

บทที่ 8

การดูแลผู้ป่วยหัวใจขาดเลือด

สนับสนุนการเผยแพร่ความรู้โดย



8.1 บทนำและคำนิยาม

หนังสือนี้ใช้วิธีย่อคำที่ใช้บ่อยเพื่อความรวดเร็วในการอ่าน เนื่องจากเนื้อหาทั้งหมดเป็นการรวบรวมหลักฐานวิทยาศาสตร์ที่ใหม่ล่าสุดมาจัดทำคำแนะนำ บางครั้งจึงได้วงเล็บระดับชั้นของหลักฐาน (ระดับ 1 สูงสุด ระดับ 8 ต่ำสุด) ตามความเชื่อถือได้ในทางวิทยาศาสตร์ไว้ท้ายงานวิจัยที่อ้างถึง และวงเล็บชั้นของคำแนะนำ (class I สูงสุด Class III ต่ำสุดคือไม่ควรทำ ส่วน Class indeterminate หมายความว่าไม่มีหลักฐานพอที่จะแนะนำอะไรได้) ทั้งคำแนะนำและหลักฐานที่ให้ไว้นี้ได้มาจากการประชุมของผู้เชี่ยวชาญจากทั่วโลก ใช้เวลานานกว่าสองปี ผู้เขียนเองได้เคยร่วมเป็นกรรมการประชุมประชุมรวมหลักฐานของสมาคมหัวใจอเมริกันอยู่หลายปี จึงพอจะให้ความมั่นใจท่านผู้อ่านว่าหลักฐานและชั้นของคำแนะนำที่ให้ไว้นี้เชื่อถือได้

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน หรือ Acute myocardial infarction (AMI) และภาวะกำลังเจ็บหน้าอกจากหัวใจขาดเลือด หรือ unstable angina (UA) เป็นส่วนของโรคที่เรียกรวมกันว่า กลุ่มอาการโคโรนารีฉุกฉิน หรือ acute coronary syndromes (ACS) หรือที่เรียกเป็นภาษาทั่วไปว่าหัวใจวาย (heart attack) พยาธิสภาพของกลุ่มโรคนี้คือภาวะที่ตุ่มไขมันบนผนังหลอดเลือด (plaque) กร่อนหรือปริแตก¹⁻⁵ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) จะเป็นได้ตั้งแต่ ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), ST-segment depression, และ nondiagnostic ST-segment and T-wave abnormalities. ในกรณีผลตรวจหาตัววัดหัวใจที่อยู่ในเลือด (cardiac marker) ยืนยันว่ามีกล้ามเนื้อหัวใจตายแต่คลื่นไฟฟ้าไม่มี ST elevation เรียกว่าภาวะ non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) ในการตายอย่างกะทันหันเกิดขึ้นได้ทั้งนั้นไม่ว่าเป็นแบบไหน กล่าวได้ว่า ACS เป็นสาเหตุบ่อยที่สุดของการตายอย่างกะทันหันจากโรคหัวใจ⁶⁻¹⁰

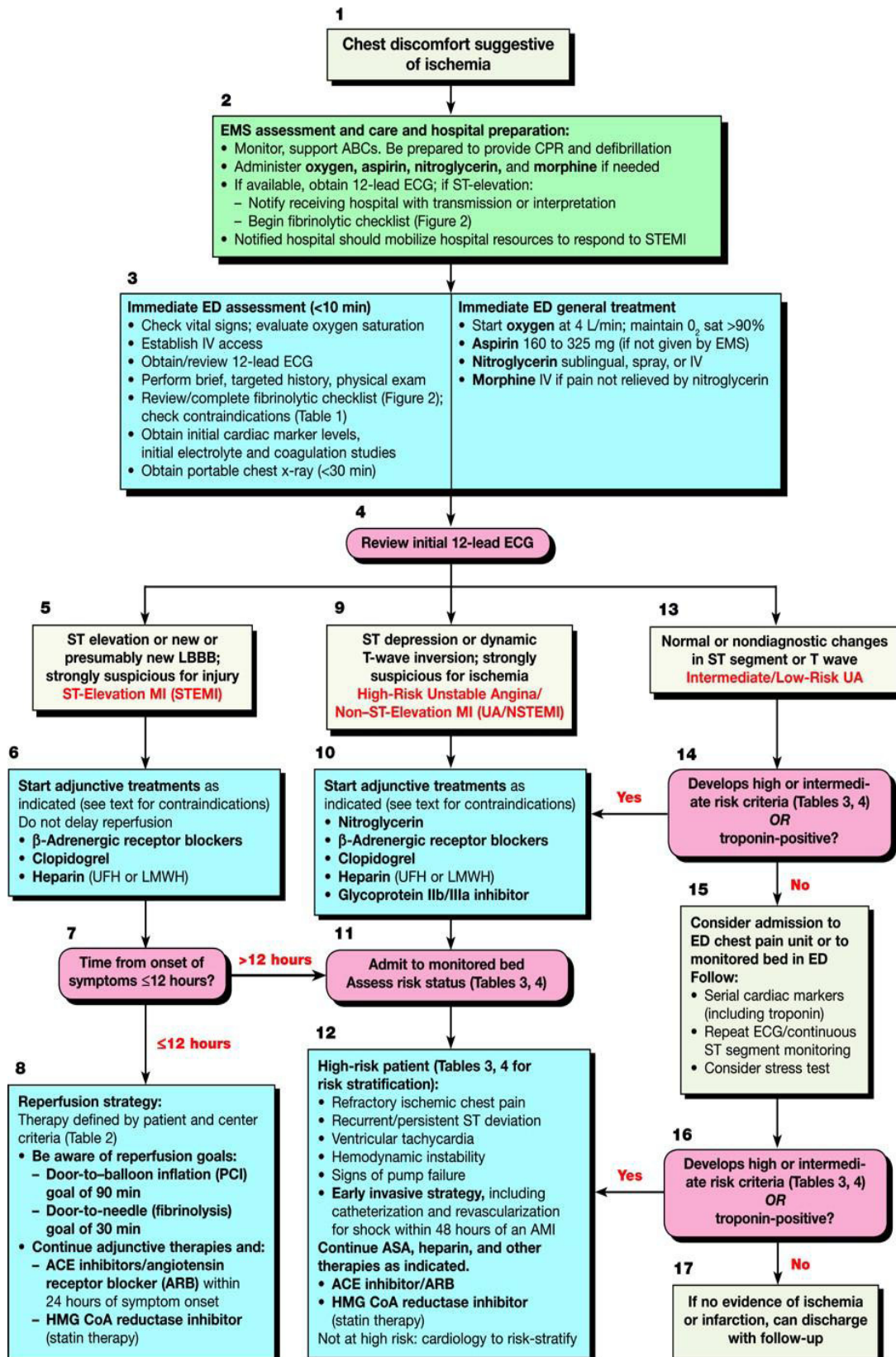
คำย่อที่จะใช้บ่อยมากในหนังสือนี้ ที่ท่านผู้อ่านต้องจำเพื่อความสะดวก คือ

- AMI Acute myocardial infarction
- ACS Acute coronary syndrome
- STEMI ST elevated myocardial infarction
- UA Unstable angina
- NSTEMI Non ST elevated myocardial infarction
- PCI Percutaneous cardiac intervention

ความเร็วในการลงมือรักษา ACS เป็นตัวกำหนดความสำเร็จที่สำคัญที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณี STEMI, ถ้าสมาชิกของทีมรักษาคนแรกที่พบเห็นผู้ป่วย ACS ทำการคัดกรอง จัดชั้นความเสี่ยง ทำการรักษาเบื้องต้น และส่งต่อไปยังหน่วยโรคหัวใจได้อย่างมีประสิทธิภาพ จะเปลี่ยนผลของการรักษาได้อย่างมหาศาล จึงจำเป็นที่สมาชิกของทีมงานรักษาไม่ว่าที่ทำงานในห้องฉุกเฉินหรือประจำรถฉุกเฉินต้องแม่นยำทั้งในเรื่องการการรักษาโรคนี้เบื้องต้น การช่วยชีวิตขั้นพื้นฐาน (basic life support -BLS) และการช่วยชีวิตขั้นสูง (advanced cardiovascular life support -ACLS) คำแนะนำนี้มุ่งช่วยสมาชิกทีมงานรักษาที่ทำหน้าที่ช่วยชีวิตทั้งขั้นพื้นฐานและขั้นสูงแก่ผู้ป่วยในช่วงโมเมนต์แรกหลังเกิดอาการ โดยสรุปเอาเฉพาะประเด็นสำคัญที่ต้องทำเพื่อรักษาผู้ป่วยเบื้องต้นนอกพ. ในห้องฉุกเฉิน และในซีซียู. และรวบรวมข้อแนะนำของวิทยาลัยแพทย์โรคหัวใจและสมาคมหัวใจอเมริกัน (ACC/AHA Guidelines)^{11,12} ซึ่งใช้กันอยู่ในสหรัฐอเมริกาและแคนาดาในขณะนี้¹³ มาให้ทราบด้วย การนำคำแนะนำฉบับนี้ไปใช้ต้องนำความรู้และความสามารถเดิมของผู้ใช้ ทรัพยากรที่มีอยู่ สภาพการณ์เฉพาะตัวผู้ป่วยและเหตุการณ์แวดล้อมขณะนั้นมาร่วมพิจารณาด้วยเสมอ

