşünülen hastaya ilk medikal temas sonrası ilk 10 dakika içerisinde EKG

çekilmelidir. EKG ile STEMI tanısı konulan hastada öncelikli olarak 120 dk içinde yapılabilirse primer PKG stratejisi tercih edilmelidir. Hedeflenen tanı-crosswire zamanı PKG merkezine başvuran hastada <60 dk , ambulans ile getirilen hastada ise <90 dakikadır. Hastanın, teşhis sonrası ilk 120 dk içinde primer PKG yapılan bir merkeze sevki sağlanamıyorsa 10 dk içerisinde trombolitik tedavinin başlanması önerilmektedir. Trombolitik tedavinin başarısı 60-90 dakika içerisinde değerlendirilmelidir ve bu esnada PKG merkezine ulaşım sağlanmalıdır. Trombolitik tedavinin başarısız olduğu(ST segment rezolüsyonunun, fibrinolitik uygulanmasının ilk 60-90 dakikası içinde %50'den az olması, hemodinamik veya elektriksel instabilite, kötüleşen iskemi veya devam eden göğüs ağrısı) hastalarda acil kurtarıcı PKG; trombolitik ile reperfüzyon sağlanan hastalarda ise 2-24 saat arasında PKG stratejisi önerilmektedir.



Şekil 1: STEMI tanılı hastada reperfüzyon stratejisi ile ilgili hedeflenen süreler (2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation)

Ağrı başlangıcının ilk 12 saati içerisinde PKG önerilmekte olup ağrı sonrası >12 saat geçen hastalarda aşağıdaki kriterlerden birinin olması durumunda PKG stratejisinin uygulanması önerilmektedir.

1. Devam eden iskeminin EKG kanıtı
2. Devam eden veya tekrarlayan ggs ağrısı ve dinamik EKG değişikliği
3. Devam eden veya tekrarlayan ggs ağrısı ve kalp yetmezliği semptom ve bulguları, şok veya malign aritmiler

Semptomların başlangıcından 48 saatten fazla geçmiş olan asemptomatik hastalarda PKG endike değildir. Semptom varlığı ve tıkalı arterin sahasında viabilite/iskeminin objektif kanıtı varlığında PKG düşünülmelidir.

Primer PKG ile tedavi edilen hastalarda MATRIX çalışmasının sonuçlarına dayanarak radyal arter girişimi, lokal komplikasyonlar ve mortalite azalması açısından önerilmektedir.(Valgimigli et al.)

Reperfüzyon stratejisi olarak; COMFORTABLE AMI(Raber et al.) ve EXAMINATION(Sabate et al.) alışmalarının sonuçlarına dayanarak çıplak metal stent(BMS) yerine yeni jenerasyon ilaç kaplı stent (DES) implantasyonu, 5 yıllık tüm sebeplere bağlı mortaliteyi ve tekrarlayan hedef damar revaskularizasyonunu azaltmak açısından önerilmektedir.

Trombüs aspirasyon stratejisi , rutin kullanımda serebral iskemik olayların artışı ile ilişkili bulunmuş olup , TASTE(Frbert et al,2010) ve TOTAL(Jolly et al. 2015) alışmalarının sonuçlarına göre rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak aynı çalışmaların sonuçlarına göre kılavuz tel veya balon ile işlem yapıldıktan sonra büyük trombüs yükü olan hastalarda trombüs aspirasyonu düşünülebilir.

Çoklu damar hastalığı olan hastalarda, infarkt ilişkili olmayan arterlere yönelik revaskularizasyonun , taburculuk öncesi yapılması önerilmektedir.(İbanez et al. 2017)

İntra-aortik balon pompasının (İABP) ön duvar STEMI'de rutin kullanımı, sonuca etki etmediğinin gösterilmesi ve kanama riskini artırması sebebiyle (Patel et al. 2011) önerilmemektedir.

2.1.4.2 Farmakoterapi

Primer PKG uygulanacak tüm hastalara aspirin ve bir P2Y₁₂ inhibitörü kombinasyonundan oluşan ikili antiagregan ve parenteral antikoagülan tedavi uygulanmalıdır.

2.1.4.2.1 Antitrombosit tedavi

Trombositler plak rüptürü ile başlayıp kısmen veya tamamen oklüzyon oluşturan trombüs formasyonu ile sonlanan akut koroner sendromların oluşumunda önemli bir role sahiptir. Tromboksan A2 bağımlı trombosit agregasyon inhibitörü olan aspirin ile ilgili birçok çalışma bulunmakla beraber en geniş çalışma ISIS-2 çalışmasıdır.(Baigent et al.1998) Bu çalışmada STEMI'nin ilk 24 saatinde uygulanan aspirinin, mortaliteyi %23 azalttığı görülmüştür. Mortalite azalması aspirinin uygulanma zamanından bağımsız olarak gerçekleşmekte, geç dönemde dahi erken dönemdekine benzer olarak mortalite azalması meydana gelmektedir. 2017 ESC STEMI kılavuzuna göre, STEMI tedavisinde hastanın geliş zamanından bağımsız olarak, aspirinin enterik kaplı olmayan formu 150-300 mg arasında bir dozda çiğnetilmeli ve 75-100 mg idame dozu ile kullanımına ömür boyu devam edilmelidir.

Aspirin dışında, ADP reseptör inhibisyonu da trombositlerin aktivasyonunu ve agregasyonunu engeller. Tienopiridinler (tiklodipin,klopidogrel,prasugrel) ve tikagrelor başlıca P2Y₁₂ ADP inhibitörleridir.

CLARİTY TIMI-28 çalışmasında, trombolitik tedavi alan 75 yaşından küçük STEMI hastalarında aspirine ilave edilen klopidogrel; ölüm,re-infarktüs, inme ve infarkt ilişkili arterin tekrar tıkanma riskini azalttığı gösterilmiştir. (Sabatime et al. 2015) Bu çalışmada sonlanım noktalarında riskin azalması, daha iyi TIMI akım derecesinin elde edilmiş olması ile açıklanmaktadır. CURRENT-OASIS 7 çalışmasında koroner stent implante edilmiş hastalarda 600 mg klopidogrel yüklemesinin, 300 mg yükleme dozuna göre rekürren olayları daha çok önlediği gösterilmiştir(Mehta et al.2010).

Ayrıca başka bir çalışmada 600 mg klopidogrel verilmesi sonrası klopidogrel in maksimum antitrombosit etkiye 2. saatte ulaştığı görülmüştür. (Pache J et al. 2001)

Prasugrel için, 60 mg yükleme dozu ve günlük 10 mg oral doz ile idame önerisi mevcuttur. Prasugrel de bi tienopiridin türevi olup kimyasal olarak klopidogrel gibi aktif metabolitinin oluşması için iki metabolizma aşamasından geçmesi gereklidir. ADP ilişkili trombosit aktivasyon inhibisyonu yapan inaktif bir ön ilaçtır ve ADP reseptör alt tipi olan P2Y₁₂'yi inhibe ederek etkisini gösterir.

Tikagrelor, siklopentiltriazolpirimidinler olarak adlandırılan ve nontienopiridin grubu yeni nesil bir P2Y₁₂ inhibitörü olup ön ilaç değildir, metabolize olmaz ve yüklemeden 30 dakika sonra terapötik etki başlar ve yaklaşık 2 saatte maksimum antitrombosit etkiye ulaşmaktadır(Gurbel et al.,2009). Tikagrelor, reseptörün allosterik modülasyonu nedeniyle P2Y₁₂ sinyalleşmesini geri dönüşümlü olarak inhibe eder(Roe et al.,2001) Emilimi hızlı olup yarı ömrü 7-12 saattir. Bu sebeple günde 2 kez kullanılmaktadır. Daha yüksek düzeyde trombosit inhibisyonu yaparak maksimum inhibisyona daha hızlı ulaşır ve trombosit agregasyonunu daha tutarlı olarak inhibe eder.(Storey et al.,2007 , Cannon et al.,2007)

STEMI ile başvuran ve PKG uygulanmış hastalarda, TRITON TIMI-38 ve PLATO çalışmalarında prasugrel ve tikagrelorun, klopidogrel e göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir (Wiviott et al. 2007 , Wallentin et al. 2009). Prasugrel'in klopidogrel e üstünlüğü, başlıca non-fatal MI ve stent trombozunu azaltması ile ilgilidir. Ancak ciddi kanama oranı prasugrel kullananlarda belirgin olarak fazla bulunmuştur. Ayrıca daha önce inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda net klinik sonuç zarar yönünde olduğu için tercih edilmesi önerilmemektedir. Ayrıca kullanımı >75 yaş ve <60 kg olan hastalarda öncelikli önerilmemektedir. Bu hastalarda ESC 2017 kılavuzunda prasugrel kullanılması tercih edilecekse azaltılmış doz (5 mg) önerilmektedir (İbanez et al, 2017).

Tikagrelor; tedavinin başlangıcında morfolojik veya fonksiyonel akciğer anormallikleriyle ilgili olmayan ve nadiren tedavinin kalıcı olarak bırakılmasında sebep olan dispneye yol açabilir.

Daha önceden hemorajik inme öyküsü olan , oral antikoagülan kullanan veya orta-ileri derecede karaciğer hastalığı bulunan hastalarda prasugrel veya tikagrelor

kullanılmamalıdır. Ayrıca tüm P2Y₁₂ inhibitörleri yüksek kanama riskli veya belirgin anemisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kangrelor, etki başlangıç ve bitişi hızlı olan potent bir intravenöz(IV) geri dönüşlü P2Y₁₂ inhibitörüdür. Oral P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri ile PKG zamanında ön tedavisi yapılmayan veya oral ajanları absorbe edemeyeceği düşünülen hastalarda tercih edilmelidir. (Bhatt et al.2009 , Harrington et al.2009 , Bhatt et al. 2013, Steg et al. 2013)

P2Y₁₂ inhibitörlerinin verilme zamanı ile ilgili net bir veri bulunmaktadır. ATLANTIC çalışması; Tikagrelorun hastanın transferi esnasında veya anjiyografiden hemen önce verilmesinin randomize kontrollü çalışması olup, bu ikisi arasında ST segment rezolüsyonu ve girişim öncesi TIMI akımı açısından anlamlı bir fark bulunamamış olup major ve minör kanama oranları çalışmanın her iki kolunda da benzer olarak izlenmiştir(Montalescot et al. 2014). 2017 ESC STEMI kılavuzu tüm bu ilaçların yükleme dozlarının primer PKG öncesi verilmesini önermektedir.

2.1.4.2.2 Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri

Glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün trombosit aktivasyonunun son ortak yolu olduğu düşünülmekte olup bu reseptörün antagonistleri olan absiksimab, eptifibatide, tirofiban gibi ajanların, akut koroner sendromlarda hastane öncesi rutin kullanımı fayda sağlamamakta olduğu, aksine kanama riskini arttırmakta olduğu gösterilmiştir.(Ellis et al.,2008 , ten Berg et al.,2010)

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin; aşırı trombüs yükü, yavaş akım veya akımın olmaması ve diğer trombotik komplikasyonlar gibi durumlarda kullanımının makul olduğu ESC 2017 STEMI kılavuzunda önerilmekle beraber bu kullanımı destekleyen randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin intrakoroner uygulanımının, IV kullanıma üstün olmadığı gösterilmiştir. (Friedland et al.,2011)

2.1.4.2.3 Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan tedavi kullanımı, STEMI'deki temel tedaviler arasında bulunmaktadır. İnfarkt ilişkili arterin açıklığının yanı sıra; derin ven trombozu, serebral emboli ve

ventriküler trombus oluşumunun engellenmesine fayda sağlamaktadır. Primer PKG yapılan hastalarda antikoagulan tedavi seçenekleri; Unfraksiyone Heparin(UFH), enoksaparin ve bivalirudin içerir. Fondaparinux kullanımı PKG yapılan hastalarda önerilmemektedir.(Yusuf et al.,2006)

UFH için başlangıç bolus dozu 70-100 IU/kg olarak önerilmektedir. Dozu ayarlamak için veya etkinliğini izlemek için aktif pıhtılaşma zamanının kullanılmasına dair sağlam bir kanıt bulunmamaktadır.

ATOLL çalışmasında (Montalescot et al., 2011) UFH ile 0.5 mg/kg iv bolus enoksaparin karşılaştırılmış olup primer sonlanım noktaları olan 30 günlük ölüm, MI, prosedür başarısızlığı ve major kanama enoksaparin ile anlamlı olarak azalmamış(%17 rölatif risk azalması, p:0.063) ancak sekonder sonlanım noktaları olan rekürren MI, acil revaskülarizasyon ihtiyacında anlamlı bir azalma görülmüştür.(Collet et al., 2013) Ayrıca UFH'a göre enoksaparin kullanımında kanamanın artmış olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır(Silvain et al., 2012). Bu çalışmaların sonucuna dayanarak enoksaparin STEMI'de düşünülmelidir.

5 adet randomize kontrollü çalışma, STEMI hastalarında bivalirudin ve UFH'ı planlanmış GPIIb/IIIa inhibitörü kullanımı ile birlikte ve GPIIb/IIIa inhibitörü kullanımı ile birlikte olmadan karşılaştırmıştır(Stone et al., 2008, Steg et al, 2013, Schulz et al. 2014 , Shadzaf et al. 2013 , Han et al. 2014, Zeyner et al. 2014). Bu çalışmaların bir kısmında majör kanama oranlarının bivalirudin grubunda düşük olduğu; iskemik olayların ise benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların meta analizinde bivalirudinin majör kanama riskinde ve mortalitede avantajı olmadığı, ancak stent trombozu riskine artış ile ilişkili olduğu görülmüştür(Capodanno et al. 2016)

MATRIX çalışmasındaki 7213 AKS hastasının yapılan analizinde bivalirudinin primer sonlanımlarda (mortalite, MI, inme) heparine göre riski azaltmamakta olduğu görüldü (Vaglimigli et al. 2015). Ayrıca bu çalışma, PKG sonrası bivalirudin infüzyonunun, PKG süresiyle sınırlı infüzyon ile karşılaştırıldığında sonuçları iyileştirmediğini göstermiştir.

Tüm bu çalışmalara dayanarak 2017 ESC kılavuzunda; özellikle yüksek kanama riski olan hastalarda bivalirudin verilmesi düşünülebilir. Heparin ilişkili trombositopeni (HIT) tanılı hastalarda bivalirudin verilmesi önerilmektedir(Kastrati et al.,2008 , Ndrepepa et al.2010).