8.1.1 เป้าหมายขั้นต้นของการรักษาผู้ป่วย ACS คือ

- ลดจำนวนกล้ามเนื้อที่เกิด infarction สงวนความสามารถทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (LV function) และป้องกันภาวะหัวใจล้มเหลว
- ป้องกันจุดจบแบบรุนแรง (major adverse cardiac events -MACE) เช่น ตาย หรือเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือเกิดความจำเป็นต้องทำการเปิดหลอดเลือด (revascularization) เป็นการฉุกเฉิน
- รักษาภาวะแทรกซ้อนของ ACS ที่อาจทำให้ตายได้ เช่น ventricular fibrillation (VF)/pulseless ventricular tachycardia (VT), ภาวะ bradycardias ที่ทำให้เกิดอาการ ภาวะ tachycardias ชนิดเร่งด่วน เป็นต้น



โปรดสังเกตว่าในแผนภูมินี้ใช้คำย่อ AMI สำหรับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันทั้งชนิด STEMI และ NSTEMI ซึ่งผู้อ่านต้องสังเกตเอาเองว่าตอนไหนพูดเจาะจงถึงการรักษาเฉพาะ MI ชนิดไหน

เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ใช้สัญญาอนุญาตของครีเอทีฟคอมมอนส์ แบบแสดงที่มา 3.0

8.2 การรักษาในชุมชน

สมาชิกทีมผู้รักษาต้องลงมือประเมิน คัดกรองผู้ป่วย (triage) และรักษาโดยเร็วที่สุด ความชุกช้ำเกิดขึ้นได้ 3 ช่วงคือ (1)เกิดอาการแล้วแต่ไม่มีใครรู้ว่า เป็น ACS (2) มีแต่ขนส่งผู้ป่วยไปรพ.ปลายทางโดยไม่ได้รับการรักษา (3) ไปถึงรพ.แล้วแต่ลงมือรักษาช้า ทั้งสามช่วงนี้ช่วงแรกคือกว่าจะวินิจฉัยได้หลังจากเกิดอาการเป็นช่วงที่กินเวลามากที่สุด¹⁴

อาการแบบคลาสสิกของ ACS ก็คือ (1) แน่นหน้าอก แต่อาจแน่นที่ส่วนอื่นของร่างกายส่วนบนรวมทั้งลิ้นปี่ก็ได้ (2) หายใจไม่อิ่ม (3) เหงื่อแตก (4) คลื่นไส้เวียนหัว อาการเหล่านี้เป็นรุนแรงกว่าการเจ็บหน้าอกจากหัวใจขาดเลือดชั่วคราว (angina) และคงอยู่นานเกิน 15 นาทีขึ้นไป

อาการแบบไม่ธรรมดา (atypical) มักพบในคนสูงอายุ เพศหญิง และคนไข้เบาหวาน¹⁵⁻¹⁹

การรณรงค์ในชุมชนทำให้ชุมชนรู้จักและจำอาการของหัวใจวายได้แต่จำได้ไม่นาน การศึกษาพบว่าประชาชนเพียง 15% ยังจำสาระสำคัญของการเกิดหัวใจวายได้หลังการรณรงค์ผ่านไปแล้ว 1 ปี²⁰ แพทย์ต้องสอนให้ผู้ป่วยและครอบครัววิธีใช้ยาในโตรกลีเซอรินและแอสไพริน วิธีเรียกรถฉุกเฉิน และรู้ว่าต้องไปรพ.ไหนที่ใกล้ที่สุดที่เปิดทำการรักษาภาวะหัวใจวายตลอด 24 ชม. ACC/AHA guidelines แนะนำให้ผู้ป่วยและครอบครัวเรียกรถฉุกเฉินทันทีแทนที่จะโทรศัพท์หาแพทย์เจ้าประจำหรือขับรถไปรพ.เอง โดยแนะนำให้เรียกเมื่อมีอาการในโตรกลีเซอรินหนึ่งเม็ด หรือพ่นยาในโตรกลีเซอรินหนึ่งครั้ง นาน 5 นาทีแล้วอาการเจ็บหน้าอกยังไม่หายไป¹²

8.3 การรักษาในรถฉุกเฉิน

ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ตายจากหัวใจวายตายก่อนที่จะถึงรพ. โดยคลื่นไฟฟ้าก่อนตายเป็นแบบ VF หรือ pulseless VT มากที่สุด²¹⁻²³ และมักเกิดภายใน 4 ชม.หลังเริ่มมีอาการ²⁴⁻²⁷ ชุมชนควรพัฒนาวิธีสนองตอบต่อภาวะหัวใจวาย ทั้งในประเด็นการวินิจฉัยอาการให้ได้ทันที การเรียกรถฉุกเฉินให้ได้เร็ว และถ้ามีการช่วยชีวิตขั้นพื้นฐาน และการเข้าถึงและใช้เครื่องช็อกหัวใจด้วยไฟฟ้าแบบอัตโนมัติ (automated external defibrillator -AED)ในชุมชนได้ด้วย ก็ยิ่งดี²⁸

พนักงานรับโทรศัพท์ที่ศูนย์ปล่อยรถฉุกเฉิน (dispatcher) ควรได้รับการฝึกอบรมให้วินิจฉัยอาการของ ACS ได้ พนักงานรับโทรศัพท์ควรเป็นผู้แนะนำผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้ยาแอสไพรินและไม่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร ให้เคี้ยวกินยาแอสไพริน 160 หรือ 325 มก.ทันที ขณะที่รถรถฉุกเฉินไปถึง (Class IIa).²⁹

เวชกรประจำรถฉุกเฉิน (Emergency Medical Technician – EMT) ควรได้รับการฝึกสอนให้ (1) ชักประวัติเอาเวลาเริ่มเกิดอาการได้ (2) ให้การรักษาเบื้องต้น (3) คัดกรองผู้ป่วย (triage) ได้ (4) ขนส่งผู้ป่วยไปรพ.ที่มีความพร้อมในการรักษาได้ถูกรพ. พร้อมทั้งแจ้งให้รพ.ทราบล่วงหน้า (5) เผื่อระวังสัญญาณชีพในระหว่างเดินทาง (6) ทำการช่วยชีวิตขั้นพื้นฐาน (7) ทำการช็อกไฟฟ้าเมื่อจำเป็น (8) ให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วยทุกคน (9) สามารถปรับเพิ่มหรือลดออกซิเจนตามค่า oxygen saturation ที่อ่านได้จาก pulse oxymeter(Class I).³⁰⁻⁴⁴

เมื่อเวชกรฉุกเฉินไปถึง หากผู้ป่วยยังไม่ได้กินแอสไพรินและไม่มีประวัติแพ้ยาหรือประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร ให้ผู้ป่วยเคี้ยวกินแอสไพริน160 หรือ 325 มก.ทันที(Class I).⁴⁵⁻⁴⁸

กรณีผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอกต่อเนื่องโดยมีการไหลเวียนเลือดเสถียรที่อยู่ (ทราบจากความดันซิสโตลิกไม่ต่ำกว่า 90 มม. หรือไม่ต่ำกว่าความดันเก่าเกิน 30 มม. ขณะที่ชีพจรอยู่ระหว่าง 50 -100 ครั้งต่อนาที) และได้รับอนุมัติจากแพทย์ผู้ควบคุมเวชกรฉุกเฉินควรรีบให้ผู้ป่วยพ่นยาหรืออมยาในโทรกลีเซอรินได้ถึง 3 ครั้ง แต่แต่ละครั้งห่างกัน 3 – 5 นาทีทราบได้ที่ยังมีการไหลเวียนเลือดเสถียรที่อยู่^{49,50} ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สนองตอบต่อในโทรกลีเซอริน หากได้รับอนุมัติจากแพทย์ผู้ควบคุมหรือหากระเบียบปฏิบัติของสถาบันนั้นอนุญาตให้ทำได้ เวชกรฉุกเฉินสามารถฉีดยามอร์ฟินแก่ผู้ป่วยได้

8.4 การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในรถฉุกเฉิน

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) แบบ 12-lead ในรถฉุกเฉินแล้วแจ้งให้รพ.ปลายทางทราบล่วงหน้าก่อนไปถึงช่วยให้กระบวนการวินิจฉัยโรคทำได้เร็วขึ้น ลดระยะเวลาที่ใช้ในการฉีดยาละลายลิ่มเลือด และอาจช่วยลดอัตราการตายลง⁵¹⁻⁶⁴ งานวิจัยส่วนใหญ่พบว่าการทำ ECG 12 lead ในรถฉุกเฉินช่วยลดระยะเวลาเปิดหลอดเลือด (door to reperfusion therapy) ลงได้ 10-60 นาที การส่งสัญญาณ ECG ที่มีคุณภาพดีพอที่จะใช้อ่านได้จากรถฉุกเฉินไปยังห้องฉุกเฉินในรพ.ทำได้ง่าย^{53,58,65,66} โดยกินเวลาทำงานที่หน้างานเพิ่มขึ้นอีกเพียง 0.2 - 5.6 นาทีเท่านั้น^{52,56,65-68}

เวชกรฉุกเฉินและพยาบาลประจำรถฉุกเฉินที่ได้รับการฝึกอบรมมาดีแล้วสามารถวินิจฉัยภาวะ ST-elevation แบบคลาสสิก (>1 มม. ปรากฏใน 2 leadsติดกันขึ้นไป) จาก ECG 12lead ได้โดยมีความถูกต้อง 91% - 100% และมีความไว (sensitivity) 71% - 97% เมื่อเทียบกับการอ่านโดยแพทย์โรคหัวใจหรือแพทย์เวชศาสตร์ฉุกเฉิน^{69,70} การส่งคลื่นหัวใจเข้ารพ. สามารถทำได้ทั้งโดยใช้วิทยุหรือโทรศัพท์มือถือ^{56,61-64}

คำแนะนำคือระบบรถฉุกเฉินที่ให้บริการในและชานเมืองใหญ่ควรมีเครื่องอ่าน 12-lead ECG ในรถฉุกเฉิน (Class I) ควรตรวจ 12-lead ECG ในรถฉุกเฉินแล้วแจ้งรพ.ล่วงหน้ากรณีผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของ ACS ทุกสาย (Class IIa) จะด้วยวิธีส่งภาพคลื่นหัวใจหรือส่งค่าอ่านไปก็ได้ (Class IIa) ในกรณีที่เวชกรรมฉุกเฉินวินิจฉัย STEMI ได้ในรถฉุกเฉิน ควรเริ่มทำการตรวจตาม **Fibrinolytic checklist** ตามตารางข้างล่าง

Fibrinolytic Checklist

Absolute Contraindications

- Any prior intracranial hemorrhage
- Known structural cerebral vascular lesion (eg, AVM)
- Known malignant intracranial neoplasm (primary or metastatic)
- Ischemic stroke within 3 months EXCEPT acute ischemic stroke within 3 hours
- Suspected aortic dissection
- Active bleeding or bleeding diathesis (excluding menses)
- Significant closed head trauma or facial trauma within 3 months

Relative Contraindications

- History of chronic, severe, poorly controlled hypertension
- Severe uncontrolled hypertension on presentation (SBP >180 mm Hg or DBP >110 mm Hg)[†]
- History of prior ischemic stroke >3 months, dementia, or known intracranial pathology not covered in contraindications
- Traumatic or prolonged (>10 minutes) CPR or major surgery (<3 weeks)
- Recent (within 2 to 4 weeks) internal bleeding
- Noncompressible vascular punctures
- For streptokinase/anistreplase: prior exposure (>5 days ago) or prior allergic reaction to these agents
- Pregnancy
- Active peptic ulcer
- Current use of anticoagulants: the higher the INR, the higher the risk of bleeding

AVM indicates arteriovenous malformation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; and INR, International Normalized Ratio.

*Viewed as advisory for clinical decision making and may not be all-inclusive or definitive.

†Could be an absolute contraindication in low-risk patients with myocardial infarction.

8.5 การให้ยาละลายลิ่มเลือดในโรคฉกฉุน

งานวิจัยคลินิกหลายรายการยืนยันประโยชน์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดเร็วที่สุดหลักเกิดอาการในผู้ป่วย STEMI หรือผู้ป่วยที่มี left bundle branch block (LBBB) เกิดขึ้นใหม่^{67,71} การวิจัยแบบสุ่มตัวอย่างไปข้างหน้าซึ่งเป็นหลักฐานชั้น 1 หลายรายงานยืนยันว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดในโรคฉกฉุนในผู้ป่วย STEMI ที่ไม่มีข้อห้ามให้ยา ช่วยลดระยะเวลาก่อนได้ยา และลดอัตราการตาย⁷²⁻⁷⁴

งานวิจัยให้แพทย์ฉีดยาละลายลิ่มเลือดที่บ้าน (Physicians in the Grampian Region Early Anistreplase Trial - GREAT)⁷³ พบว่าสามารถให้ยาได้เร็วกว่าในรพ. 130 นาที และลดอัตราการตายในรพ.ลงได้ 50% และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีและที่ 5 ปีสูงกว่ารวมมาให้ยาในรพ.^{75,76} การฉีดยาละลายลิ่มเลือดเข้าไป 1 ชม.เพิ่มอัตราเสี่ยง (hazard ratio)ต่อการตายอีก 20% ซึ่งเทียบได้กับเสียชีวิตเพิ่มขึ้นไปอีก 43 ชีวิตต่อทุกๆผู้ป่วยที่รักษาทั้งหมด 1000 คนในช่วงเวลา 5 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูลการให้ยาละลายลิ่มเลือดนอกรพ.ด้วยวิธี meta-analysis พบว่าผลการรักษาดีกว่าไม่ให้ 17%

186 ACLS 2005 เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ใช้สัญญาอนุญาตของครีเอทีฟคอมมอนส์ แบบแสดงที่มา 3.0

<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/th>

โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่สามารถให้ได้เร็วกว่ารอมาให้นรพ. 60- 90 นาทีขึ้นไป⁷¹ การเลือกวิเคราะห์งานวิจัยที่เป็นหลักฐานชั้น 1 จำนวน 6 รายการ มีคนใช้รวม 6,434 คน ด้วยวิธี meta-analysis⁷² พบว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดนอกรพ.ลดอัตราการตายในรพ.จากทุกสาเหตุลงได้มากกว่าเมื่อรอมาให้นรพ. โดยทุกจำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษา 62 คน จะลดการตายได้มากกว่า 1 คน ผลอันนี้คงที่ไม่ว่าพื้นฐานการศึกษาอบรมและประสบการณ์ของบุคลากรที่ให้นยาจะแตกต่างกันอย่างไร

ในคำแนะนำของวิทยาลัยแพทย์โรคหัวใจอเมริกันฉบับเก่า (*ECC Guidelines 2000*)⁷³ แนะนำให้ฉีดยาละลายลิ่มเลือดนอกรพ.ถ้าสามารถฉีดได้เร็วกว่ารอมาฉีดในรพ.เกิน 1 ชั่วโมงขึ้นไป แต่งานวิจัยที่สวิสซึ่งเป็นหลักฐานชั้น 1⁷⁴ ยืนยันว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดนอกรพ.ให้ประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญแม้จะให้ก่อนมาถึงรพ.ไม่ถึง 15 นาที⁷⁴

โดยสรุป การฉีดยาละลายลิ่มเลือดนอกรพ.ในผู้ป่วย STEMI ที่ไม่มีข้อบ่งห้าม เป็นวิธีรักษาที่ปลอดภัย ทำได้ และควรทำ (Class IIa) ไม่ว่าจะเป็นการให้โดยเวชกรฉุกเฉิน พยาบาล หรือแพทย์ ทั้งนี้ควรให้ภายใน 6 หลังเริ่มเกิดอาการ โดยต้องมี (1) ระเบียบปฏิบัติ (2) fibrinolytic checklists, (3) คลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 lead ณ ที่ให้นยา (4) สมาชิกที่รักษาที่ปฏิบัติการช่วยชีวิตขั้นสูงได้ (5) ระบบสื่อสารกับรพ.ปลายทาง (6) แพทย์ผู้รับผิดชอบโครงการที่มีประสบการณ์ในการจัดการภาวะ STEMI (7) กระบวนการพัฒนาคุณภาพต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามหากพิจารณาจากอุปสรรคโดยรวมในปัจจุบันแล้ว ระบบรถฉุกเฉินควรมุ่งไปที่การวินิจฉัยให้ได้เร็ว การขนส่งที่เร็ว และการแจ้งภาพหรือผล ECG ให้รพ.ทราบล่วงหน้าโดยเร็ว แทนที่จะมุ่งเน้นที่การฉีดยาละลายลิ่มเลือดนอกรพ.

8.6 การคัดกรองผู้ป่วย (Triage) และการส่งต่อ

การคัดกรองผู้ป่วยนอกรพ.