Tablo 2 : Primer PKG yapılan hastalarda parenteral antiplatelet ve antikoagulan dozları (2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation)

Primer PKG yapılan hastalarda parenteral antiplatelet ve antikoagulan dozları	
Aspirin	150-300 mg oral yükleme dozu, oral alım mümkün değilse 75-250 mg IV sonrasında idame dozu 75-100 mg/gün
Klopidogrel	600 mg oral yükleme dozu, sonrasında idame olarak 75 mg/gün
Prasugrel	60 mg oral yükleme dozu, sonrasında 10 mg/gün idame dozu. Vücut ağırlığı <60 kg olan veya >75 yaş olan hastalarda verilecekse 5 mg /gün idame dozu önerilir.
Tikagrelor	180 mg oral yükleme dozu, sonrasında 90 mg günde iki kere idame dozu
Absiximab	0.25 mg/kg IV yükleme dozu ve 0.125 microgram/kg/dk 12 saat infüzyon (maksimum 10 mikrogram/dk)
Epifibatide	10 dakika aralıkla 180 mikrogram/kg IV çift bolus ve ardından 18 saat boyunca 2 mikrogram/kg/dk infüzyon
Tirofiban	25 mikrogram/kg bolus (3 dakikada) ve ardından 18 saat boyunca 0.15 mikrogram/kg/dk infüzyon
Parenteral Antikoagulan Tedaviler	
UFH	70-100 IU/kg IV bolus (GPIIB/IIIa inhibitörü verilmeyecekse) 50-70 IU/kg IV bolus (GPIIB/IIIa inhibitörü verilecekse)
Enoksaparin	0.5 mg/kg IV bolus
Bivalirudin	0.75 mg/kg IV bolus ve işlem sonrası 4 saate kadar 1.75 mg/kg/saat infüzyon

2.1.4.2.4 Fibrinoliz ve Farmakoinvaziv strateji

Fibrinolitik ilaçlar, primer PKG yapılmadığında önemli bir reperfüzyon stratejisi olup en büyük faydayı en yüksek risk altındaki hastalar ve semptom başlangıcından sonra 2 saat içerisinde tedavi verilen hastalar görmektedir. (White HD, 2000 , Boersma et al. 1996) STEMİ tanısından sonra 120 dk içinde primer PKG yapılmıyorsa ve kontrendikasyon yoksa fibrinolitik tedavi semptom başlangıcından 12 saat içinde önerilmektedir. Hasta ne kadar geç başvurursa(özellikle 3 saatten sonra), fibrinolitik tedavi yerin hastanın primer PKG için transferi düşünülmelidir.(Pinto et al. 2011, Armstrong et al. 2013, Bonnefoy et al. 2009)

Tercih edilen tedavi fibrinoliz ise, STEMİ'den sonraki en kısa süre içerisinde uygulamak, mümkünse hastane öncesi uygulamak önerilmektedir (Bjorklund et al. 2006, Bonnefoy et al. 2002, Morrison et al. 2000). Fibrin spesifik ajanların tercih edilmesini önerilmektedir (Werf et al. 1999, Topol et al. 1993). >75 yaş hastalarda yarı doz verilmesi düşünülebilir. (Armstrong et al. 2013).

Fibrinoliz sonrası tüm hastaların hemen primer PKG yapılan bir merkeze nakli endikedir. Akut kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok gelişmiş hastalarda başvuru süresinden bağımsız olarak primer PKG önerilmektedir (Gershlick et al. 2005, Hochman et al. 2001). Fibrinoliz başarısız olduğunda, hemodinamik veya elektriksel instabilite varlığında veya kötüleşen iskemi varlığında kurtarıcı PKG gereklidir (Armstrong et al. 2014, Ellis et al. 1994, Gerschlick et al. 2005). Başarılı fibrinoliz sonrası 2-24 saat aralığında infarkt ilişkili arterin anjiyografisi ve endike ise PKG yapılması önerilmektedir (Madan et al. 2015, Bohmer et al. 2010, Fernandes et al. 2004). İlk başarılı fibrinoliz sonrası reoklüzyon kanıtı varlığında veya tekrarlayan iskemi durumunda acil anjiyografi ve ihtiyaç duyuluyorsa PKG önerilmektedir.

Fibrinolitik tedavi ile beraber uygulanacak antitrombosit tedavi vazgeçilmez bir unsur olup aspirin temel antiagregandır (Chen et al. 2005, Sabatine et al. 2005). PKG'nin aksine fibrinoliz öncesi verilecek P2Y₁₂ inhibitörlerinden klopidogrel endike olup hastaya prasugrel veya tikagrelor verilmek isteniyorsa PKG yapılmış hastalarda fibrinolizden 48 saat sonra geçilmesi düşünülebilir. Fibrinoliz yapılan ve takiben PKG yapılan hastalarda 1 yıla kadar ikili antiplatelet tedavi verilmesi önerilir.

Fibrinolitik tedavi ile birlikte, revaskülarizasyona kadar veya hastanede kalış süresi 8 güne ulaşana kadar antikoagülasyon önerilir. Enoksaparin UFH'a tercih edilir (Antman et al. 2002, ASSENT-3 Investigators, 2001). UFH bolus dozu takiben infüzyon ile verilir. Sadece streptokinaz ile tedavi edilenlerde IV bolus fondaparinux ve takiben 24 saat sonra subkutan bir doz verilmesi önerilir (Peters et al. 2008, Yusuf et al. 2006).

Tablo 3: Fibrinolitik Tedavi ile Birlikte Uygulanan Antitrombositer ve Antikoagülan tedavi dozları(2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation)

İlaç	Başlangıç Tedavisi	Spesifik Kontrendikasyonları
Fibrinolitik Tedavi Dozları		
Streptokinaz	30-60 dk içinde 1.5 milyon ünite	Daha önce streptokinaz veya anistreplaz ile tedavi alınması
Alteplaz(tPA)	15 mg IV bolus , 0.75 mg/kg IV 30 dakika boyunca(maksimum 50 mg) sonrasında 0.5 mg/kg IV 60 dk boyunca infüzyon(maksimum 35 mg)	
Tenekteplaz (TNK-tPA)	Tek IV bolus	
	30 mg(6000 IU)	<60 kg
	35 mg(7000 IU)	60-70 kg
	40 mg(8000 IU)	70-80 kg
	45 mg(9000 IU)	80-90 kg
	50 mg (10000 IU)	>90 kg
Retep plaz (rPA)	30 dk aralıklarla 10 ünite 2 adet bolus	
Fibrinolitik tedavi ile verilecek Antiplatelet Tedavi Dozları		
Aspirin	150-300 mg yükleme ve sonrasında 75-100 mg/gün idame	
Klopidogrel	300 mg yükleme ve sonrasında 75 mg/gün idame (>75 yaş hastalarda)	
Fibrinolitik tedavi ile verilecek Antikoagülan Tedavi Dozları		
Enoksaparin	<75 yaş: 30 mg bolus, 15 k sonra 12 saatte bir 1 mg/kg SC(ilk 2 SC doz 100 mg'i geçmemelidir. >75 yaş: IV bolus yok, 12 saatte bir 0.75 mg/kg SC(ilk 2 doz 75 mg'i geçmemelidir. GFR<30 mL: Uygun SC doz 24 saatte bir yapılmalıdır.	
UFH	60 IU/kg IV bolus(maks 4000 IU) takiben 12 IU/kg infüzyon (maksimum 1000 IU/saat 24-48 saat süre ile hedef aPTT: 50-70 sn veya kontrolün 1.5-2 misli (3, 6, 12, 24 saatlerde aPTT bakılmalıdır.	
Fondaparinux	2.5 mg IV bolus, takiben günde bir defa 2.5 mg SC Hastane çıkışı veya 8 güne kadar devam edilmelidir.	

Fibrinolitik tedavi, sonrasındaki ilk günde inme,serebral hemorajiye neden olabilir. İleri yaş, düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet, önceki serebrovasküler hastalık, sistlik

ve diyastolik hipertasyon fibrinolitik tedavi verilen hastalarda intrakraniyal hemorajiye yatkınlığı arttırabilmektedir.

STREAM çalışmasında, 75 yaşın üzerindeki hastalarda tenekteplaz dozunun %50 azaltılması ile intrakraniyal hemoraji azalmıştır.(Armstrong et al. 2013)

Streptokinaz uygulaması hipotansiyon ile ilişkili olabilir, ancak ciddi allerjik reaksiyonlar nadir olarak gerçekleşir. Streptokinazın tekrar uygulanması, aktivitesini bozabilecek antikorlar ve allerjik reaksiyon riski sebebiyle önerilmemektedir.

Fibrinolitik tedavinin en korkulan komplikasyonu intrakraniyal hemoraji olup son çalışmalarda intrakraniyal hemoraji 0.9-1.0% oranında görülmüştür.(Armstrong et al 2013, Werf et al 1999, GUSTO III 1997)

2.1.4.2.5 Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar

- Geçirilmiş intrakraniyal kanama veya sebebi bilinmeyen inme öyküsü
- Santral sinir sistemi hasarı veya neoplazmları veya arteriyovenöz malformasyon
- Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme
- Aort disseksiyonu
- Aktif kanama veya kanama diyatezi (menstürasyon dışında)
- Son bir ayda gastrointestinal kanama öyküsü
- Son 24 saat içerisinde bası yapılamayacak lokalizasyonda ponksiyon (Karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon gibi)

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Son 6 ayda geçirilmiş geçici iskemik atak
- Oral antikoagulan tedavi
- Hamilelik veya postpartum ilk hafta

- Ciddi kontrolsüz hipertansiyon (Sistolik >180 mmHg ve/veya diyastolik >110 mmHg kan basıncı)
- Ciddi karaciğer hastalığı
- İnfektif Endokardit
- Aktif peptik ülser
- Travmatik veya uzamış (>10 dk) kardiyopulmoner resüsitasyon

2.1.5 STEMI SONRASI KOMPLİKASYONLAR

2.1.5.1 Miyokardiyal Disfonksiyon

Sol sistolik ventrikül disfonksiyonu en sık görülen komplikasyon olup mortalitenin güçlü bir öngördürücüsüdür.(Ng et al. 2014, Sutton et al. 2016) Sistolik disfonksiyonun sebebi miyokardiyal kayıp veya iskemik disfonksiyondur(miyokardiyal stunning). Bazı durumlarda aritmiler, kapak disfonksiyonu veya mekanik komplikasyonlar sol ventrikül fonksiyonunu kötüleştirebilmektedir. Tanı sıklıkla ekokardiyografi ile konur. Klinik olarak sessiz olabilir veya kalp yetmezliği tablosuna sebep olabilir.

Sol ventrikül anevrizması büyük transmural MI'lar sonrasında görülebilmekte olup kalp yetmezliği tablosu gelişmesine sebep olur. Rutin cerrahi anevrizmektomi yapılmasının faydası olmadığı görülmektedir(Jones et al. 2009). Ancak büyük anevrizması olan ve kontrol edilemeyen kalp yetmezliği veya ventriküler aritmileri olanlarda ablasyon tedavisi uygun değilse düşünülebilir(Di Donato et al. 2007)

Sol ventriküler trombus anterior MI hastalarında görülen bir komplikasyon olup apikal anevrizma olmadan da görülebilir(Weinsaft et al. 2016, Poss et al. 2015 , Solheim et al. 2010 , Meurin et al. 2015, Delewi et al. 2017). Mural trombus tanısı sonrasında oral antikoagülan tedavinin 6 ay boyunca, ekokardiyografi takibi yapılarak ve kanama riskine gözönüne alınarak tedavi edilmesi önerilir.

Sekonder mitral kapak yetmezliğinin(MY) en sık nedenleri, papiller kasların lateral ve apikal kısmının yer değiştirmesi olan sol ventrikül remodelingi, anüler dilatasyon, yaprakçıkların tetheringi olarak bilinmektedir(Vahanian and Lung 2015). Genellikle

daha geç dönemlerde gelişen bir komplikasyondur ancak özellikle sol ventrikülün posterolateral bölgesindeki büyük infarktlerde subakut dönemde posteromedial papiller kas disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkabilir (Abate et al. 2016). Tanıda transtorasik ekokardiyografi yeterli olup bazı hastalarda transözefagial ekokardiyografi gerekebilir(Ray et al.2010). Mitral yetmezliğin şiddeti, reperfüzyon veya diüretikleri ve arteriyel vazodilatörleri içeren agresif bir medikal tedavi ile azalabilir. Tedaviye yanıt vermeyen şiddetli MY'si olan dirençli KY veya hemodinamik instabilitesi olan hastalarda acil mitral kapak cerrahisi endikedir. Bu hastalarda; mitral kapak replasmanı, sadece medikal tedaviye kıyasla gelişmiş sağkalım ve LV fonksiyonu ile ilişkilidir(Alajaji et al. 2015) ancak toplam mortalite oranı nispeten yüksektir(Lorusso et al. 2008).

Sağ ventriküler (RV) tutulum en sık inferior MI sonrası görülmektedir. Tanısında EKG ve transtorasik ekokardiyografi kullanılmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans(CMR) ile de sağ ventrikül tutulumu gösterilebilmektedir(Masci et al. 2010) Sağ ventrikül infarktüsü olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi hipotansiyon, temiz akciğerler ve artmış juguler venöz basıncı (JVP) bulguları ile prezente olabilirler. Ayrıca ventriküler aritmiler , atriyoventiküler (AV) tam blok, mekanik komplikasyonlar, düşük kardiyak output ve şok ile de başvurabilirler (Mehta et al. 2001). RV iskemisinin yönetiminde RV dalının açıldığı erken reperfüzyon (Bowers et al. 1998, Lupi-Herrera et al. 2014), ön yükü azaltan tedavilerden kaçınılması (nitrat,diüretik), AV dissenkroni ve/veya AV bloğun düzeltilmesi ve gerekirse AV dual pacing yapılması önerilir (2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation).

2.1.5.2 Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği STEMI'de en sık görülen komplikasyonlardan olup en önemli prognostik faktörlerden biridir(Velagaleti et al. 2008 , Desta et al. 2015). Tanısı tipik semptomlar, fizik muayene ve akciğer grafisi ile konulmaktadır. Risk değerlendirilmesi Killip sınıflamasına(Lee et al. 1995) göre yapılmaktadır. En sık sebep LV sistolik disfonksiyonu olup ayrıca aritmiler, kapak disfonksiyonu ve mekanik komplikasyonlar ile de görülebilmektedir. Klinik olarak pulmoner konjesyon görülmektedir. STEMI sonrası hastada yeni gelişen klinik ve

hemodinamik değişimlerde yeni gelişen LV disfonksiyonu, MY veya mekanik komplikasyonlar düşünülerek EKO ile değerlendirilme yapılmalıdır (Lancelotti et al. 2014).

Tablo 4: Killip Sınıflaması (Lee et al. 1995)

Killip Sınıf 1	KKY bulgusu yok
Killip Sınıf 2	Alt-orta seviyede raller,S3
Killip Sınıf 3	Pulmoner Ödem
Killip Sınıf 4	Kardiyojenik Şok

2.1.5.2.1 Hipotansiyon Sistolik kan basıncının 90 mmHg altına persistan olarak düşmesi olarak tanımlanır. LV ve RV disfonksiyonu, düşük kardiyak output, ritim anormallikleri, mekanik komplikasyonlar, hipovolemi, kapak disfonksiyonu ve aşırı ilaç tedavisine bağlı hipotansiyon gelişebilir. Hipotansiyon durumu uzarsa akut böbrek yetmezliği ve diğer sistemik komplikasyonlara neden olabilir.

2.1.5.2.2 Düşük kardiyak output durumu Genellikle istirahat taşikardisi, bozulmuş mental fonksiyonlar, oligüri, soğuk ekstremiteler görülür. İzole düşük kardiyak output durumu sıklıkla ciddi RV enfarktüsünde görülmekle birlikte, LV disfonksiyonu, mitral yetmezliği veya mekanik komplikasyonlar ile birlikte de görülebilir. Erken tanıda EKO oldukça önemlidir (Lancelotti et al. 2014).