ระเบียบปฏิบัติสำหรับรถฉุกเฉินและรพ.ควรบอกเกณฑ์ให้ชัดว่า (1) จะส่งผู้ป่วยที่มีอาการแบบใด (2) ไปศูนย์โรคหัวใจที่ใด (3) เมื่อใดต้องให้ยาละลายลิ่มเลือดก่อนส่งต่อ ในกรณีนี้ส่งต่อ ACC/AHA guidelines แนะนำให้รักษาระยะเวลาจากเข้าประตูรพ.ต้นทางล้นหมุนออกจากรพ. (door-to-departure time) ไม่ให้เกิน 30 นาที¹² ในกรณีนี้แพทย์ผู้ควบคุมระบบรถฉุกเฉินอาจกำหนดนโยบายให้ห้วงข้ามรพ.ขนาดเล็กที่รักษาด้วยยาได้เพียงอย่างเดียวเพื่อตรงไปยังรพ.ที่ทำการตรวจสอบหัวใจใช้บอลลูนขยายหลอดเลือด หรือ percutaneous cardiac intervention (PCI) ได้ ผู้ป่วยที่ต้องทำ PCI ได้แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก น้ำท่วมปอด มีกล้ามเนื้อหัวใจตายเป็นบริเวณกว้าง หรือมีข้อบ่งห้ามการให้ยาละลายลิ่มเลือด

ณ วันนี้อย่างไม่มีการสุ่มศึกษาเปรียบเทียบที่มีขนาดใหญ่พอที่จะบอกได้เด็ดขาดว่าระหว่างการคัดผู้ป่วยส่งไปให้ศูนย์โรคหัวใจที่ทำการตรวจสอบหัวใจและใช้บอลลูนขยายหลอดเลือด (percutaneous coronary intervention -PCI) ทันที กับการฉีดยาละลายลิ่มเลือด อย่างไรจะให้ผลดีกว่ากัน การประเมินงานวิจัยสุ่มศึกษาการส่งต่อเท่าที่มี ⁷⁸⁻⁸⁰ ให้ข้อสรุปโน้มเอียงไปทางสนับสนุนว่าการส่งต่อผู้ป่วย STEMI ไปศูนย์โรคหัวใจที่ทำ PCI ได้โดยตรงทันทีให้ผลดีกว่าการฉีดยาละลายลิ่มเลือด การศึกษาเปรียบเทียบความคุ้มค่าของการรักษาด้วยวิธี PCI กับด้วยวิธีฉีดยาละลายลิ่มเลือด (CAPTIM) trial⁸¹ พบว่าการส่งผู้ป่วยตรงไปทำ PCI ทันทีมีความคุ้มค่ามากกว่าหากการขนส่งใช้เวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมงและมีแพทย์ไปด้วย แต่ข้อมูลจากงานวิจัยเหล่านี้ไม่อาจสรุปประเด็นความปลอดภัยของการส่งต่อได้เพราะงานวิจัยได้แยกเอาผู้ป่วยที่อาการหนักมากออกไป จึงยังไม่มีหลักฐานมากพอที่จะแนะนำให้รถฉุกเฉินขับผ่านรพ.ท้องถิ่นเพื่อส่งผู้ป่วยไปทำ PCI ในศูนย์โรคหัวใจโดยตรง (Class Indeterminate)

8.7 การส่งต่อระหว่างรพ.

ผู้ป่วย STEMI ทุกรายที่มีอาการมาไม่เกิน 12 ชม.ควรได้รับการเปิดหลอดเลือดด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งระหว่างฉีดยาละลายลิ่มเลือดกับทำ PCI(Class I). ถ้าผู้ป่วยมาที่รพ.ที่ทำ PCI เองไม่ได้ มีทางเลือกให้ 3 ทางคือ (1) ฉีดยาละลายลิ่มเลือด (2) ส่งต่อไปทำ PCI (3) ฉีดยาละลายลิ่มเลือดก่อนแล้วส่งต่อไปทำ PCI โดยใช้ระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการ ภาวะแทรกซ้อน ข้อบ่งห้าม และระยะเวลาที่ต้องใช้ในการฉีดยาเทียบกับทำ PCI เป็นตัวช่วยเลือกการรักษา

งานวิจัยสุ่มตัวอย่างสองรายงาน⁷⁸⁻⁸⁰ และการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ meta-analysis,⁸² ในผู้ป่วย STEMI ที่มาถึงรพ.ขนาดเล็กและทำ PCI ไม่ได้ หลังจากที่เกิดอาการเจ็บหน้าอกได้นาน 3 - 12 ชั่วโมง พบว่าถ้าส่งผู้ป่วยไปทำ PCI ที่รพ.อื่นซึ่งมีปริมาณการทำ PCI มากกว่าปีละ 75 ราย จะได้ผลดีกว่าฉีดยาละลายลิ่มเลือดที่รพ.แห่งนั้น ในรายงานนี้สามารถขยายหลอดเลือดได้ภายใน 93 นาทีหลังจากตัดสินใจส่งต่อ^{80,83-85} จึงนำมาสู่คำแนะนำในปัจจุบันนี้ว่าคนไข้ STEMI ที่มาถึงรพ.ท้องถิ่นช้ากว่า 3 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ guidelines แนะนำว่าหากสามารถส่งผู้ป่วยไปทำ PCI ได้เสร็จใน 90 นาที ให้ส่งผู้ป่วยไปทำ PCI¹² แต่หากผู้ป่วยมาถึงรพ.เร็วกว่า 3 ชั่วโมง ผลดีของการส่งต่อไปทำ PCI ไม่ชัดเจน (Class Indeterminate).

8.8 การฉีดยาละลายลิ่มเลือดก่อนแล้วค่อยส่งต่อไปทำ PCI

ข้อมูลทั้งที่เป็นหลักฐานชั้น 1⁸⁶⁻⁸⁸ และการวิเคราะห์แบบ meta-analyses⁸⁹⁻⁹¹ ที่ได้ในระหว่างปี ค.ศ. 1980 -1990 ไม่สนับสนุนให้ฉีดยาละลายลิ่มเลือดก่อนแล้วค่อยส่งผู้ป่วยต่อไปทำ PCI แต่ทั้งหมดเป็นการศึกษากรณีผู้ป่วยอยู่ในรพ.และสมัยนั้นยังไม่มีการใช้ขดลวดถ่างหลอดเลือด (stent) และยังไม่มียาดี ๆ มาใช้ในขณะทำ PCI เช่นในปัจจุบัน งานวิจัยชั้น 1 ในยุคต่อมา 3 รายการสรุปได้ว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดแล้วส่งต่อไปทำ PCI ดีกว่าไม่ส่ง⁹²⁻⁹⁴ รายงานล่าสุดอีกรายการหนึ่งซึ่งเป็นรายงานขนาดเล็ก⁷⁹ ก็สรุปได้ว่าการรีบทำ PCI เสียแต่ที่แรกให้ผลระยะยาวดีกว่าการฉีดยาละลายลิ่มเลือดอย่างเดียว⁹⁴

โดยภาพรวมแล้วหลักฐานยังไม่พอที่จะแนะนำให้ส่งผู้ป่วยที่พบใน 24 ชั่วโมงแรกและได้ฉีดยาละลายลิ่มเลือดในรพ.ชุมชนแล้วไปทำ PCI เป็นรูปที่นทุกราย

8.9 กรณีพิเศษที่ควรส่งต่อไปทำ PCI เสมอ

กรณีพิเศษที่เหมาะสมที่จะส่งต่อไปทำ PCI ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของช็อก (มี pulmonary congestion ร่วมกับชีพจรเร็วกว่า 100 ครั้งต่อนาที และความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 100 mm Hg) ข้อมูลจาก The Second National Registry of Myocardial Infarction พบว่าอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญหากรักษาด้วยวิธีทำ PCI เมื่อเทียบกับวิธีฉีดยาละลายลิ่มเลือด⁹⁵ ในงานวิจัยที่ชื่อ SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) trial, ได้สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยช็อก 152 รายมาฉีดสียายหลอดเลือดทันที (early revascularization) และผู้ป่วยอีก 150 รายมารับการรักษาทั่วไปให้หายช็อกก่อน รวมทั้งฉีดยาละลายลิ่มเลือดถ้าเห็นสมควร เมื่อดีขึ้นแล้วจึงค่อยไปทำฉีดสียายหลอดเลือด (delayed revascularization) พบว่าอัตราการตายใน 30 วันแรกไม่ต่างกัน แต่อัตราตายที่ 6 เดือนหลังจากนั้นต่ำกว่าอย่างชัดเจนในพวกที่รักษาแบบ early revascularization 150 patients were assigned to a strategy of initial medical stabilization that included fibrinolytics, and 25% had delayed revascularization (50.3% versus 63.1%)⁹⁶ และเมื่อเจาะลึกลงไปเฉพาะกลุ่มย่อยของผู้ป่วยช็อกที่มีอายุไม่

ถึง 75 ปีก็พบว่าการรักษาแบบ early revascularization มีอัตราการตายใน 30 วันแรกต่ำกว่า 15.4% และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีสูงกว่าพวกที่รักษาแบบ delayed revascularization⁹⁷

คำแนะนำคือขณะนี้ยังไม่มีความชัดเจนมากพอที่จะบอกว่าควรส่งผู้ป่วย STMI ที่ฉีดยาละลายลิ่มเลือดที่รพ.ชุมชนและ stable ดีแล้วไปทำ PCI ต่อทุกราย แต่แนะนำว่าหากเป็นผู้ป่วยที่อายุไม่ถึง 75 ปี หรือผู้ป่วยที่มีอาการช็อกยึดเยื่อที่ระลอกนับจากเจ็บหน้าอกมายังไม่เกิน 36 ชั่วโมง และคาดว่าจะสามารถทำ PCI ได้เสร็จในเวลาไม่เกิน 18 ชั่วโมงนับจากเริ่มมีอาการช็อก ควรส่งไปทำ PCI ทุกราย¹²

8.10 แนวคิดเรื่องความเสี่ยงที่จะจบแบบร้ายแรง (MACE)

การที่โรคหัวใจจบลงแบบร้ายแรง เช่นตาย หรือเกิด MI ซ้ำหรือเกิด MI ครั้งใหม่ หรือต้องทำการรักษาโดยเปิดหลอดเลือดแบบฉุกเฉิน เรียกว่า major adverse cardiovascular outcome (MACE) ความเสี่ยงที่จะเกิด MACE เป็นเป้าหมายสุดท้ายของการจัดชั้นความเสี่ยงของโรคหัวใจขาดเลือด

8.11 การประเมินและคัดกรองด้วย ECG

สมาชิกทีมงานห้องฉุกเฉินควรประเมินผู้ป่วยที่อาจเป็น ACS ให้เสร็จภายในเวลา 10 นาทีแรกหลังจากมาถึง ด้วยการซักประวัติเข้าประเด็นที่ต้องการ พร้อมไปกับการติด 12-lead ECG ขณะซักประวัติ (ถ้ายังไม่ได้ทำมาจากรถฉุกเฉิน)⁹⁸ การประเมินควรพุ่งเป้าไปที่ (1) อาการแน่นหน้าอกและ (2) อาการร่วมอื่นๆ (3) ประวัติโรคหัวใจในอดีต (4) ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจขาดเลือด และ (5) ประวัติข้อบ่งห้ามการใช้ยาละลายลิ่มเลือด

การประเมินนี้ต้องทำอย่างรวดเร็วโดยมีเป้าหมายที่จะให้การรักษาส่งเสริมกันในเวลาคือหากเลือกวิธีฉีดยาละลายลิ่มเลือด ระยะเวลาจากเข้าประตูห้องฉุกเฉินถึงได้ฉีดยา (door-to-drug) ต้องไม่เกิน 30 นาที หรือหากเลือกวิธีทำ PCI ระยะเวลาจากเข้าประตูห้องฉุกเฉินถึงเป่าบอลลูน (door-to-balloon inflation) ไม่เกิน 90 นาที

ความชักช้าเกิดขึ้นได้หลายขั้นตอนตั้งแต่ (1) รอทำ ECG (door to data) หรือ (2) ทำ ECG แล้วรอแพทย์หรือญาติตัดสินใจ (data to decision) หรือ (3) ตัดสินใจแล้วรอลงมือรักษา (decision to drug หรือ decision to PCI) ซึ่งความล่าช้าที่เกิดในระหว่างสี่ขั้นตอนนี้เรียกรวมกันว่า "4 D's."⁹⁹ สมาชิกทีมงานห้องฉุกเฉินต้องหาทางจัดให้สั้นที่สุด งานวิจัยพบว่าการขนส่งผู้ป่วยจากข้างนอกมายังรพ.นั้นมีความล่าช้าเกิดขึ้นเพียง 5% ของเวลาทั้งหมดที่ใช้ แต่ความล่าช้าในรพ.กินเวลาถึง 25%-33% ของเวลาทั้งหมด^{100,101}

การตรวจร่างกายเพื่อช่วยวินิจฉัย ช่วยแยกสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกัน และช่วยประเมินภาวะแทรกซ้อนของ ACS แต่แม้ว่าอาการและอาการแสดงจะช่วยวินิจฉัยโรคได้ แต่หลักฐานจากการวิจัยยืนยันว่าเพียงแค่อารมณ์และอาการแสดงไม่พอที่จะวินิจฉัยโรคนี้ ต้องอาศัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจและหรือการตรวจ cardiac marker ด้วย¹⁰²⁻¹⁰⁵

คลื่นไฟฟ้าหัวใจ จะเป็นตัวช่วยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสามกลุ่ม คือ

1. กลุ่มที่มี ST-elevation หรือ LBBB ที่เกิดขึ้นใหม่(หากมี คลื่นไฟฟ้าหัวใจ เก่าเปรียบเทียบ) หรือน่าสงสัยว่าจะเกิดขึ้นใหม่ (หากไม่มี คลื่นไฟฟ้าหัวใจ เก่าเปรียบเทียบ) จะวินิจฉัยว่ามี ST-elevation ก็ต่อเมื่อ ST ยกขึ้นสูงตั้งแต่ 1 mm (0.1 mV) ขึ้นไปในอย่างน้อย 2 leads ที่อยู่ติดกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จัดเป็น *ST-elevation MI (STEMI)*.
2. กลุ่มที่มี ST-depression ตั้งแต่ 0.5 mm (0.05 mV) หรือมากกว่า หรือมี T-wave inversion ร่วมกับอาการเจ็บแน่นหน้าอกยังอยู่ กลุ่มนี้เรียกว่าเป็น *non-ST-elevation MI (NSTEMI)* หรือ Unstable angina (UA) บางที่จึงเรียกรวมโดยคำย่อว่า UA/NSTEMI ผู้ป่วยที่มี ST-elevation ไม่ชัด คือไม่ถึง 0.5 mm หรือมีอยู่ไม่นาน คือไม่ถึง 20 นาที แต่ว่ามีอาการเจ็บแน่นหน้าอกด้วย ก็จัดอยู่ในกลุ่มนี้
3. กลุ่มที่ไม่มีอาการเจ็บหน้าอกแล้ว ทั้ง คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ก็ปกติหรือเปะปะไม่อาจจัดเข้าสูตรไหนได้ เช่นมี ST deviation ไม่ถึง 0.5 mm (0.05 mV) หรือมี T-wave inversion ไม่ชัด คือไม่ถึง 0.2 mV.

8.12 การตรวจเลือดหา Cardiac Markers

สารใดๆ ที่ตรวจพบได้ในเลือดและช่วยบ่งบอกพยาธิสภาพของหัวใจ เรียกว่า cardiac marker ปัจจุบันนี้เราสามารถตรวจเลือดหาโทรโปนิน (troponin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มาจากหัวใจและบ่งบอกถึงพยาธิสภาพที่หัวใจได้ดีกว่าเอ็นไซม์จากกล้ามเนื้อหัวใจเช่น creatine kinase isoenzyme (CK-MB) ที่นิยมใช้กันมาแต่เดิม การที่ระดับ โทรโปนิน ในเลือดสูงขึ้นสัมพันธ์กับการมีโอกาสดายหรือจบลงด้วยผลร้ายแรงมากขึ้น¹⁰⁶ ผู้ป่วยที่มีระดับ โทรโปนิน เพิ่มขึ้นสูงหมายถึงมีการอุดตันหลอดเลือดด้วยลิ่มเลือดและเกิดลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันหลอดเลือดส่วนปลาย (microvascular embolization) มาก

ควรเจาะเลือดหาโทรโปนินทันทีเมื่อเริ่มประเมินผู้ป่วย แต่การตัดสินใจรักษา STEMI ควรดำเนินไปทันทีโดยไม่ต้องรอฟังผลตรวจ โทรโปนิน การใช้ระดับโทรโปนินช่วยวินิจฉัยต้องทราบว่ามันมีข้อจำกัดตรงที่ในระหว่าง 4 - 6 ชั่วโมงแรกของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ต้องรอไปถึง 6 - 8 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการเจ็บหน้าอกระดับของโทรโปนินในเลือดจึงจะสูงขึ้น ด้วยเหตุนี้ โทรโปนิน จึงไม่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยในรถฉุกเฉินก่อนถึงรพ.¹⁰⁷⁻¹¹²

การเจาะเลือดดูทั้ง CK-MB และ โทรโปนินเป็นระยะๆช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย ในระยะหลังเริ่มมีอาการเกิน 4-6 ชั่วโมงไปแล้ว แต่ไม่ช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยในระยะ 4-6 แรกนับจากเริ่มมีอาการ^{113,114}