2.1.5.2.3 Kardiyojenik şok Yeterli dolum basınçlarına rağmen sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması ve hipoperfüzyon bulgularının olması veya sistolik kan basıncını 90 mmHg üzerinde tutmak için IV inotrop ve mekanik destek gereksiniminin olması olarak tanımlanır. Kardiyojenik şok genellikle başvuru öncesinde, vakaların yarısında ilk 6 saatte görülür. Vakaların %75'inde ilk 24 saat içerisinde görülmektedir(Goldberg et al. 2009). Hemodinamik olarak kardiyak indeks <2.2 , pulmoner kapiller kama basıncı(PCWP) >18 mmHg ve saatlik idrar çıkışının <20 ml olması ile karakterizedir. Kardiyojenik şok ile başvuran hastada acil PKG yapılmalı, 120 dk içinde yapılamayacaksa fibrinolitik tedavi verilip acil PKG yapılan merkeze sevkedilmelidir. Mortalite daha çok LV sistolik disfonksiyonu ve MY'nin ciddiyetine bağlıdır(Picard et al. 2003). Ayrıca serum laktat ve kreatinin seviyeleri de mortalitenin belirleyicilerindedir(Cheng et al. 2016). RV

disfonksiyonunda, özellikle biventriküler disfonksiyon varlığında mortalite yüksektir(Engstrom et al. 2010). Kardiyojenik şokun yönetiminde invaziv arteriyel monitorizasyon yoluyla hemodinamik önerilmektedir. EF ve olası mekanik komplikasyonlar açısından acil olarak EKO değerlendirilmesi yapılmalıdır(Lancelotti et al. 2014, Picard et al. 2003, Engstrom et al. 2003, Hochmann et al. 2007).

2.1.5.3 Aritmik Komplikasyonlar

Aritmiler ve ileri bozuklukları STEMI'nin erken saatlerinde yaygın olup sıklıklar görülebilmektedir. Ayrıca prognoz ile ilişkilidir(Gorenek et al. 2014). Artan farkındalığa ve hastane öncesi yönetimin gelişmesine rağmen VT, VF ve ani ölüm insidansı halen yüksektir(Gorenek et al. 2014, Piccini et al. 2011). Erken reperfüzyonun sağlanması ventriküler aritmiler ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmaktadır(Piers et al. 2011, Nalliah et al. 2014). Hayatı tehdit eden aritmi varlığında acil ve tam revaskülarizasyon endikasyonu mevcuttur(Gorenek et al. 2014, Liang et al. 2016). STEMI hastalarında rutin antiaritmik ilaç kullanımı ile ilgili kanıtlar sınırlıdır ve antiaritmik ilaçların erken mortalite üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir(Piccini et al. 2011).

2.1.5.3.1 Supraventriküler aritmiler En sık görülen supraventriküler aritmi atriyal fibrilasyon (AF) olup hastaların %21'inde görülmektedir(Schmitt et al. 2009). Önceden tanılı olabilir, yeni gelişmiş veya ilk kez saptanmış olabilir. AF mevcut olan hastalarda mortalite daha fazladır ve komplikasyon açısından risk daha yüksektir (Batra et al. 2016). AF gelişmiş hastada hemodinamik instabilite geliştirse acil elektriksel kardiyoversiyon düşünülmelidir. Ancak AF'li hastalarda başarılı kardiyoversiyon sonrası AF'nin erken nüksü sık görülmektedir. Akut ritm kontrolü tedavisinde amiodoron verilmesi önerilmektedir(Schmitt et al. 2009). Yeterli hız kontrolü beta bloker ile gerçekleştirilebilir. AF varlığı yüksek re-infarktüs, inme, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilidir. STEMI esnasında geçici ve kendi kendini sonlandıran AF gelişmiş hastalarda uzun dönem inme riski daha yüksektir(Batra et al. 2016, Siu et al. 2007)

2.1.5.3.2 Ventriküler aritmiler Ventriküler taşikardi(VT) ve fibrilasyon(VF) insidansı son dönemdeki reperfüzyon stratejileri ve beta blokerlerin erken kullanımı

sebebiyle daha düşük olup buna rağmen hastaların %6-8'inde hemodinamik olarak anlamlı ventriküler aritmi gelişmektedir(Piccini et al. 2011). Aritmi sıklıkla polimorfiktir ve VF'ye dejenere olabilen hızlı VT daha sık görülür. İskemi bu aritmileri tetiklediğinden acil olarak reperfüzyon önerilmektedir. Tekrarlayan elektriksel kardiyoversiyon veya defibrilasyon gerekebilmektedir. Yeterli kontrol sağlanamazsa IV amiodaron tavsiye edilmektedir. Amiodoron ile ilişkili bir kontrendikasyon mevcut ise lidokain verilebilir. Kontrendikasyon yoksa ek olarak beta bloker tedavi verilmelidir.(Priori et al. 2015) Koroner kan akımının yeniden oluşması ile de ventriküler aritmiler gelişebilir, bunlar reperfüzyon aritmileridir ve uzun süreli anti-aritmik tedavi ihtiyacı yoktur.

Tekrarlayan iskemi tarafından tetiklenmeyen ve erken fazın dışında oluşan (48 saatten sonra) sürekli VT veya VF, kötü prognoz ile ilişkili olup bu hasta grubu intrakardiyak defibrilatör(ICD) açısından değerlendirilmelidir.

2.1.5.3.2 Sinüs bradikardisi ve AV bloklar Sinüs bradikardisi STEMI'nin ilk saatlerinde, özellikle de inferior MI'da yaygındır. Şiddetli hipotansiyon eşlik ediyorsa ve dar QRS'li kaçış ritmi varsa atropin verilebilir. Mobitz tip 1 AV blok(Wenkebach fenomeni) genellikle inferior MI ile ilişkilidir ve nadiren olumsuz hemodinamik etkilere sebep olur. Hemodinamik instabilizasyondan bağımsız olarak tam AV blok gelişen hastalarda geçici pacing planlanmalıdır. AV dual pacing, AV tam blok ile beraber RV enfarktüsü ve hemodinamik bozulması olan hastalarda düşünülmelidir.

İnferior MI ile ilişkili AV bloklar genellikle supra-hisiandır ve spontan veya reperfüzyondan sonra düzelir ancak anterior MI ile ilişkili AV blok genellikle infra-hisiandır ve yaygın miyokardiyal nekroz nedeniyle yüksek mortalite oranına sahiptir. Yeni bir dal bloğu veya hemibloğunun gelişmesi genellikle anterior miyokard enfarktüsünü gösterir.

2.1.5.4 Diğer mekanik komplikasyonlar

2.1.5.4.1 Serbest duvar rüptürü LV serbest duvar rüptürü transmural enfarktü takiben ilk hafta içinde hastaların %1'inden azında görülmekte ve hastada ani göğüs ağrısı veya kardiyovasküler kollaps ile prezente olabilir. İleri yaş, inkomplet

reperfüzyon veya geç fibrinoliz rüptür insidansını arttırır. Hemoperikardiyum veya tamponad gelişmesi durumunda hasta şoka girip hayatını kaybedebilir. Tanı transtorasik EKO ile konur çünkü rüptür, ventriküler duvarın farklı katmanları boyunca karakteristik olarak serpijinöz olduğundan, rüptüre alanda trombüs oluşumu ve perikard tarafından kapatılması, perikardiyosentez ve hemodinamik stabilizasyon için zamana izin verebilir ve hastada hemen cerrahi planlanır(Haddadin et al. 2009). Perikardiyal yama ile ventrikül onarımı öncelikle önerilmektedir. Mortalite oranı 20-75% arasında değişmekte olup(Figueras et al. 2008) hastanın durumu ve rüptürün morfolojisi ile ilişkilidir. Uygun hastalarda kardiyak MR, cerrahiye kılavuz olması açısından düşünülebilir(Porto et al. 2015, Karamitsos et al. 2012).

2.1.5.4.2 Ventriküler septal rüptür Genellikle akut KY veya kardiyojenik şok tablosu ile birlikte olabilir. MI sonrası 24 saat ile birkaç gün arasında gelişebilir. Hızlı klinik kötüleşme ile gelebilir. Dinlemekle ciddi sistolik üfürüm duyulabilir. Anterior MI ve posterolateral MI'da sıklıkla görülür. Tanıda transtorasik ekokardiyografi, mitral yetmezlikten ayırmak ve sol-sağ şantı göstermek için önerilir(Topaz et al. 1992). Acil cerrahi tedavi gereklidir ancak cerrahinin zamanlaması için bir görüş birliği yoktur. Acil cerrahi yapıldığında mortalite oranı ve rekürren ventriküler rüptür olasılığı yüksekken, geciktirilmiş cerrahide ise rüptür yayılıp hasta ameliyatı beklerken hayatını kaybedebilir. Bu nedenle agresif akut kalp yetersizliği tedavisine yanıt alınan hastalarda geciktirilmiş cerrahi düşünülmeli, yanıt alınamayanlarda erken cerrahi düşünülmelidir. Defektin perkütan kapatılması, ileride cerrahiye alternatif olabilir(Calvert et al. 2014).

2.1.5.4.3 Papiller kas rüptürü Akut MI sonrasında 2-7. Günler arasında papiller kas rüptürü veya korda tendinea rüptürüne bağlı akut MY gelişebilir. Posteromedial papiller kasta daha sık görülür çünkü bu kas tek bir arterden beslenir. Hastalarda akut dispne, pulmoner ödem ve/veya kardiyojenik şok gelişebilir. Acil EKO tanısaldır. Acil cerrahi ise tedavi seçeneğidir.

2.1.5.4 Perikardit

STEMİ sonrasında 3 major perikardiyal komplikasyon gelişebilir; erken infarkt ilişkili perikardit, geç perikardit veya post kardiyak hasar (Dressler sendromu), perikardiyal efüzyon gelişebilir.

2.2.5.4.1 Erken ve geç infarkt ilişkili perikardit Erken post-MI perikardit, genellikle STEMI'den hemen sonra gerçekleşir ve geçicidir. Geç infarkt ilişkili perikardit (Dressler sendromu) ise genellikle STEMI'den 1-2 hafta sonra oluşur ve STEMI ve miyokard nekrozunun oluşturduğu perikardiyal doku hasarının tetiklediği immün aracılı yanıt ile oluştuğu düşünülmektedir. Erken ve geç perikarditin ikisi de primer PKG döneminde nadir görülmektedir ve genellikle büyük enfarktüs boyutu ile ilişkilidir (Imazio et al. 2009). Tanı kriterleri akut perikardit kriterlerinden farklı olmayıp;

-Plöretik göğüs ağrısı(%85-90)

-Perikardiyal sürtünme sesi(<%33)

-EKG değişikliği(<%60) (Yaygın ST elevasyonu , PR depresyonu

-Perikardiyal efüzyon tespit edilmesi(<%60) kriterlerinden 2'sinin varlığı olması tanısaldır.

2.1.5.4.2 Perikardiyal Efüzyon STEMI sonrası perikardiyal efüzyonu olan hastalar, perikardit gibi değerlendirilerek tedavi edilmelidir. Perikardiyal efüzyonun >10 mm olduğu ve/veya şüpheli tamponad içind semptomatik hale gelen hastalar ekokardiyografi ve/veya CMR ile olası bir subakut rüptür için araştırılmalıdır. Perikardiyosentez nadiren gereklidir.

2.2. REPERFÜZYONUN ANJİYOGRAFİK DEĞERLENDİRMESİ

2.2.1. TIMI AKIM DERECELENDİRMESİ

İnfarkt ilişkili arterdeki reperfüzyonun anjiyografik değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri olan TIMI akım derecelendirilmesi kullanılmakta olup azalmış TIMI akımı ile mortalite arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır(Simes et al. 1995)

TIMI akım derecelendirmesi(Simes et al. 1995)

TIMI 0: Perfüzyon yok; oklüzyon noktasından daha ileriye antegrad akım bulunmuyor.

TIMI 1: Perfüzyon olmadan sadece penetresyon olması; kontrast madde tıkalı alanın daha ilerisine geçer ama tüm distal koroner yatakta opak dolumu bulunmamaktadır.

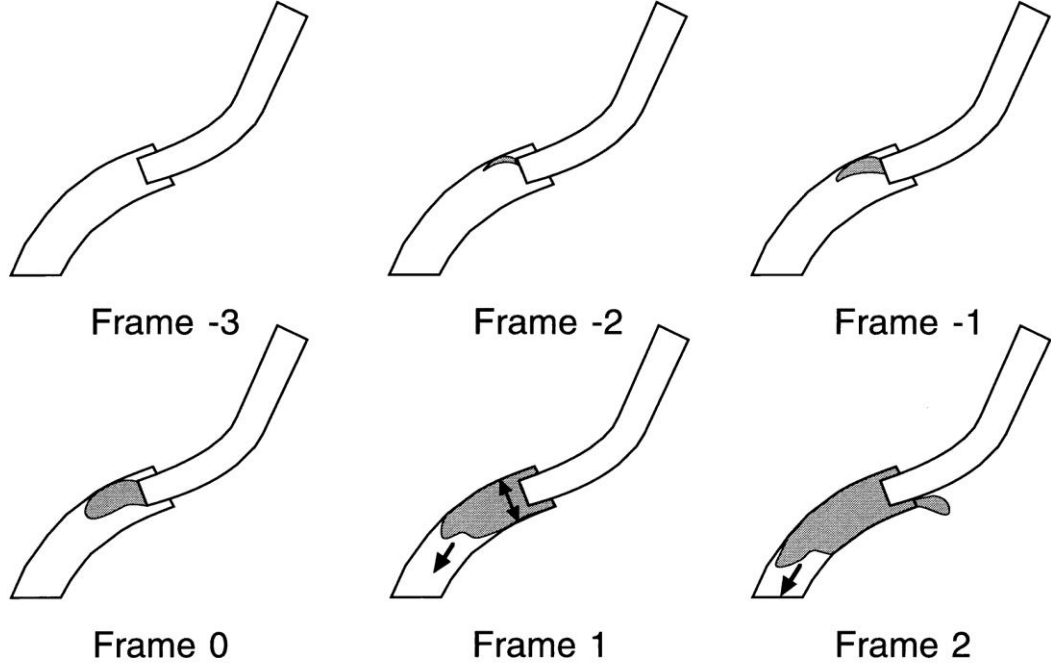
TIMI 2: Kısmi perfüzyon; Kontrast madde tıkalı alanın daha ilerisine geçer ve distal koroner yatağı opak madde ile doldurur ama tıkalı alanın distaline giriş oranı ve/veya distal yaktan temizlenme oranı infarkt ilişkili olmayan diğer damarlara göre daha yavaştır.

TIMI 3: Komplet perfüzyon; Tıkalı segmentin distaline geçen antegrad akım ve distal yaktan temizlenmesi infarkt ilişkili olmayan diğer damarlar kadar hızlıdır.