8.13 การจัดการผู้ป่วยกลุ่ม STEMI

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 ซึ่งมี STEMI มีภาวะหลอดเลือดหัวใจถูกลิ่มเลือดอุดตันโดยสิ้นเชิงเกิดขึ้น การรักษาจึงต้องมุ่งไปที่การเปิดหลอดเลือดจะด้วยการฉีดยาละลายลิ่มเลือดหรือทำ PCI ก็ตาม การประเมินความจำเป็นที่ต้องเปิดหลอดเลือดและลงมือบริหารจัดการไปในทิศทางนั้นควรเป็นหน้าที่ของแพทย์คนแรกที่พบเห็นผู้ป่วย ถ้าวินิจฉัยว่าผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด จะต้องทำให้ทันได้ door-to-needle time ไม่เกิน 30 นาที ไม่ต้องรอฟังผล โทรโปนิน ก่อนตัดสินใจเพราะผลตรวจจะเป็นลบในผู้ป่วย STEMI จำนวนหนึ่งที่มาถึงรพ.เร็ว การปรึกษาแพทย์โรคหัวใจหรือแพทย์ประจำครอบครัวของผู้ป่วยทำให้การรักษาช้าลงและอัตราการตายในรพ.เพิ่มขึ้น จึงควรทำเฉพาะกรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้อย่างชัดเจนเท่านั้น¹¹⁵ รพ.ที่สามารถทำ PCI ได้ควรมีระเบียบปฏิบัติที่ชัดเจนว่าทีมงานห้องฉุกเฉินจะต้องทำอะไร การปล่อยให้ทีมงานสับสนงงงวยว่าจะรักษาด้วยการฉีดยาละลายลิ่มเลือดดีหรือทำ PCI ดีทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาช้าลง

ตารางที่ 2 ST-Segment Elevation or New or Presumably New LBBB: Evaluation for Reperfusion

Step 1: Assess time and risk	
Time since onset of symptoms	
Risk of STEMI	
Risk of fibrinolysis	
Time required to transport to skilled PCI catheterization suite	
Step 2: Select reperfusion (fibrinolysis or invasive) strategy	
<i>Note:</i> If presentation <3 hours and no delay for PCI, then no preference for either strategy.	
Fibrinolysis is generally preferred if:	An invasive strategy is generally preferred if:
<ul style="list-style-type: none"> • Early presentation (≤ 3 hours from symptom onset) • Invasive strategy is not an option (eg, lack of access to skilled PCI facility or difficult vascular access) or would be delayed <ul style="list-style-type: none"> —Medical contact-to-balloon or door-balloon >90 min —(Door-to-balloon) minus (door-to-needle) is >1 hour • No contraindications to fibrinolysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Late presentation (symptom onset >3 hours ago) • Skilled PCI facility available with surgical backup • Medical contact-to-balloon or door-balloon <90 min • (Door-to-balloon) minus (door-to-needle) is <1 hour • Contraindications to fibrinolysis, including increased risk of bleeding and ICH • High risk from STEMI (CHF, Killip class is ≥ 3) • Diagnosis of STEMI is in doubt
Modified from ACC/AHA 2004 Update Recommendations. ¹¹²	

8.14 การจัดการผู้ป่วยกลุ่ม UA / NSTEMI

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 นี้คือผู้ที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก แต่ไม่มี ST-elevation ทั้งนี้คลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจเป็น ST-depression หรือเป็นแบบสะเปะสะปะ (nondiagnostic) หรือเป็นแบบคลื่นปกติก็ได้ กรณีเป็นแบบ ST-depression เป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะจบแบบร้ายแรง (MACE) อย่างไรก็ตาม โดยรวมแล้วผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 หรือ NSTEMI นี้จะไม่ได้ประโยชน์อะไรจากการฉีดยาละลายลิ่มเลือด ในทางตรงข้ามการฉีดยาละลายลิ่มเลือดอาจมีผลเสีย¹¹⁶

แม้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งคลื่นไฟฟ้าผิดปกติไปเพราะโรคอื่นที่ไม่เกี่ยวกับหัวใจขาดเลือดเลย เช่นกล้ามเนื้อหัวใจหนาเป็นต้น แต่ส่วนใหญ่มักเกิดจากมีลิ้มเลือดไปอุดตันหลอดเลือดหัวใจไว้บางส่วน อาการจึงมักขึ้น ๆ ลง ๆ สัมพันธ์กับการที่ลิ้มเลือดที่มักจะพอกขยายใหญ่ขึ้นอุดตันมากขึ้น หรือบางทีก็ถูกละลายให้เล็กลงและอุดตันหลอดเลือดน้อยลง การรักษาจึงทำแบบตีขลุมโดยมุ่งไปที่การให้ยาต้านเกล็ดเลือดเช่นแอสไพริน ให้ยาต้านท롬บิโนเพื่อไม่ให้เลือดแข็งตัวเพิ่ม และให้ยาบรรเทาอาการเจ็บหน้าอก โดยเหมาเอาว่าผู้ป่วยทุกคนในกลุ่มนี้มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดบางส่วน

การเจาะเลือดดู โทรโปนิน มักทำเป็นระยะในระหว่างการประเมินผู้ป่วย ถ้า โทรโปนิน เพิ่มขึ้นจากเดิม หมายความว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะจบแบบร้ายแรง (MACE) งานวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ โทรโปนิน เพิ่มขึ้นนี้ควรรักษาโดยให้ยาในกลุ่ม glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor และมุ่งไปทางตรวจสอบหัวใจเพื่อทำ PCI ให้เร็วขึ้น ดังนั้น โทรโปนิน จึงเป็นตัวช่วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจในการประเมินผู้ป่วยต่อเนื่อง แต่ขณะเดียวกันผู้รักษาพึงตระหนักด้วยว่า โทรโปนิน อาจสูงขึ้นได้ในโรคอื่นเช่น myocarditis, congestive heart failure, และ pulmonary embolism ได้เหมือนกัน

8.15 การจัดชั้นความเสี่ยงผู้ป่วยเจ็บหน้าอกแบบ Braunwald

การจัดชั้นความเสี่ยง (risk stratification) ผู้ป่วยเจ็บหน้าอกทำได้หลายแบบ คำแนะนำนี้ถือเอาตามแบบของคณะกรรมการของ ACC/AHA ที่มี Braundwald เป็นหัวหน้า^{11,117-120} ตารางข้างล่างนี้เป็นฉบับดัดแปลงซึ่ง Braunwald ตีพิมพ์ไว้ในหลายรายงาน^{118,120,121} ทั้งนี้โดยจัดชั้นความเสี่ยงตาม (1)ประวัติ (2) ลักษณะทางคลินิก (3) ผลแล็บ (4) คลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยแบ่งเป็นสองชั้น **ชั้นแรก** ประเมินว่ามีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคหัวใจขาดเลือดเพียงใดก่อน **ชั้นที่สอง** หยิบเอาพวกที่ประเมินแล้วว่ามีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคหัวใจขาดระดับมากและปานกลางมาประเมินต่อว่ามีความเสี่ยงที่จะจบแบบร้ายแรง (MACE) มากเพียงใด ดังตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 3. การจัดชั้นความเสี่ยงผู้ป่วยเจ็บหน้าอกแบบ Braunwald

ชั้นที่ 1. การประเมินความเสี่ยงที่จะเป็นโรคหัวใจขาดเลือด

	A: เสี่ยงสูง	B: เสี่ยงปานกลาง	C: เสี่ยงต่ำ
เกณฑ์	มีข้อใดข้อหนึ่งข้างล่างนี้	ไม่มีข้อใดในคอลัมน์ A แต่มีข้อใดข้อหนึ่งข้างล่างนี้	ไม่มีข้อใดในคอลัมน์ A แต่มีข้อใดข้อหนึ่งข้างล่างนี้
ประวัติ	อาการนำคือเจ็บหรือแน่นหน้าอกหรือแขนซ้าย ซึ่งเป็นแบบเดียวกับที่เคยเป็นมาก่อน และรู้มาก่อนนี้แล้วว่า เป็นโรคหัวใจขาดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย	- อาการนำคือเจ็บหรือแน่นหน้าอกหรือแขนซ้าย - เป็นเบาหวาน	- อาจเป็นอาการหัวใจขาดเลือด - อายุเกิน 70 ปี - เพศชาย - เสพย์โคเคน

ตรวจร่างกาย	<ul style="list-style-type: none"> - ฟังได้เสียง mitral regurgitation - ความดันเลือดต่ำ - เหนื่อยแตก - ฟังได้เสียง rales ที่แสดงถึง pulmonary edema 	มีโรคหลอดเลือดที่อื่นนอกจากหัวใจ	อาการเจ็บหรือแน่นหน้าอก เป็นมาขึ้นเมื่อกดหรือคลำ
คลื่นไฟฟ้าหัวใจ	มี ST deviation 0.5 mm ขึ้นไป หรือมี T-wave inversion ≥ 2 mm ที่เกิดขึ้นใหม่ ร่วมกับมีอาการ	Fixed Q waves	<ul style="list-style-type: none"> - คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ปกติหรือมี T-wave flattening หรือ T-wave inversion ใน lead ที่มี dominant R waves - Abnormal ST segments หรือ T waves ที่เป็นของมีอยู่เก่าแล้ว

ขั้นที่ 2. การประเมินความเสี่ยงที่จะจบแบบร้ายแรง (MACE)

คัดเลือกเอาเฉพาะกลุ่มเสี่ยงสูงและเสี่ยงปานกลางในขั้นที่ 1 มาประเมินเพิ่ม เพื่อคัดแยกเอาพวกความเสี่ยง ที่จะจบแบบร้ายแรงสูงและปานกลางไปทำPCI และให้ยาแบบ intensive ด้วยยาต้านเกล็ดเลือดและยาด้านทรอมบิน

	A: เสี่ยงสูง	B: เสี่ยงปานกลาง	C: เสี่ยงต่ำ
เกณฑ์	มีข้อใดข้อหนึ่งข้างล่างนี้	ไม่มีข้อใดในคอลัมน์ A แต่มีข้อใดข้อหนึ่งข้างล่างนี้	ไม่มีข้อใดในคอลัมน์ A แต่มีข้อใดข้อหนึ่งข้างล่างนี้
ประวัติ	เจ็บถี่ขึ้นใน 48 ชม. ที่ผ่านมา	<ul style="list-style-type: none"> - เป็น MI อยู่ก่อน หรือ - เคยเป็น stroke - เคยผ่าตัด CABG หรือหโมให้กินแอสไพรินมาก่อน 	- เป็นโรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน
ลักษณะการปวด	- ปวดขณะพัก ต่อเนื่อง นานเกิน 20 นาที	<ul style="list-style-type: none"> - ปวดขณะพัก ต่อเนื่อง นานเกิน 20 นาที แล้วหาย - ปวดขณะพัก ต่อเนื่อง นานไม่ถึง 20 นาที หรือดีขึ้นหลังอมหรือพ่นยา 	กลับมาเจ็บหน้าอกเวลาออกแรง (Class III or IV) อีกครั้งใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา แต่พักแล้วหาย

ตรวจร่างกาย	- มีอาการแสดงของPulmonary edema จาก ischemia - ฟังได้ MR ใหม่หรือของเก่าที่เป็นมากขึ้น - ความดันเลือดตก, brady หรือ tachycardia - ฟังได้เสียง S ₃ gallop หรือเสียง rale ที่เกิดใหม่หรือของเก่าที่ดิ่งขึ้น	อายุเกิน 70 ปี	อาการเจ็บหรือแน่นหน้าอกเป็นมาขึ้นเมื่อกอดหรือคลำ
คลื่นไฟฟ้าหัวใจ	-Transient ST- deviation (≥ 0.5 mm) ขณะมีเจ็บหน้าอกขณะพัก - มี bundle branch block เกิดใหม่หรือน่าจะเกิดใหม่ -Sustained VT	- T wave inversion ≥ 2 mm - Pathologic Q waves or T waves ที่มีอยู่เก่าแล้ว	-คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ปกติหรือไม่เปลี่ยนขณะเจ็บหน้าอก
cardiac marker	โทรโปนิน หรือ โทรโปนิน T สูง	CK-MB สูงร่วมกับมีข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น	ปกติ

8.16 คะแนนความเสี่ยงแบบ TIMI Risk Score

ในงานวิจัย Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) trial นักวิจัยได้เอาข้อมูลจากงานวิจัย ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events) trials ซึ่งศึกษาผู้ป่วยกลุ่ม UA/NSTEMI^{122,123} และจากงานวิจัย In-TIME trial ซึ่งศึกษาผู้ป่วย STEMI.¹²⁴ มาจัดทำคะแนนความเสี่ยง Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) risk score ซึ่งใช้ปัจจัยพยากรณ์ 7 ตัวซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดจุดจบอันใดอันหนึ่งในสามอันในเวลา 14 วัน คือ (1) ตาย (2) เกิด MI ซ้ำหรือเกิด MI ใหม่ (3) ต้องทำการเปิดหลอดเลือดอุดตัน คะแนนนี้ได้มาโดยการคำนวณแบบ multivariate logistic regression คะแนนนี้มีประโยชน์เพราะปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจที่ซักร้อยตัวไปสัมพันธ์กับจุดจบแบบร้ายแรง (MACE) น้อยมาก แต่ปัจจัยบางตัวที่ได้จากงานวิจัยทั้งสองเช่นประวัติได้แอสไพรินใน 7 วันที่ผ่านมา มีความสัมพันธ์กับจุดจบแบบร้ายแรง (MACE), มากกว่า¹²² ทั้งนี้อาจเนื่องจากว่าแอสไพรินเป็นตัวจำแนกกลุ่มผู้ป่วยเสี่ยงสูงหรือที่กำลังรับการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดแต่ไม่ได้ผลอยู่ก็ได้

ตารางที่ 4. TIMI Risk Score สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม UA/NSTEMI

Predictor Variable	Point Value of	
	Variable	Definition
Age \geq 65 years	1	
\geq 3 risk factors for CAD	1	Risk factors <ul style="list-style-type: none"> • Family history of CAD • Hypertension • Hypercholesterolemia • Diabetes • Current smoker
Aspirin use in last 7 days	1	
Recent, severe symptoms of angina	1	\geq 2 anginal events in last 24 hours
Elevated cardiac markers	1	CK-MB or cardiac-specific โทรโปนิน level
ST deviation \geq 0.5 mm	1	ST depression \geq 0.5 mm is significant; transient ST elevation $>$ 0.5 mm for $<$ 20 minutes is treated as ST-segment depression and is high risk; ST elevation \geq 1 mm for more than 20 minutes places these patients in the STEMI treatment category
Prior coronary artery stenosis \geq 50%	1	Risk predictor remains valid even if this information is unknown
Calculated TIMI Risk Score	Risk of \geq 1 Primary End Point* in \leq 14 Days	Risk Status
0 or 1	5%	Low
2	8%	
3	13%	Intermediate
4	20%	
5	26%	High

6 or 7

41%

*Primary end points: death, new or recurrent MI, or need for urgent revascularization.

การใช้ TIMI risk score ตรวจสอบกับจุดจบที่เกิดกับผู้ป่วยใน 4 งานวิจัย พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนกับจุดจบของผู้ป่วยค่อนข้างแม่นยำ¹²⁴⁻¹²⁸ ผู้อ่านสามารถ download ระบบการให้คะแนน TIMI risk score มาไว้ในคอมพิวเตอร์ PDA ของตนได้จากเว็บไซต์ www.TIMI.org.

การจัดชั้นความเสี่ยงออกเป็นชั้น 1-3 ตามแบบของ Braunwald ในตารางที่ 3 เป็นเครื่องมือที่ดีในการประเมินว่าผู้ป่วยรายใดที่เสี่ยงต่อการมีจุดจบร้ายแรง (MACE) ทำให้สามารถคัดผู้ป่วยกลุ่มนั้นไปรับการรักษาที่มากกว่าเดิม และสามารถหลีกเลี่ยงความผิดพลาดในการเอาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำไปทำการรักษาที่มีความเสี่ยงจากการรักษาสูงโดยไม่จำเป็น ขณะที่ TIMI risk เป็นเครื่องมือที่ดีในการเลือกเอาคำแนะนำในการรักษาใหม่ลงใช้กับผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีคะแนนความเสี่ยงสูง อาจได้ประโยชน์คุ้มกับการใช้วิธีการรักษาใหม่ๆมากกว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ

งานวิจัย TIMI trial ยังทำให้เกิดระบบให้คะแนนการไหลของเลือดในหลอดเลือดโคโรนารีไปยังกล้ามเนื้อหัวใจโดยแบ่งเกรดเป็น 0 (ไม่มีเลือดไหลไปเลย) ถึง 3 (เลือดไหลเร็วแบบปกติ) ซึ่งปัจจุบันนี้ได้กลายมาเป็นตัวชี้วัดผลสำเร็จของการทำ PCI ในงานวิจัยต่างๆ

8.17 ข้อบ่งชี้ว่าเมื่อไรควรทำการรักษาแบบ invasive

การจัดชั้นความเสี่ยงเป็นตัวคัดแยกผู้ป่วย NSTEMI และ UA ว่ารายใดควรได้รับการตรวจสวนหัวใจ ผลการตรวจสวนหัวใจจะเป็นตัวบอกว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับการทำ PCI หรือทำการผ่าตัดแก้ไขหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery bypass grafting - CABG).