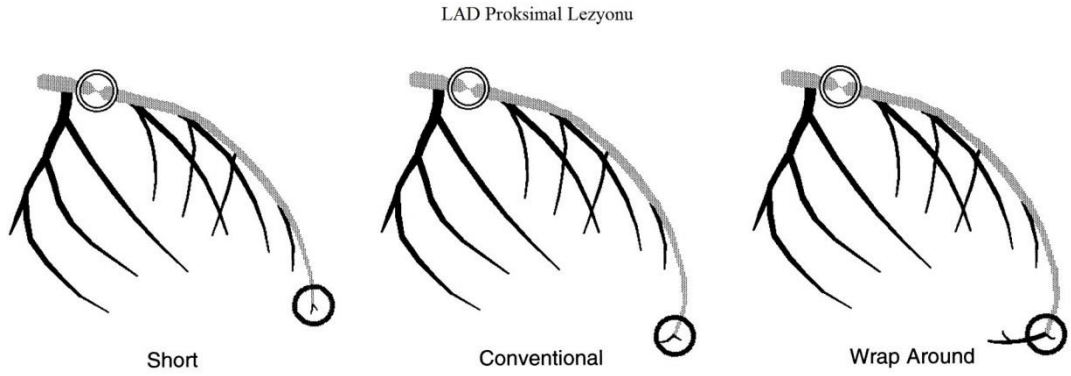
2.2.2 TIMI FRAME COUNT

TIMI akım değerlendirilmesinin gözlemciye bağlı verilebilecek farklı değerler olabilmesi, istatistiksel gücünün düşük olması ve infarkt ilişkili olmayan diğer arterlerin anormal olması durumunda yetersiz kalması sebebiyle corrected TIMI frame count(cTFC) isimli anjiyografik indeks ortaya konuldu(Gibson et al, 1996). Koroner artere verilen kontrast maddenin, koroner arter girişinde her iki duvarı boyadığı kare, ilk frame olarak alınarak LAD için distal bifurkasyon(mustache) noktası, CX için lezyonu içeren dalda en uzun kontrastın gittiği son nokta, RCA için ise posterior descending arter dalının ilk dallandığı nokta olarak kabul edilir. Sonrasında ilk frame ve son frame arasındaki frame sayısı sayılarak LAD için 1.7'ye

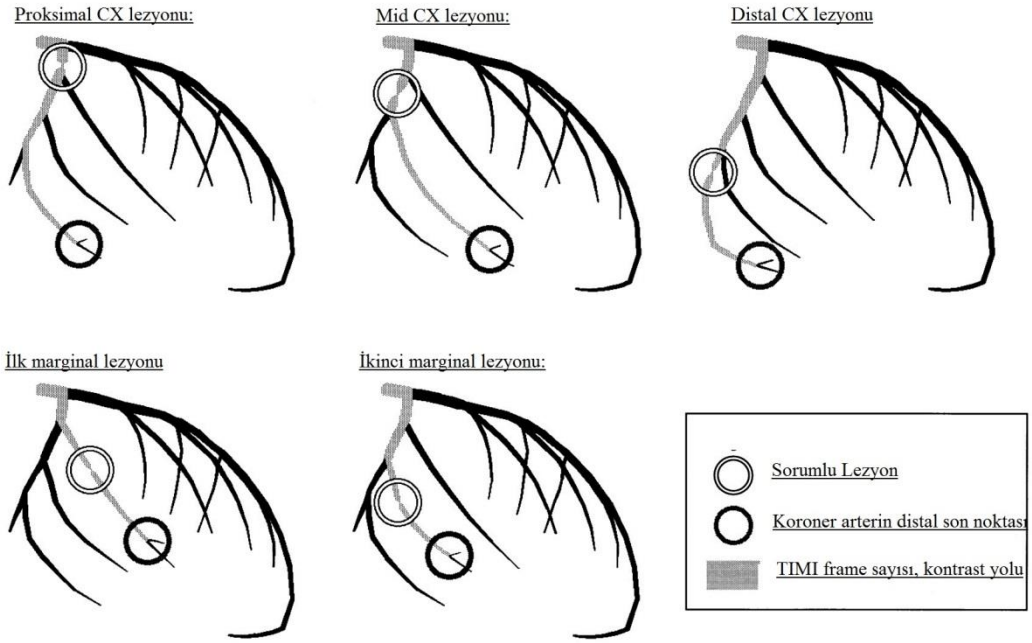
bölünmesi ile cTFC hesaplanır. LAD için bu hesaplamanın sebebi , diğer arterlere göre uzun olmasıdır.



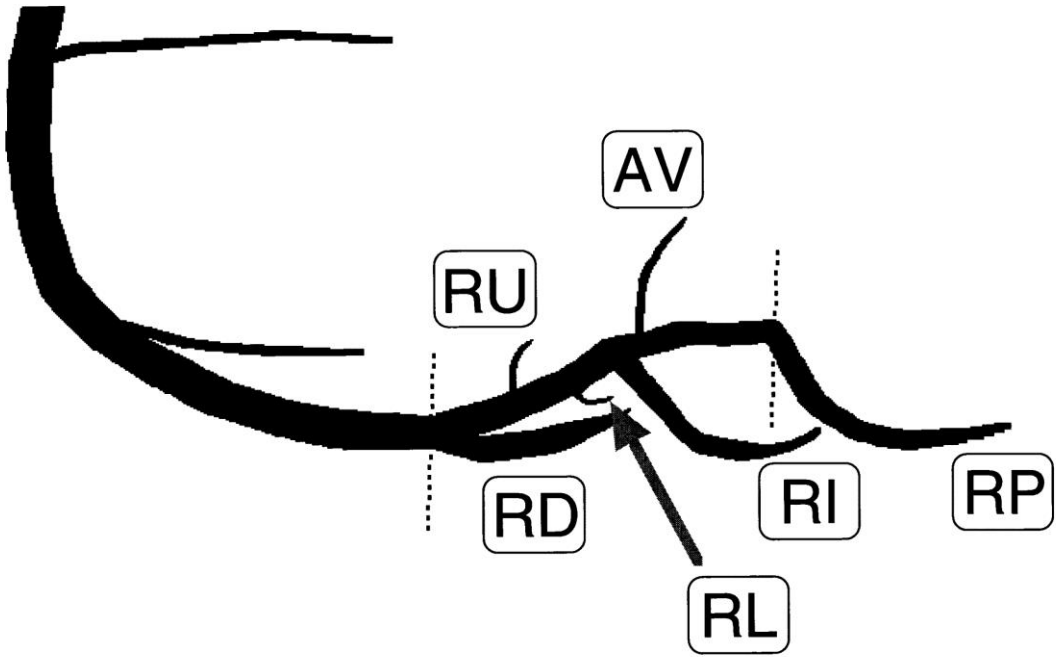
Şekil 2: cTFC hesaplanırken kullanılacak ilk karenin gösterimi(Gibson et al. 1996)



Şekil 3: LAD için kullanılan anatomik işaretler(Gibson et al. 1996). LAD'deki en uzak dal distal bifurkasyon bölgesi(mustache olarak adlandırılır). Genellikle apekte oluşur. Wrapped LAD'lerde apekse en yakın olan dal son kare olarak kullanılır.



Şekil 4: CX için alınacak anatomik işaretler(Gibson et al. 1996)



Şekil 5: RCA için alınacak anatomik işaretler(Gibson et al. 1996)

Ancak mikrovasküler akımı ve patensi için, dolayısı ile doku perfüzyonu için gerekli değerlendirme cTFC ile yapılamadığı için bunları değerlendirmek için semikantitatif metodlar geliştirilmiştir (Gibson et al,2000).

2.2.3 MİYOKARDİYAL TÜLLENME DERECESESİ (MBG)

Revaskülarizasyon tedavilerinin amaçları, koroner arterde akımı sağlamak ve enfarkt dokusunun tam bir şekilde reperfüze edilmesini sağlamaktır. Koroner oklüzyon sonrası oluşan miyokardiyal hücresel nekroz ve hasarın erken dönemlerinde mikrovasküler ağ korunmuş iken daha ileri dönemlerde bütünlüğünü kaybetmeye başlar(Iliceto et al. 1996, Kloner et al. 1974). Koroner revaskülasyon sonrasında mikrovasküler anatominin sağlam olduğu bölgelerde reperfüzyon sağlanırken büyük mikrovasküler hasar gelişmiş olan bölgelerde reperfüzyon sağlanamaz. Bu durum no-reflow fenomeni olarak tanımlanır ve daha fazla miyokart nekrozu olduğu anlamına gelir. Kötü bir bölgesel veya global kasılma fonksiyonu için öngördürücü bir faktördür(Ito et al, 1996).

Kontrast madde yeteri kadar verildiğinde ve görüntü süresi uzun alındığında miyokardiyal mikrovasküler yapının doluşu, tülleme veya boyanma görüntüsü oluşturmakta olup bu tüllemeye göre mikrovasküler doluşun görsel değerlendirilmesi yapılabilmektedir, bu da mikrovasküler disfonksiyon ve non-reflow için bir göstergedir. Bu sebeple MBG oluşturulmuş olup(Van't Hof et al. 1998) kontrast tüllemesine göre sınıflama yapılmıştır. Miyokard tülleme derecesi (MBG) mikrosirkülasyondaki maksimum kontrast yoğunluğunu ölçen bir metoddur. MBG TIMI akım ile ilişkilidir. Fakat MBG'ı ≤ 2 olan çoğu hasta normal bir TIMI akıma sahiptir (Van't Hof et al, 1998).

TIMI akım derecesi, miyokardın değil sadece epikardiyal koroner arterin akımı hakkında bilgi verir (Chesebro et al, 1987). Bu sebeple, akut MI hastalarında miyokardın reperfüzyonunu tanımlayan bir anjiyografik parametre olarak MBG tanıtılmıştır (Van't Hof et al, 1998).

Bu sınıflamaya göre;

MBG 0: Kontrast tüllemesi yok, kontrastın mikrovasküler dokuda gözüküyor.

MBG 1: Kontrast tullenmesi minimal, kontrastın mikrovasküler alana girişi ve çıkışının olmaması, sorumlu lezyon tarafından beslenen dokuda opasiteler kalması ve bu opasitelerin bir sonraki kontrast enjeksiyonunda veya 30 saniye sonra hala miyokartta görülmesi

MBG 2: Kontrast tullenmesi orta derecede, oluşan opasitelerin 3 kardiyak siklus sonrasında anca temizlenmesi

MBG 3: Kontrast tullenmesi normal bölge ile aynı

2.2.4. TIMI TROMBÜS SINIFLAMASI

Lezyon içerisindeki trombüs yoğunluğunun sınıflaması olarak düzenlenmiştir (Sianos et al. 2010). Bu sınıflamaya göre;

Grade 0: Trombüs anjiyografik olarak bulunmuyor.

Grade 1: Şüpheli trombüs, lezyon kenarlarında irregülasyon, azalmış kontrast dansitesi

Grade 2: Kesin trombüs bulunmakta, büyüklüğü lümen çapının $\leq 1/2$ 'si kadar

Grade 3: Kesin trombüs bulunmakta, büyüklüğü lümen çapının $< 1/2 - < 2$ 'si kadar

Grade 4: Kesin trombüs bulunmakta, büyüklüğü lümen çapının > 2 katı kadar

Grade 5: Total oklüzyon mevcuttur. Buna bağlı trombüs yükü değerlendirilememektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 01/01/2018 ile 30/08/2019 tarihleri arasında, akut miyokard enfarktüsü tanısı ile Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastaların tamamının dosyaları ve koroner anjiyografi görüntüleri retrospektif olarak incelenerek değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi.

3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

30-75 yaş aralığında ve göğüs ağrısının ilk 3 saatinde başvurup primer perkütan koroner girişim yapılan ve ikili antiplatelet tedavi acil serviste tanı anında verilmiş olan ST elevasyonlu MI hastaları çalışmaya dahil edildi.

3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Daha öncesinde cerrahi revaskülarizasyon öyküsü olan hastalar
- Stent trombozu olduğu görülen hastalar
- Bilinen trombofili öyküsü olan hastalar
- Bilinen aktif tedavi altında olan onkolojik hastalığı olanlar
- Kemoterapi öyküsü olanlar
- Romatizmal hastalık öyküsü olanlar (vaskülit öyküsü)
- Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar
- Hemodiyaliz alan hastalar
- Son bir hafta içerisinde oral antiagregan kullanmış olan hastalar
- Trombosit fonksiyonlarını etkileyecek hematolojik hastalık öyküsü olan hastalar (lösemi , lenfoma , polisitemia vera .. vs)
- Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar

3.3 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları incelenerek hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, sigara kullanımı, diyabete mellitus öyküsü, hiperlipidemi öyküsü, kronik böbrek yetmezliği öyküsü, koroner arter hastalığı öyküsü ve koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü kaydedildi. Acil serviste tümüne tanı anında

kılavuzlara göre 300 mg aspirin ve 60 mg prasugrel / 180 mg tikagrelor / 600 mg klopidogrel verildiği gözlemlendi. Hastalar prasugrel, tikagrelor ve klopidogrel yüklemesi yapılmasına göre üç gruba ayrıldı. Hastaların EKG'leri üzerinen MI lokalizasyonu sınıflandırıldı.

Hastaların başvuru esnasında ve koroner yoğun bakımda alınmış olup sonucu dosyada bulunan tam kan sayımı, üre, kreatinin düzeyleri ve GFR(estimated GFR), LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, HbA1c düzeyleri kaydedildi.

Hastaların başvuru anında oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi öyküsünün bulunması diyabetes mellitus tanısı olarak kabul edildi. Antihiperlipidemik ilaç kullanım öyküsü bulunan ve/veya total kolesterol seviyesinin >200 olduğu hastalar hiperlipidemi olarak tanımlandı. Antihipertansif ilaç kullanımını gerektiren kan basıncı yüksekliği olan hastalar hipertansiyon olarak tanımlandı. Koroner arter hastalığı için pozitif aile hikayesi, ailede veya 1. derece akrabalarda erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın altında görülen koroner arter hastalığıdır. Kardiyovasküler nedenlerden ölüm ise akut miyokard enfarktüsü, KKY, aritmi veya açıklanamayan ani ölüm olarak tanımlandı.

Hastaların hastane içi morbitide ve mortaliteleri, 1 aylık mortaliteleri ve 1 yıllık mortaliteleri bilgileri alındı.

Koroner anjiyografi görüntüleri izlenerek;

- Sorumlu lezyon
- Geliş TIMI akım sınıfı
- İşlem sonu TIMI akım sınıfı
- Geliş MBG
- İşlem sonu MBG
- Geliş TIMI frame sayısı
- İşlem sonu TIMI frame sayısı
- Acil servise giriş saatleri ve crosswire saatine bakılarak, kapı-crosswire zamanı hesaplandı.

3.4. ÇALIŞMANIN ETİK YÖNÜ

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 02.10.2019 tarih ve 71522473 sayılı oturumda alınan karar ile etik kurallarına uygun görüldü.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analizler SPSS versiyon 22 (SPSS Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler, dağılımlarının normalliklerine bağlı olarak, ortalama (\pm standart sapma) veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferoni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığını belirlemek için ki-kare testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için post-hoc analiz sonuçları dikkate alındı. İstatiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 225 hasta (189 erkek,36 kadın) dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 55.5 ± 8.3 yıl idi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Klopidogrel grubunda 56.2 ± 7.1 , tikagrelor grubunda 55.9 ± 9.4 , prasugrel grubunda 54.1 ± 9 ; p: 0.245). Bu hastaların 114'ü inferior MI, 79'u anterior MI, 11'i yaygın anterior MI, 9'u inferoposterior, 6'sı inferolateral, 3'ü yüksek lateral, 2'si posterior, 1'i de posterolateral MI tanısı ile takip edilmişti.

Hastaların tümüne başvuru sonrası acil koroner anjiyografi ve reperfüzyon tedavisi yapılmıştı. Culprit lezyon hastaların 89'unda LAD, 89'unda RCA, 33'ünde CX, 5'inde RCA'nın posterolateral dalı, 4'inde major OM, 2'sinde D1, 2'sinde IM, 1'inde PDA idi.

Hastaların 72'sine Klopidogrel, 85'ine Tikagrelor, 68'ine Prasugrel yüklemesi uygun dozda yapılmıştı.

Araştırmaya dahil edilen çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi varlığı, koroner arter hastalığı varlığı, kapı-cross zamanı, ağırı-cross zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca tirofiban infüzyonu ve no-reflow gelişme durumu açısından da üç grup benzer olarak tespit edildi(Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

	Klopidogrel	Ticagrelor	Prasugrel	p değeri
	N:72	N:85	N: 68	
Yaş(yıl),	56.2±7.1	55.9±9.4	54.1±.9	0.245
Cinsiyet(kadın/erkek), %	15.3/84.7	16.5/83.5	16.2/83.8	0.978
Hipertansiyon,%	45.8	36.5	29.4	0.130
Diyabetes Mellitus, %	29.2	22.4	29.4	0.522
Sigara, %	63.9	77.6	77.9	0.089
Hiperlipidemi, %	22.2	25.9	38.2	0.089
Koroner Arter Hastalığı, %	5.6	7.1	4.4	0.780
Aile Öyküsü, %	4.2	5.9	5.9	0.867

Kapı-Cross zamanı,dk	39.0(27.5-51.0)	38.0(31.0-48.0)	33.5(26.5-43.5)	0.057
Ağrı-Cross zamanı,dk	151(96.25-196.0)	138(95-208.5)	122(86,5-171)	0.156
Tirofiban inf.,%	2.8	1.2	5.9	0.245
No-Reflow,%	4.2	4.7	1.5	0.530

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Hastaların başvuru esnasında acil serviste alınmış olan kreatinin seviyesi, klopidogrel grubunda daha yüksek(p=0.002), GFR ise klopidogrel grubunda daha düşük olarak bulundu (p<0.001). WBC, ilk troponin ve CK-MB seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı(Tablo 6).

İşlem sonrası koroner yoğun bakımda alınan kanlarında gruplar arasında LDL, HDL, TG, HbA1C değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı(Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların hemogram ve biyokimya parametreleri

	Klopidogrel N:72	Ticagrelor N:85	Prasugrel N: 68	p değeri
Kreatinin, mg/dL	0.95(0.82-1.1)	0.84(0.74-0.99)	0.85(0.71-0.96)	0.002*
GFR,	88.0(66.0-98.0)	98.8(83.2-104.0)	101.5(88.3-107.0)	<0.001**
WBC, 10³/mm³	11.0(9.2-13.6)	11.1(9.6-14.1)	12.2(9.6-15.6)	0.446
LDL, mg/dL	137.1±32.6	142.8±30.8	147.0±36.5	0.150
TG, mg/dL	95.0(59.0-187.5)	87.0(56.5-166.5)	113.0(65.3-196.5)	0.254
HDL, mg/dL	42.0(36.5-48.0)	43.0(36.5-49.0)	40.0(36.0-46.0)	0.125
HbA1C, %	5.8(5.5-6.2)	5.7(5.4-6.3)	5.7(5.5-7.5)	0.109
İlk Troponin, ng/L	49.2(11.7-186.0)	34.0(8.8-154.0)	37.5(12.3-140.5)	0.286
İlk CK-MB,	22.0(16.6-28.6)	22.0(17.4-31.5)	21.1(17.5-31.9)	0.983

*: Kreatinin, Klopidogrel grubunda daha yüksektir.

**GFR Klopidogrel grubunda diğer gruplardan daha düşüktür.

***: Hemoglobin Prasugrel grubunda diğer gruplardan daha yüksektir.

Hastane içi klinik KKY gelişimi; prasugrel grubunda , klopidogrel grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak tespit edilmiş olup (p=0.042), tikagrelor grubu diğer gruplar ile benzer olarak tespit edildi.

1 ay sonra yapılan EKO'larda bakılan kontrol ejeksiyon fraksiyonları, klopidogrel grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.002).

1 yıl içerisindeki rekürren miyokard enfarktüsü; tikagrelor grubunda klopidogrel grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiş olup (p=0.041), prasugrel grubu diğer gruplar ile benzer olarak tespit edildi.

Hastane içi morbiditeler, hastane içi mortalite, 1 aylık mortalite, 1 yıllık mortalite, reenfarkt, açısından üç grup benzer olarak tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7: Klinik sonuçları

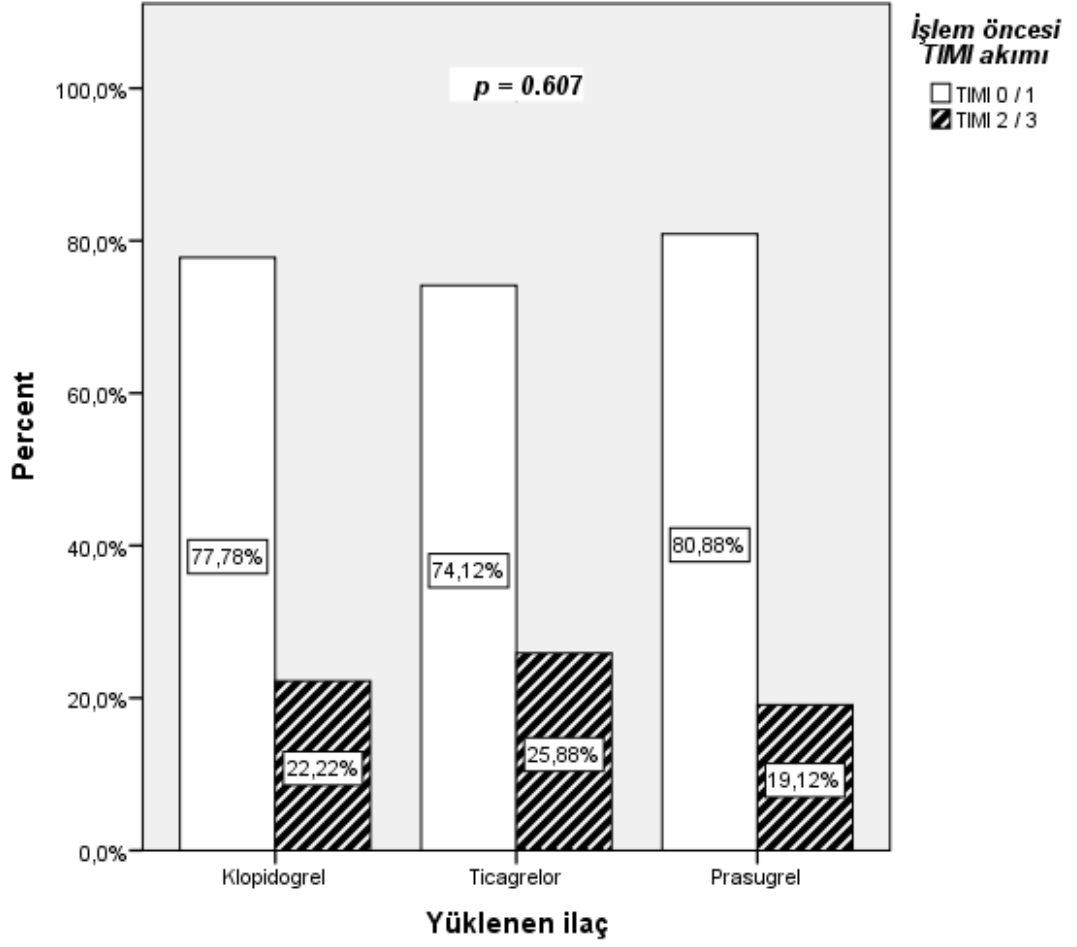
	Klopidogrel	Ticagrelor	Prasugrel	p değeri
	N:72	N:85	N: 68	
EF, %	45.0(40.0-50.0)	50.0(45.0-57.5)	50.0(40.0-55.0)	0.002*
Klinik KKY(pozitif), %	5.6	2.4	0.0	0.042**
Hastane içi morbitide(pozitif), %	4.2	1.2	4.4	0.427
Hastane içi mortalite(pozitif),%	2.8	0.0	1.5	0.317
1 aylık mortalite(pozitif),%	2.8	1.2	1.5	0.732
1 yıllık mortalite(pozitif), %	6.9	2.4	4.4	0.380
Reanfarkt(pozitif), %	1.4	1.2	5.9	0.143
Rekürren miyokard enfarktüsü(pozitif), %	5.6	0	2.9	0.041***

*: Farklılık Klopidogrel ile diğer gruplar arasındadır.

** : Farklılık Klopidogrel ile Prasugrel arasındadır.

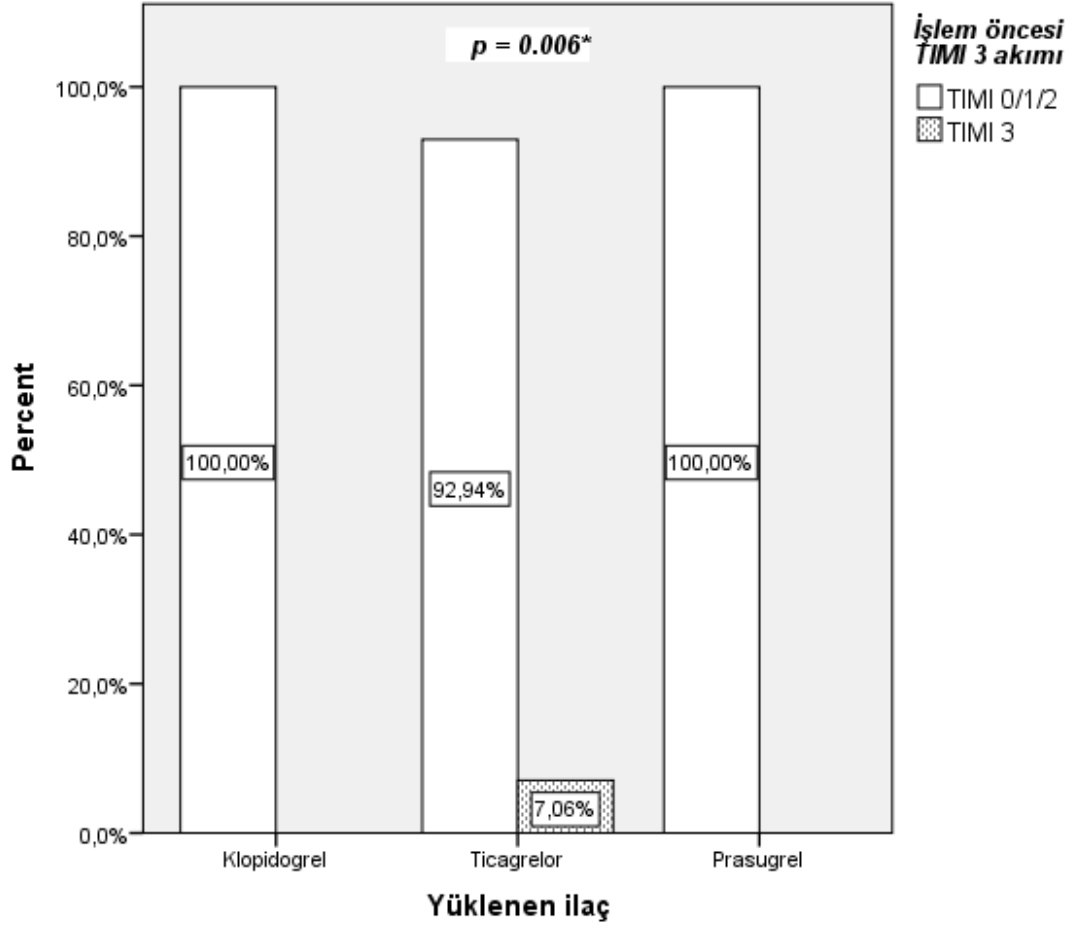
***: Farklılık Klopidogrel ile Tikagrelor arasındadır.

İşlem öncesi TIMI 0/1 ve 2/3 akım skorları arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.607$) (Şekil 6).



Şekil 6: Tedavi yöntemine göre işlem öncesi TIMI akımının karşılaştırılması

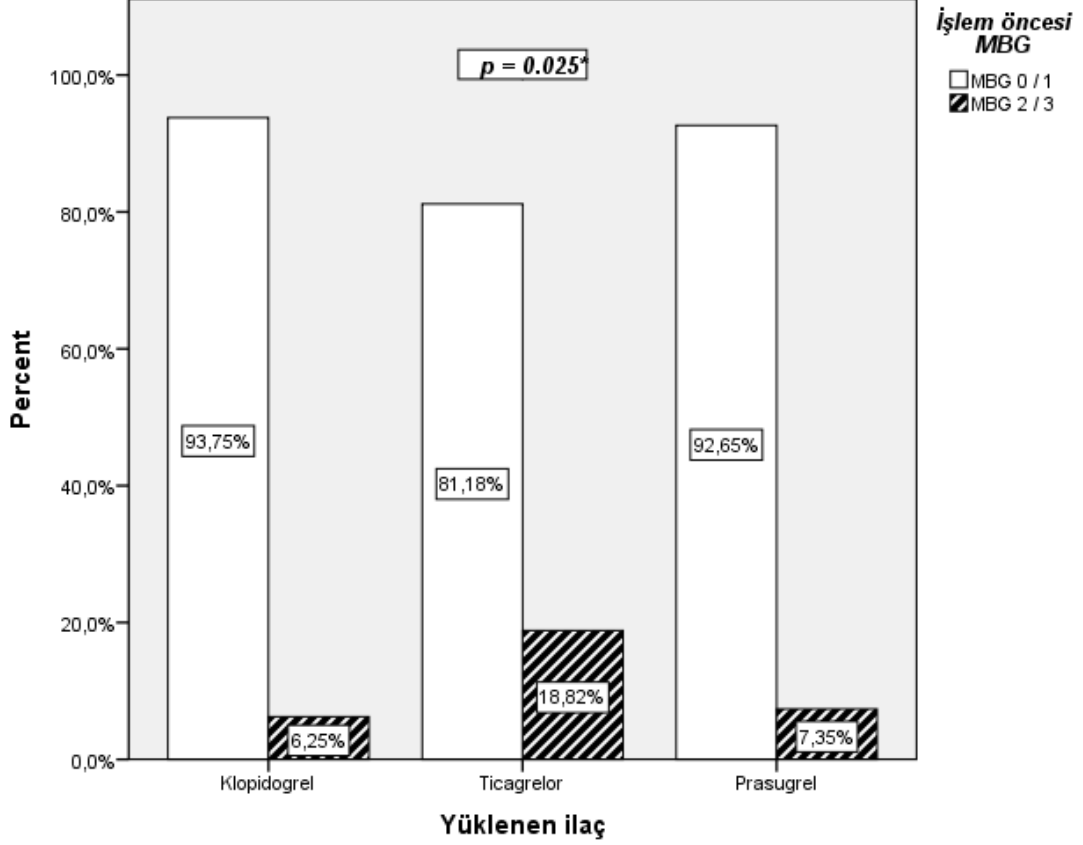
İşlem öncesi TIMI 3 akımı, tikagrelor grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (p=0.006) (Şekil 8).



*TIMI 3 akımı: Ticagrelor grubunda diğerlerinden daha yüksektir

Şekil 7: Tedavi yöntemine göre işlem öncesi TIMI 3 akımın karşılaştırılması

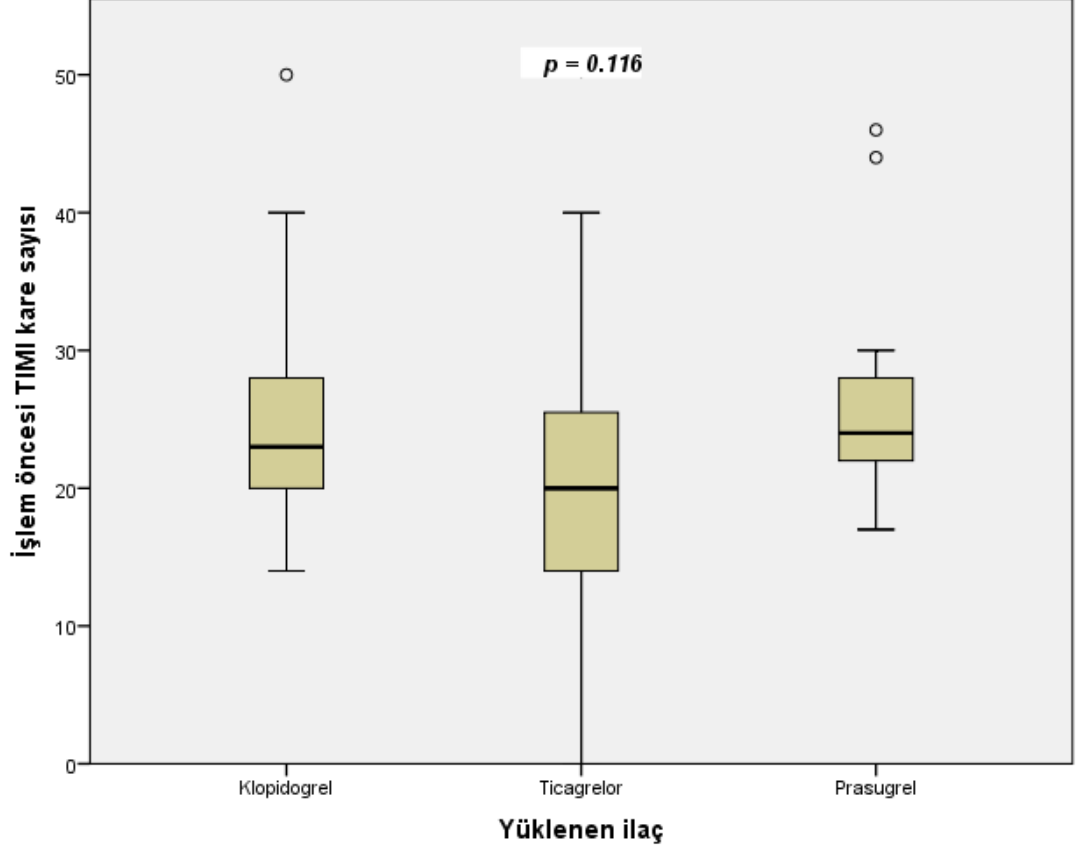
İşlem öncesi MBG 0/1 ve 2/3 olarak gruplandırıldığında, MBG 0/1, tikagrelor grubunda daha düşük olup; MBG 2/3, tikagrelor grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır (p=0.025) (Şekil 8).



*MBG 0 / 1: Ticagrelor grubunda diğer gruplardan daha düşüktür
*MBG 2 / 3: Ticagrelor grubunda diğer gruplardan daha yüksektir

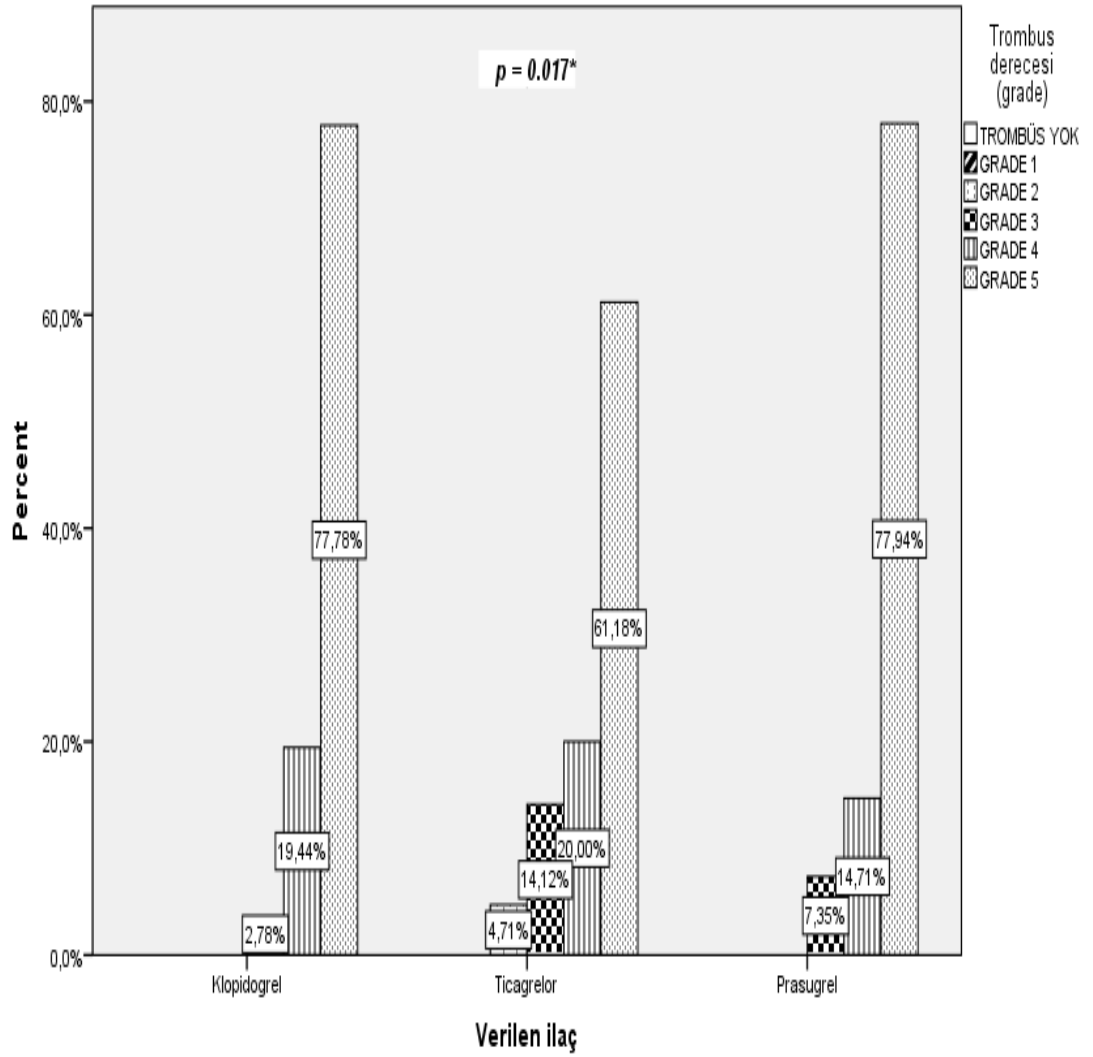
Şekil 8: Tedavi yöntemine göre işlem öncesi MBG karşılaştırılması

İşlem öncesi TIMI kare sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Klopidogrel 23[19-29], Ticagrelor 20[14-26], Prasugrel 24[21-29]; $p=0.116$) (Şekil 9).



Şekil 9: İşlem öncesi TIMI kare sayısının tedavi yöntemine göre karşılaştırılması

İşlem öncesi trombus derecelerinin karşılaştırılmasında, Grade 5 trombus tikagrelor grubunda diğer gruplara göre anlamlı fark mevcuttur ($p=0.017$) (Şekil 10). Ayrıca ortalama trombus yüküne bakıldığında trombus derecesi ortalaması; klopidogrel için 4.75, tikagrelor için 4.38, prasugrel için 4.71 olarak izlendi. Post-hoc analizlerde, tikagrelor grubunda işlem öncesi trombus derecesinin ortalaması diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü ($p= 0.001$). Prasugrel ile klopidogrel açısından trombus derecesi ortalaması açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.927$).

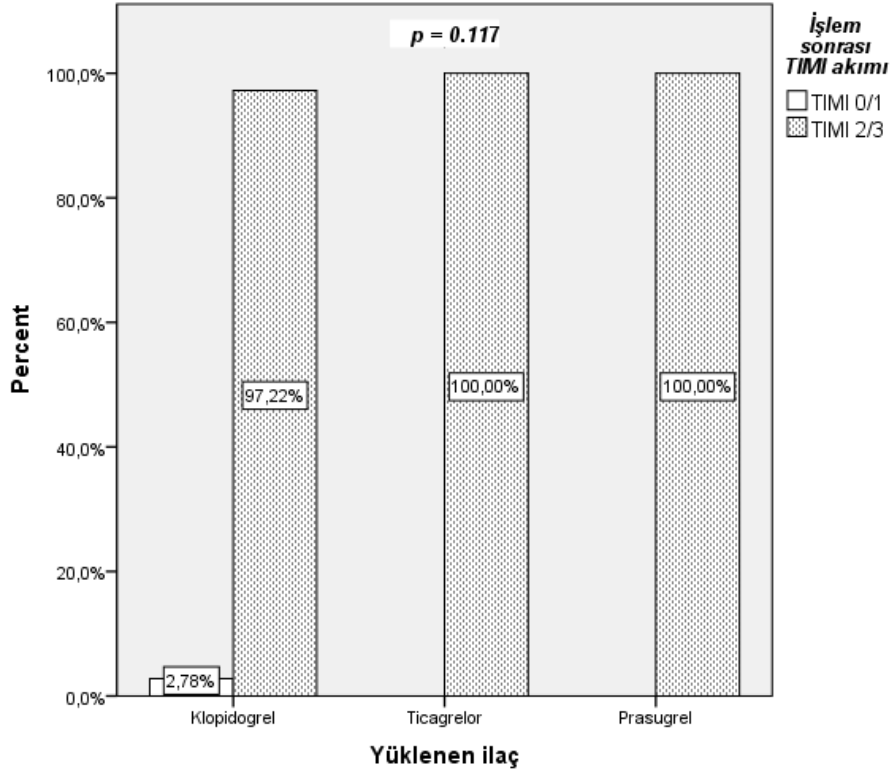


*Grade 3: Klopidogrel grubu ticagrelor grubundan düşük olup prasugrel ile benzerdir

*Grade 5: Ticagrelor grubundan diğer gruplara göre daha düşüktür

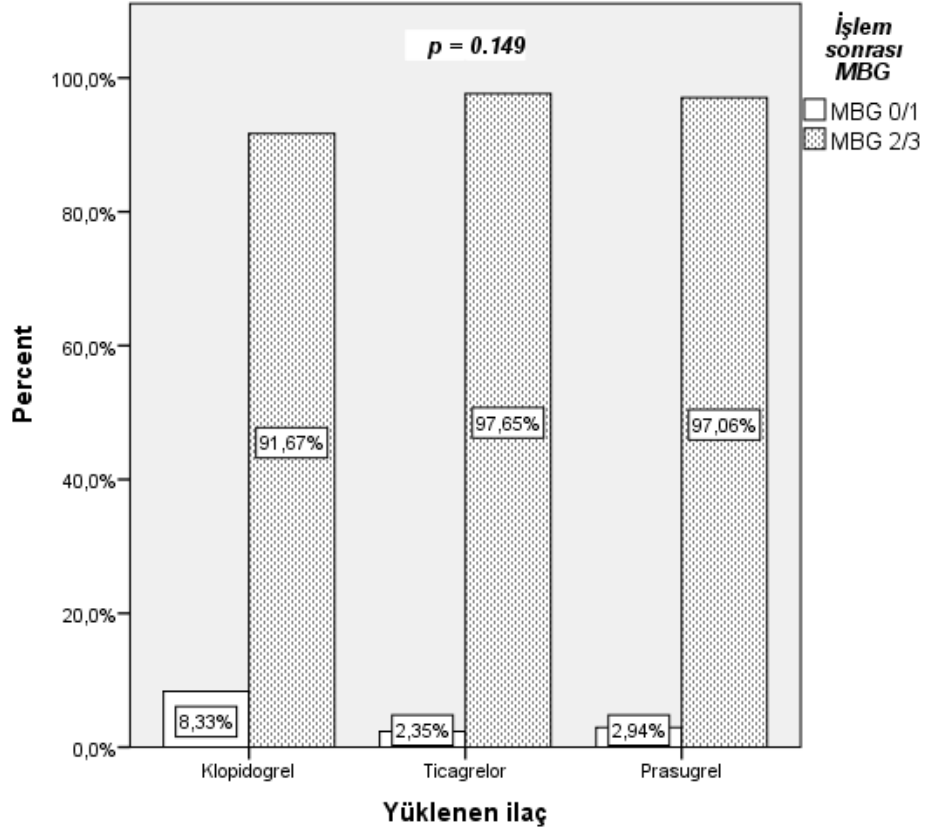
Şekil 10. Tedavi yöntemine göre işlem öncesi trombus derecelerinin karşılaştırılması

İşlem sonrası TIMI akım skorları arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.117$) (Şekil 11).



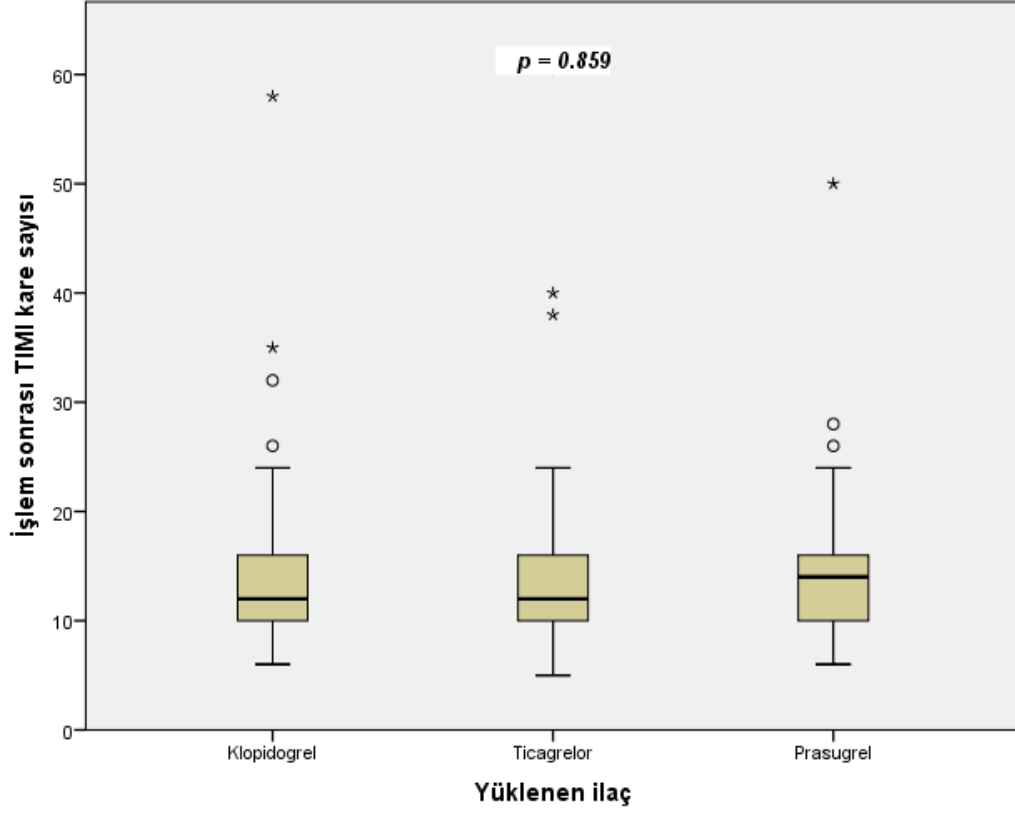
Şekil 11: Tedavi yöntemine göre işlem sonrası TIMI akımının karşılaştırılması

İşlem sonrası MBG açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.149) (Şekil 12).



Şekil 12: Tedavi yöntemine göre işlem sonrası MBG karşılaştırılması

İşlem sonrası TIMI kare sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.859$) (Şekil 13).



Şekil 13: Tedavi yöntemine göre işlem sonrası TIMI kare sayısının karşılaştırılması

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

STEMI hastalarında son 15 yılda primer PKG, yeni nesil fibrinolitik ilaçlar ve hastane öncesi yönetimde olan değişiklikler ile mortalite azaltılmış olup, özellikle infarkt ilişkili arterin revaskülarizasyonu bu azalmada önemli rol oynamaktadır. PKG öncesi infarkt ilişkili arterin reperfüzyonu; girişim başarısı, kardiyak mortalite ve diğer klinik sonlanımlarda iyileşme ile ilişkilidir. İskeminin zamanı, hem infarkt alanı hem de klinik sonlanımlar açısından değerlidir. Gözlemsel çalışmalarda infarkt ilişkili arterin spontan rekanalizasyonu, primer PKG yapılan STEMI hastalarında sonlanımlarda iyileşme ile ilişkilidir (Stone et al. 2001, Brodie et al. 2000, Zeymer et al. 2012). HORIZONS-AMI çalışmasında da infarkt ilişkili arterin işlem öncesi patent olması, işlem sonrası TIMI-3 akımı ile ve bir yıllık mortalite ve stent trombozu oranında azalma ile sonuçlanmıştır. Bu klinik yarar, muhtemelen iskemik periyodun daha kısa olması ve prosedürün kolaylaşması ile ilişkili olabilir. Ayrıca infarkt ilişkili arterin hızlı reperfüzyonu, antitrombotik ilaçların erişimini kolaylaştırıyor olabilir. Yine ATLANTIC çalışmasının sonuçlarında , işlem öncesi TIMI 2-3 akımın mortalite ve kombine iskemik sonlanımlarda iyileşme ile sonuçlandığı görülmüştür (Bauer et al. 2018).

Luca ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı çalışmaya göre ise sorumlu lezyondaki akım, 1 yıllık mortalite ile ilişkili olup bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmiştir.

STEMI tanısı konulan hastada güncel medikal tedavi olarak önerilen P2Y₁₂ inhibitörleri klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor olup, TRITON-TIMI 38 çalışmasında kardiyovasküler ölüm ve kombine iskemik sonlanımlarda prasugrel grubunun klopidogrel grubuna göre üstün olduğu görülmüştür(Montalescot et al. 2009). PLATO çalışmasının sonuçlarına göre de 12 aylık takiplerde, tikagrelor grubu klopidogrel grubuna göre primer sonlanımlarda(kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme) üstün olduğu gösterilmiştir (Wallentin et al. 2009). Bizim çalışmamızda da hastaların 1 yıllık takiplerinde reenfarkt açısından tikagrelor ile klopidogrel arasında, bu çalışmaya benzer olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu konuda yapılan bu çalışmalar ve diğer çalışmalar incelenerek oluşturulmuş olan son ESC kılavuzlarında kontrendikasyon yoksa öncelikle prasugrel veya tikagrelor; bu

ilaçların verilemediği durumlarda klopidogrel verilmesi önerilmektedir (Ibanez et al. 2017). ,

P2Y₁₂ inhibitörlerinin ne zaman verileceği konusunda kısıtlı kanıt bulunmakta olup ATLANTIC çalışması, bu ilaçların zamanlaması ile ilgili yapılmış tek randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada tikagrelor, STEMİ hastalarında hastane öncesi ve kateter laboratuvarında verilerek iki grup oluşturulmuş infarkt ilişkili arterde işlem öncesi akım ve ST-segment rezolusyonu, ayrıca kombine klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre infarkt ilişkili arterde işlem öncesi akım ve ST-segment rezolusyonu, ayrıca kombine klinik sonuçları açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır. Major ve minör kanamalar her iki grupta benzer olarak tespit edilmiştir.

Ancak yüksek doz klopidogrel ile hastane öncesi tedavi bu konuda yapılmış iki gözlemsel çalışma ve bir küçük randomize çalışmanın sonuçlarına göre kateter laboratuvarında verilmesine göre üstün olarak görülmüştür (Koul et al. 2011, Pachinger et al. 2011, Zeymer et al. 2012). Prasugrel için buna benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre P2Y₁₂ inhibitörlerinin erken verilmesi düşünülebilmekle beraber STEMİ tanısı kesin değil ise koroner anatomisinin görüldükten sonra verilmesinin düşünülmesi önerilmektedir. Erken antiplatelet verilmesindeki en büyük kısıtlılık, geciken emilim ve metabolizma sebebiyle, özellikle hemodinami olarak stabil olmayan hastalarda etkinin geç başlamasıdır (De Luca et al. 2011). Bizim çalışmamızda tüm hastalara acil serviste başvuru anında ilaçlar verilmiştir.

Çalışmamızda, acil serviste verilmiş olan antiplatelet çeşidine göre erken reperfüzyon parametreleri araştırılmış olup, gruplar arasında yaş ve risk faktörleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. İşlem öncesi TIMI-3 akım tikagrelor grubunda sıklıkla izlenmiştir. Ayrıca tikagrelor grubunda işlem öncesi MBG diğer gruplara üstün olarak izlenmiştir. İşlem öncesi TIMI frame skorunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tikagrelorun, adenzinin kırmızı kan hücrelerinden alımını inhibe ederek ekstrasellüler adenzini arttırdığı in-vitro olarak ve hayvan deneylerinde gösterilmiş olup, tikagrelorun adenzini arttırarak platelet agregasyon inhibisyonu ve vasodilatasyon sağladığı düşünülmektedir (Nylander et al.

2013). Platelet inhibisyonu açısından tikagrelorun klopidogrele göre üstün olduğu, PLATO çalışmasında kanıtlanmıştır (Wallentin et al. 2009).

Tikagrelor ve prasugrelin platelet inhibisyonu açısından STEMI hastalarında karşılaştırıldığı başka bir randomize çalışmada, ilk 24 saat içerisinde platelet inhibisyonu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış, ancak 5 günlük takip sonrası platelet inhibisyonu açısından tikagrelor prasugrele üstün olarak bulunmuştur (p=0.06) (Alexopoulos et al. 2012). Ayrıca başka bir çalışmada 60 mg prasugrel yükleme dozu ile ilk 2 saat içerisinde erken platelet inhibisyonunun sağlandığı görülmüştür. Tikagrelor; prasugrelden farklı olarak aktif bir ilaç olduğu için prasugrele göre daha erken platelet inhibisyonu sağladığı bilinmektedir (Giorgi et al. 2011). Sağlıklı gönüllülerde tikagrelorun yükleme dozu sonrasında yaklaşık 1.5 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı gösterilmiştir (Teng et al. 2010). Stabil koroner arter hastalarında ise 180 mg tikagrelor yüklemesinin ardından ilk 30 dakikada ciddi bir antiplatelet etki sağlandığı ve 1 saat içerisinde tama yakın antiplatelet etki (>%80) izlenmiştir (Gurbel et al. 2009). Çalışmamızda işlem öncesi TIMI 3 akımının tikagrelor grubunda diğer iki ilaca göre daha yüksek oranda görülmesi, ilacın diğerlerine göre daha kısa sürede antiplatelet etki sağlaması ile açıklanabilir.

PLATO PLATELET alt çalışmasında tikagrelor ile STEMI hastalarının 4/5'inde, NSTEMI hastalarının ise 7/7'sinde 1 saat içerisinde belirgin platelet inhibisyonu rapor edilmiştir (Storey et al. 2010). Ayrıca platelet inhibisyonu açısından yapılmış olan 1822 hastayı içeren 14 çalışmanın meta-analizinde, tikagrelor grubunda platelet inhibisyonunun prasugrele göre daha yüksek olduğu görülmüştür (High on-treatment platelet reactivity (HTPR) oranları tikagrelor için %1.5 iken prasugrel için %9.8 olarak görülmüştür. (p<0.001)). Çalışmamızda erken reperfüzyon parametrelerinde tikagrelor lehine olan bu sonuçlar, bu durumlar ile de ilişkili olabilir.

MBG, miyokardiyal doku perfüzyonunun göstergesidir. Akut koroner sendromu olan ve PKG yapılmış hastalarda MBG'nin erken ve geç dönem sol ventrikül fonksiyonları için bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır (Hoffmann R. ve ark., 2003). HORIZONS-AMI çalışmasının alt grup analizlerinde MBG, uzun dönem prognoz ile ilişkili görülmüştür (Brener et al. 2013). Başka bir çalışmada ise MBG,

reperfüzyon sonrası infarkt büyüklüğü, sol ventrikül fonksiyonu ve uzun dönem mortalite için en etkili anjiyografik parametre olarak görülmüştür (Van't Hof AW ve ark., 1998). Winter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tikagrelor ve klopidogrel alan STEMI hastalarında MBG 3 hasta oranının istatistiksel anlamlılıkta olmasa da rakamsal olarak tikagrelor lehine olduğu rapor edilmiştir($p=0.41$) (Winter et al 2014). Bu sonuçlar platelet inhibisyon gücündeki farklardan ve belki de bu moleküllere ait pleotropik etkilerden kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda, tikagrelor grubunda işlem öncesi MBG'nin diğer gruplara göre üstün olduğu saptanmıştır. Ancak işlem sonrası MBG açısından 3 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Miyokardiyal perfüzyonu ölçmek için en sık test edilmiş yöntemlerden biri de TIMI kare sayısının ölçümüdür (Philipp K et al. 2003). Bu yöntem koroner kan akımının objektif bir ölçümü olarak planlanmıştır. Yapılan birçok araştırmada TIMI kare sayısı ile major sonlanımlar, mortalite ve birçok biyomarker arasında ilişki görülmüştür(Berg and Buhari, 2012).

TIMI kare sayısı üzerine P2Y12 inhibitörlerinin etkisi sadece bir çalışmada test edilmiş olup bu çalışmada STEMI hastalarında tikagrelor ve klopidogrel ile tedavi edilen hastaların cTFC değerleri rakamsal olarak tikagrelor lehine olmakla beraber istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.62$) (Winter et al. 2014). Tikagrelorun AKS hastalarında test edildiği PLATO çalışmasının anjiyografik verileri incelendiğinde koroner akım parametreleri de bu çalışmaya benzer bulunmuştur(Kunadian et al. 2013). Çalışmamızda TIMI kare sayısı açısından işlem öncesi ve işlem sonrası veriler arasında üç grup arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber işlem öncesi TIMI kare sayısı rakamsal olarak benzer çalışmalarda olduğu gibi tikagrelor lehine görülmüştür($p=0.116$).

Tikagrelor ve prasugrel'in klinik sonlanım noktaları üzerine karşılaştırıldığı iki büyük çalışma yayımlanmıştır. Toplam 1230 hastayı içeren PRAGUE-18 çalışmasında 1 yıllık kombine iskemik sonlanımlar, kardiyovasküler sebepli ölümler, inme, non-fatal MI, stent trombozu, tüm sebeplere bağlı ölümler ve kanamalar açısından iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer olarak yapılmış olan ISAR-REACT 5 çalışmasında ise akut koroner sendrom olan 4018 hasta randomize edilmiş PRAGUE-18 çalışmasının aksine 1 yıllık ölüm, rekürren miyokard enfarktüsü veya inme, prasugrel grubunda tikagrelor grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca major kanamalar açısından iki grupta anlamlı fark

bulunmamıştır (Schüpke et al. 2019). Bizim çalışmamızda klinik sonuçları açısından 1 yıl içerisindeki rekürren miyokard enfarktüsü; tikagrelor grubunda klopidoğrel grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiş olup, prasugrel grubu diğer gruplar ile benzer olarak tespit edilmiştir. Hastane içi morbidite, hastane içi mortalite, 1 aylık mortalite, 1 yıllık mortalite, reenfarkt, açısından üç grup benzer olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, hastaların istatistiksel olarak mortalite açısından değerlendirilmesini güçleştirip klinik sonuçları açısından ulaştığımız bu verilerin, benzer çalışmalardan bu sebeple farklı olduğu düşünülmüştür.

Trombüs skoru, lezyon içerisindeki trombüs yoğunluğunun sınıflaması olarak düzenlenmiştir (Sianos et al. 2010). Trombüs skoru grade 0 ile 5 arasında sınıflandırılmakta olup, grade 0 trombüsün olmadığını, grade 5 ise total oklüzyonu göstermektedir. Bir çalışmada, 900 STEMI hastasında trombüs skorlaması planlanmış olup sonuç olarak majör kardiyak olaylar(ölüm, miyokardiyal enfarktüs ve tekrarlayan revaskülarizasyon) belirlenmiştir. Çalışma sonucunda grade 0-3 trombüs ile grade 4-5 trombüs karşılaştırılmış ve TIMI trombüs skoru, hastaların 2 yıllık mortalitesi ile ilişkili olarak görülmüştür ($p<0.001$). Sonuç olarak büyük trombüs varlığı, mortalite ve majör kardiyak olayların bağımsız bir prediktörü olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda P2Y12 inhibitörleri trombüs sınıflaması açısından da karşılaştırılmış, tikagrelor grubunda işlem öncesi trombüs yoğunluğu, diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Prasugrel ile klopidoğrel arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum tikagrelorun erken antitrombotik etkinliği ile ilişkili olarak düşünülmüştür.

5.1 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız, tek merkezli ve göreceli olarak düşük hasta sayısına sahiptir. Çalışmanın randomize ve prospektif olmaması en temel kısıtlılığdır.

KAYNAKLAR

Abate E, Hoogslag GE, Al Amri I, Debonnaire P, Wolterbeek R, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Time course, predictors, and prognostic implications of significant mitral regurgitation after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2016;178:115–125.

Alajaji WA, Akl EA, Farha A, Jaber WA, AlJaroudi WA. Surgical versus medical management of patients with acute ischemic mitral regurgitation: a systematic review. *BMC Res Notes* 2015;8:712.

Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, Koutsogiannis N, Damelou A, Tsigkas G, Davlouros P, Hahalis G. Randomized Assessment of Ticagrelor Versus Prasugrel Antiplatelet Effects in Patients with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:797-804;

Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JCL, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidbuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 23 trial. *Circulation* 2002;105(14):1642–1649.

Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F, STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–1387.

Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C,

Heikkila J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. *Lancet* 1999;354(9180):716–722.

Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358(9282):605–613.

Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart* 2016;102(12):926–933.

Bauer T, Zeymer U, Diallo A, Vicaut E, Bolognese L, Cegulier A, Huber K, Montalescot G, Hamm CW, Van't Hof AW, ATLANTIC Investigators. Impact of Preprocedural TIMI Flow on Clinical Outcome in Low-Risk Patients With ST-elevation Myocardial Infarction: Results From the ATLANTIC Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 Feb 15;95(3):494-500.

Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV, Jr, Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA, CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361(24):2330–2341.

Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M,

Skerjanec S, White HD, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368(14):1303–1313.

Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with STElevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(10):1146–1152.

Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771–775.

Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(2):102–110

Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30(13):1598–1606.

Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorowicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360(9336):825–829.

Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, Pica MC, Safian RD, Goldstein JA. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1998;338:933–940.

Brener SJ, Dizon JM, Mehran R, Guerchicoff A, Lansky AJ, Farkouh M, Brodie B, Guagliumi G, Witzenbichler B, Fahy M, Parise H, Stone GW. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J*. 2013 Oct;166(4):676-83.

Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, et al. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcome after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13–18.

C Baigent, R Collins, P Appleby, S Parish, P Sleight, R Peto, ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2(8607):349–360.

Calvert PA, Cockburn J, Wynne D, Ludman P, Rana BS, Northridge D, Mullen MJ, Malik I, Turner M, Khogali S, Veldtman GR, Been M, Butler R, Thomson J, Byrne J, MacCarthy P, Morrison L, Shapiro LM, Bridgewater B, de Giovanni J, Hildick-Smith D. Percutaneous closure of postinfarction ventricular septal defect: in-hospital outcomes and long-term follow-up of UK experience. *Circulation* 2014;129:2395–2402.

Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-67 segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1844-51

Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5(3):253–262.

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS, COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607–1621.

Cheng JM, Helming AM, van Vark LC, Kardys I, Den Uil CA, Jewbali LS, van Geuns RJ, Zijlstra F, van Domburg RT, Boersma E, Akkerhuis KM. A simple risk chart for initial risk assessment of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock from ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:101–107

Collet JP, Huber K, Cohen M, Zeymer U, Goldstein P, Pollack C, Jr, Silvain J, Henry P, Varenne O, Carrie D, Coste P, Angioi M, Le Breton H, Cayla G, Elhadad S, Teiger E, Filippi E, Aout M, Vicaut E, Montalescot G, ATOLL Investigators. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial). *Am J Cardiol* 2013;112(9):1367–1372.

Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2012;98:1743–1749.

De Luca G, Bellandi F, Huber K, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab longterm results (EGYPT-ALT) cooperation: Individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2361–2370.

Desta L, Jernberg T, Lofman I, Hofman-Bang C, Hagerman I, Spaak J, Persson H. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail* 2015;3:234–242

Di Donato M, Castelvechchio S, Brankovic J, Santambrogio C, Montericcio V, Menicanti L. Effectiveness of surgical ventricular restoration in patients with dilated ischemic cardiomyopathy and unrepaired mild mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1548–1553.

Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F, Austrian Acute PCI Investigators. 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(23):2954–1961.

Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C, Topol EJ, RESCUE Investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90(5):2280–2284.

Engstrom AE, Vis MM, Bouma BJ, van den Brink RBA, Baan J, Claessen B, Kikkert WJ, Sjauw KD, Meuwissen M, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JGP, Piek JJ, Henriques JPS. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *Eur J Heart Fail* 2010;12:276–282.

ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177

Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B, GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9439):1045–1053.

Figueras J, Alcalde O, Barrabes JA, Serra V, Alguersuari J, Cortadellas J, Lidon RM. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation* 2008;118:2783–2789

Fourth universal definition of myocardial infarction, *European Heart Journal* 2019 40,237-269

Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108(9):1244–1251.

Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeras O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Karegren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjogren I, Ostlund O, Harnek J, James SK, TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(17):1587–1597.

Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R, REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353(26):2758–2768.

Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.

Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs.[see comment]. *Circulation* 2000;101:125-30

Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation* 2004;109:3096-105.

Gibson CM, Pride YB, Buros JL, et al. Association of impaired thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:546-51.

Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolano G. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1285-1295

Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction a population-based perspective. *Circulation* 2009;119:1211–1219.

Gorenk B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck KH, Kudaiberdieva G, Lin T, Raviele A, Santini M, Tilz RR, Valgimigli M, Vos MA, Vrints C, Zeymer U, Lip GY, Potpara T, Fauchier L, Sticherling C, Roffi M, Widimsky P, Mehilli J, Lettino M, Schiele F, Sinnaeve P, Boriani G, Lane D, Savelieva I, European Heart Rhythm Association, Acute Cardiovascular Care Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace* 2014;16(11):1655–1673.

Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation*. 2009;120:2577-2585.

Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, MD, Hoffmann R., Prediction of Clinical Outcome After Mechanical Revascularization in Acute Myocardial Infarction by Markers of Myocardial Reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2003 Feb 19;41(4):532-8.

Haddadin S, Milano AD, Faggian G, Morjan M, Patelli F, Golia G, Franchi P, Mazzucco A. Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Card Surg* 2009;24:624–631.

Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, Chen S, Jiang T, Yang P, Chen J, Jiang D, Jing Q, Liang Z, Liu H, Zhao X, Li J, Li Y, Xu B, Stone GW, BRIGHT Investigators. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(13):1336–1346.

Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV, Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361(24):2318–2329.

Harrison's Cardiovascular Medicine, Loscalzo et al., 2017

Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkell MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation* 2016;133(20):1916–1926

Heart Disease and Stroke Statistics— 2020 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139–e596.

Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH, SHOCK Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285(2):190–192.

Hochman JS, Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, de Werf FV, TRIUMPH Investigators. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1657–1666.

Hoffmann R, Arning J, Christott P, Radke P, Blindt R, Ortlepp J, Lepper W, Hanrath P. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *J Am J Cardiol.* 2003 Nov 01;92(9):1015-9

Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction: pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J.* 1996;17:344–353.

Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M, Trincherro R, Adler Y, Spodick D. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1525–1529.

Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the “no reflow” phenomenon. *Circulation.* 1996;93:223–228.

Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemela K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Dzavik V, TOTAL Investigators.

Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372(15):1389–1398.

Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL, Stich Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360:1705–1717. 20.

Joost A, Stiermaier T, Eitel C, Fuernau G, Waha S, Desch S, Thiele H, Eitel I. Impact of Initial Culprit Vessel Flow on Infarct Size, Microvascular Obstruction, and Myocardial Salvage in Acute Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* . 2016 Nov 1;118(9):1316-1322.

Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A, ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359(7):688–696.

Karamitsos TD, Ferreira V, Banerjee R, Moore NR, Forfar C, Neubauer S. Contained left ventricular rupture after acute myocardial infarction revealed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2012;125:2278–2280.

Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32(23):2989–2997.

Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54: 1496–1508.

Kunadian V, James SK , Wojdyla DM, Zorkun C, Wu J, Storey RF, Steg G, Katus H, Emanuelsson H, Horrow J, Maya J, Wallentin L, Harrington RA, Gibson CM, VOL. Angiographic Outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(7),671-683

Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014.

Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Vande Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1659-68

Liang JJ, Fender EA, Cha YM, Lennon RJ, Prasad A, Barsness GW. Long-term outcomes in survivors of early ventricular arrhythmias after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2016;117(5):709–713.

Lorusso R, Gelsomino S, De Cicco G, Beghi C, Russo C, De Bonis M, Colli A, Sala A. Mitral valve surgery in emergency for severe acute regurgitation: analysis of postoperative results from a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:573–582.

Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van't Hof AWJ, Hoorntje Jan CA, Dambrink JE, Gosslink M, Boer M, Suryapranata H. Preprocedural TIMI Flow and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1363-7.

Lupi-Herrera E, Gonzalez-Pacheco H, Juarez-Herrera U, Espinola-Zavaleta N, Chuquiure-Valenzuela E, Villavicencio-Fernandez R, Pena-Duque MA, BanHayashi E, Ferez-Santander S. Primary reperfusion in acute right ventricular infarction: An observational study. *World J Cardiol* 2014;6:14–22

Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, Tan M, Westerhout CM, Cantor WJ, Le May MR, Borgia F, Piscione F, Scheller B, Armstrong PW, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Graham JJ, Yan AT, Goodman SG. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt B):166–174.

Manuel of Cardiovascular Medicine 5th Edition, Griffin et al, 2018

Masci PG, Francone M, Desmet W, Ganame J, Todiere G, Donato R, Siciliano V, Carbone I, Mangia M, Strata E, Catalano C, Lombardi M, Agati L, Janssens S, Bogaert J. Right ventricular ischemic injury in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: characterization with cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010;122:1405–1412

Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook 4 edition, 2015

Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S, CURRENT-OASIS Trial Investigators. 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(9748):1233–1243.

Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ, Yusuf S. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:37–43.

Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW, ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371(11):1016–1027.

Meurin P, Brandao Carreira V, Dumaine R, Shqueir A, Milleron O, Safar B, Perna S, Smadja C, Genest M, Garot J, Carette B, Payot L, Tabet JY, College National des Cardiologues Francais, College National des Cardiologues des Hopitaux Francais, Paris, France. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J* 2015;170:256–262.

Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janson M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW, ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371(11):1016–1027.

Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C, Jr, Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E, ATOLL Investigators. 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(9792):693-703.

Morrison LJ, Verbeck PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283(20):2686–2692.

Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M, Knot J, Varvarovsky I, Dusek J, Jarkovsky J, Miklik R, Rokyta R, Tousek F, Kramarikova P, Svoboda M, Majtan B, Simek S, Branny M, Mrozek J, Cervinka P, Ostransky J, Widimsky P, PRAGUE-18 Study Group, Oneyear Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study,

Journal of the American College of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008.

Nalliah CJ, Zaman S, Narayan A, Sullivan J, Kovoov P. Coronary artery reperfusion for ST elevation myocardial infarction is associated with shorter cycle length ventricular tachycardia and fewer spontaneous arrhythmias. *Europace* 2014;16(7):1053–1060.

Ndrepepa G, Schulz S, Keta D, Mehilli J, Birkmeier A, Massberg S, Laugwitz KL, Neumann FJ, Seyfarth M, Berger PB, Schomig A, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am J Cardiol* 2010;105(2):163–167.

Ng VG, Lansky AJ, Meller S, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie B, Shah R, Mehran R, Stone GW. The prognostic importance of left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:67–77. 17.

Nylander S, Femia EA, Scavone M, Berntsson P, Asztély AK, Nelander K, *et al.* Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism. *J Thromb Haemost* 2013;11:1867–76.

Pache J, Kastrati A, Mehilli J, *et al* Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: Value of a high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:43641

Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, Chew D, Cohen M, French J, Perera D, Ohman EM. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306(12):1329–1337.

Perl L, Sasson L, Weissler-Snir A, Greenberg G, Vaknin-Assa H, Kornowski R, Assali A, Lev EI, Effects of prasugrel pretreatment on angiographic myocardial perfusion parameters in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing

primary percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease* 2015, 26:665–670.

Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S, OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29(3):324–331.

Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, Steingart R, Gin K, White HD, Hochman JS, SHOCK Trial. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation* 2003;107:279–284

Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;39(1):78–83.

Piers SR, Wijnmaalen AP, Borleffs CJ, van Huls van Taxis CF, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, Bax JJ, Schalij MJ, Zeppenfeld K. Early reperfusion therapy affects inducibility, cycle length, and occurrence of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(2):195–201.

Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;39(1):78–83.

Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM, National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124(23):2512–2521.

Porto AG, McAlindon E, Ascione R, Bucciarelli-Ducci C. Magnetic resonance imaging-based management of silent cardiac rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:e31–e33

Poss J, Desch S, Eitel C, de Waha S, Thiele H, Eitel I. Left ventricular thrombus formation after ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from a cardiac magnetic resonance multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003417.

Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–2867.

Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S, COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308(8):777–787.

Rakowski T, Dudek D, Dziewierz A, et al. Impact of infarct-related artery patency before primary PCI on outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: The HORIZONS-AMI trial. *Eurointervention* 2013; 8: 1307–1314.

Ray S. The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:i11–i17

Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ, FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2205–2217.

Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367(14):1297–1309.

Ryan Berg and Cyrus Buhari Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory 2012 *Curr Cardiol Rev.* 2012 Aug; 8(3): 209–214.

Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez- Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9852):1482–1490.

Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, van Es GA, Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-

metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016;387(10016):357–366.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179–1189.

Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30(9):1038–1045.

Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, Morath T, Neudecker J, Hoppmann P, Mehran R, Gershlick AH, Tolg R, Anette Fiedler K, Abdel-Wahab M, Kufner S, Schneider S, Schunkert H, Ibrahim T, Mehilli J, Kastrati A, Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation Investigators. Prasugrel plus bivalirudin vs. Clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35(34):2285–2294.

Schupke S., Neumann F.-J., Menichelli M., Mayer K., Bernlochner I., Wohrle J., Richardt G., Liebetrau C., Witzenbichler B., Antoniucci D., Akin I., Bott-Flugel L., Fischer M., Landmesser U., Katus H.A., Sibbing D., Seyfarth M., Janisch M., Boncompagni D., Hilz R., Rottbauer W., Okrojek R., Mollmann H., Hochholzer W., Migliorini A., Cassese S., Mollo P., Xhepa E., Kufner S., Strehle A., Leggewie S., Allali A., Ndrepepa G., Schuhlen H., Angiolillo D.J., Hamm C.W., Hapfelmeier A., Tolg R., Trenk D., Schunkert H., Laugwitz K.-L., and Kastrati A., for the ISAR REACT 5 Trial Investigators* Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-1534

Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, Andron M, Appleby C, Fisher M, Khand A, Kunadian B, Mills JD, Morris JL, Morrison WL, Munir S,

Palmer ND, Perry RA, Ramsdale DR, Velavan P, Stables RH, HEATPPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384(9957):1849–1858.

Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention *J Invasive Cardiol*. 2010 Oct;22(10 Suppl B):6B-14B

Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.

Siu CW, Jim MH, Ho HH, Miu R, Lee SW, Lau CP, Tse HF. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest* 2007;132(1):44–49.

Simes RJ, Topol EJ, Holmes Jr DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1923-8.

Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjornerheim R, Aakhus S, Forfang K, Arnesen H. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2010;106:1197–1200.

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R, HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218–2230.

Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, Ten Berg J, Van Grunsven P, Eggink GJ, Nibbe L, Zeymer U, Campo dell' Orto M, Nef H, Steinmetz J, Soulat L, Huber K, Deliargyris EN, Bernstein D, Schuette D, Prats J, Clayton T, Pocock S, Hamon M, Goldstein P, EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369(23):2207–2217.

Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA, CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382(9909):1981–1992.

Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 6;50(19):1852-6

Stone GW, 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.

Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1456-1462.

Sutton NR, Li S, Thomas L, Wang TY, de Lemos JA, Enriquez JR, Shah RU, Fonarow GC. The association of left ventricular ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: Findings from the Acute Coronary Treatment

and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get With the Guidelines (GWTG) Medicare-linked database. *Am Heart J* 2016;178:65–73

ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(22):2446–2455.

Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1514-1521

The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337(16):1118–1123.

The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673–682.

Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992;93:683–688.

Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P, MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373(11):997–1009.

Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli

M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P, MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385(9986):2465–2476.

Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation*. 1998;97:2302–2306.

Vahanian A, Iung B. Severe secondary mitral regurgitation and left ventricular dysfunction: a 'deadly combination' against which the fight is not over! *Eur Heart J* 2015;36:2742–2744

Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkila J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. *Lancet* 1999;354(9180):716–722.

Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:2057–2062.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–1057.

Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, Ma CL, Codella NC, Kukar N, Alaref S, Kim RJ, Devereux RB. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction lv thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:505–515.

White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356(9247): 2028–2030.

Winter JL, Lindefjeld DS, Veas N, Guarda E, Valdebenito M, Mendez M, Perez O, Mestas M, Martinez A. Angiographic and electrocardiographic parameters of myocardial reperfusion in angioplasty of patients with ST elevation acute myocardial infarction loaded with ticagrelor or clopidogrel (MICAMI-TICLO trial). *Cardiovasc Revasc Med* Jul-Aug 2014;15(5):284-8.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–2015.

Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA, OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519–1530.

Zeymer U, Arntz HR, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Scholler R, Zahn R, Diller F, Darius H, Dill T, Huber K. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101(4):305–312.

Zeymer U, Huber K, Fu Y, et al.; for the ASSENT-4 PCI Investigators. Impact of TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction on clinical outcome: Results from the ASSENT-4 PCI study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1: 136–142.

Zeymer U, van 't Hof A, Adgey J, Nibbe L, Clemmensen P, Cavallini C, ten Berg J, Coste P, Huber K, Deliargyris EN, Day J, Bernstein D, Goldstein P, Hamm C, Steg PG. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *Eur Heart J* 2014;35(36):2460–2467.