คำแนะนำการช่วยชีวิตปีค.ศ. 2005 นิยามว่าผู้ป่วยต่อไปนี้มีความเสี่ยงสูง (ตัวบ่งชี้ที่ใช้อาจซ้ำซ้อนกับที่ใช้ใน TIMI risk score บางส่วน¹²²) คือ

- ผู้ป่วยที่มี ST depression เกิดขึ้นใหม่ร่วมกับผลเจาะเลือด โทรโปนิน ได้ผลบวก
- ผู้ป่วยที่มีอาการต่อเนื่องหรือเป็นซ้ำถี่
- ผู้ป่วยที่มี hemodynamic ไม่เสถียร หรือมี VT
- ผู้ป่วยที่มี LV function ไม่ดี (ejection fraction <40%)
- ผู้ป่วยที่มี คลื่นไฟฟ้าหัวใจหรือผลการประเมินอื่นบ่งบอกว่าน่าจะมี multivessel CAD

8.18 การจัดการผู้ป่วยที่ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ปกติหรือ nondiagnostic

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติหรือเป็นแบบ non diagnostic คือไม่มี ST T change มักไม่เป็น ACS แม้

หากเป็น ACS ก็เป็นพวกความเสี่ยงต่ำหรือเสี่ยงปานกลาง การจัดการผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงมุ่งไปที่การจัดชั้นความเสี่ยงให้ชัดเจนก่อน เพื่อจะได้แยกว่าเป็นพวกความเสี่ยงต่ำจริงซึ่งไม่ต้องทำอะไรมาก หรือเป็นพวกความเสี่ยงสูงซึ่งต้องได้รับการรักษาแบบเข้มข้นเช่นใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ยาต้านทროมบิโน หรือทำ PCI

8.19 การรักษา ACS เบื้องต้น

มาตรการที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยทุกคนที่สงสัยว่าเป็น ACS ทั้งในและนอก รพ. รวมถึง (1) การให้ออกซิเจน (2) การ monitoring หัวใจต่อเนื่อง (3) การแทง IV เปิดหลอดเลือดดำ และการให้ยาต่างๆข้างล่างนี้

ออกซิเจน

ควรให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วยทุกคนที่มี pulmonary congestion หรือมี oxygen saturation ต่ำกว่า 90% (Class I). และควรให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วยทุกคนที่เป็น ACS ในระยะ 6 ชั่วโมงแรกของการรักษา (Class IIa) การให้ออกซิเจนช่วยจำกัดบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจตายในสัตว์ทดลอง³¹ และช่วยลดปริมาณการเกิด ST-elevation ในผู้ป่วย STEMI³⁵ แม้ว่าการวิจัยในคนจะพิสูจน์ไม่ได้ว่าการให้ออกซิเจนมีประโยชน์ระยะยาวในผู้ป่วย³⁰ การให้ออกซิเจนระยะสั้นก็ยังมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่อาจมีภาวะ hypoxemia หรือมีความผิดปกติในการทำงานของปอดอยู่โดยที่ยังไม่ทราบขณะนั้น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคทางเดินลมหายใจอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ควรเฝ้าระวังการเกิด hypoventilation หลังให้ออกซิเจน การเฝ้าระวังดังกล่าวเป็นสิ่งที่ต้องทำกับผู้ป่วยทั่วไปด้วยเช่นกัน

แอสไพริน

การรีบให้กินยาแอสไพริน (acetylsalicylic acid -ASA) ทั้งในรพ.และในรต ฉุกเฉิน⁴⁷ ช่วยลดอัตราการตายในงานวิจัยหลายราย^{47,129-131} งานวิจัยจำนวนมากยืนยันความปลอดภัยของการให้แอสไพริน จึงควรให้ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น ACS ที่ไม่มีประวัติแพ้แอสไพรินและไม่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร กินแอสไพรินชนิดไม่เคลือบเม็ด (non enteric) ทุกรายทันทีที่ให้ได้

แอสไพรินออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดอย่างรวดเร็วโดยระงับการผลิต thromboxane A₂ จึงลดโอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดถูกอุดตันซ้ำ (reocclusion) และภาวะเกิดหัวใจขาดเลือดซ้ำหลังฉีดยาละลายลิ่มเลือด แอสไพรินโดยตัวมันเองสามารถลดอัตราการตายจาก AMI ได้ในงานวิจัย Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) และยังมีผลช่วยเสริมการลดอัตราการตายของ streptokinase อีกด้วย¹²⁹ การทบทวนงานวิจัย 145 รายการพบว่าแอสไพรินลดอุบัติการณ์หัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย AMI โดยรวม และลดการเกิด nonfatal MI และลดการตายจากเหตุเกี่ยวกับหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง¹³² แอสไพรินได้ผลดีกับผู้ป่วย UA ด้วย แนะนำให้ใช้ขนาดมาตรฐาน (160 - 325 mg) แม้ว่าขนาดสูงกว่านี้ก็อาจใช้ได้ การเคี้ยวเม็ดให้แตกก่อนหรือให้กินแอสไพรินในรูปสารละลายจะทำให้ดูดซึมและออกฤทธิ์เร็วขึ้นกว่ากลืนยาทั้งเม็ด^{133,134}

แนะนำให้รีบให้ผู้ป่วยที่สงสัย ACS ทุกคนเคี้ยวแล้วกลืนแอสไพรินหนึ่งเม็ด (160 - 325 mg) ครั้งเดียว ทั้งในรพ.และในรตฉุกเฉิน (Class I) แอสไพรินในรูปแบบอื่นเช่นสารละลายก็อาจใช้ได้ผลเทียบเท่าชนิดเม็ด ในผู้ป่วยคลื่นไส้อาเจียนหรือมีโรคทางเดินอาหารส่วนบน แนะนำให้ใช้ชนิดเหน็บทวาร (300 mg) ซึ่งเป็นวิธีที่ปลอดภัย

ไนโตรกลีเซอริน (หรือกลีเซอรอล ไตรไนเตรท)

ไนโตรกลีเซอรินเป็นยาบรรเทาปวดจากอาการเจ็บหน้าอกที่เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (angina) มันออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดที่ถูกลิ้มเลือดอุดตันอยู่ และหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำอื่นทั่วร่างกาย ทำให้ลดความดันเลือดได้และเกิดผลดีต่อระบบไหลเวียนเลือดด้วย แต่ประโยชน์จากการใช้ยานี้มีจำกัด เพราะยังไม่มีหลักฐานชัดเจนมาสนับสนุนว่าการให้ยานี้แก่ผู้ป่วย AMI เป็นรูทีนทุกรายไม่ว่าจะด้วยวิธีกิน ฉีด หรือใช้เฉพาะที่ จะมีประโยชน์จริงจึ้นนอกจากการบรรเทาปวดแต่อย่างใด¹³⁵ ดังนั้นเมื่อจำเป็นต้องใช้ยาลดความดันเลือด จึงควรเลือกยาอื่นที่หลักฐานระบุว่าลดอัตราการตายหรืออัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพได้ดีกว่าเช่นยาต้านเบต้าและ ACE inhibitor ก่อน เว้นเสียแต่ยาเหล่านั้นจะมีข้อห้ามใช้จึงจะใช้ไนโตรกลีเซอริน

การหยอดยาไนโตรกลีเซอริน IV มีข้อบ่งชี้ในกรณี (Class I):

- เจ็บแน่นหน้าอกต่อเนื่อง
- ใช้รักษาความดันเลือดสูง
- ใช้รักษาภาวะปอดคั่งน้ำ (pulmonary congestion)

ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกควรให้ดมหรือพ่นยาไนโตรกลีเซอรินได้ถึง 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 3-5 นาทีจนหายเจ็บหรือแน่นหรือจนเกิดความดันเลือดตก (Class I) ควรให้ไนโตรกลีเซอริน IV drip ในผู้ป่วย STEMI ที่มี LV failure และมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกต่อเนื่อง หรือมีความดันเลือดสูง หรือมีภาวะปอดคั่งน้ำ (Class I) ในผู้ป่วยที่เกิด recurrent ischemia ควรให้ไนโตรกลีเซอริน ทันทีใน 24 – 48 ชั่วโมงแรก โดยควรใช้แบบ IV drip เพื่อให้ง่ายต่อการปรับขนาด

ห้ามใช้ไนโตรกลีเซอริน (Class III) ในผู้ป่วยที่มีความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 90 mm Hg หรือต่ำกว่าของเดิมเกิน 30 mm หรือมีชีพจรช้ากว่า 50 ครั้งต่อนาที หรือเร็วกว่า 100 ครั้งต่อนาที ถ้าสงสัยว่าจะมี RV infarction จาก inferior wall MI หากจะให้ไนโตรกลีเซอรินต้องทำด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่งเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องการ preload สูงหัวใจจึงจะทำงานดี ห้ามให้ไนเตรทในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาภาวะอวัยวะเพศชายไม่แข็งตัวด้วยยากกลุ่ม phosphodiesterase inhibitor ใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมาหรือนานกว่านั้นหากเป็นยาชนิดออกฤทธิ์นาน (Class III)

มอร์ฟีน

มอร์ฟีนเป็นยาที่ใช้บรรเทาอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่ไม่สนองตอบต่อไนโตรกลีเซอริน ยานี้ยังช่วยลดภาวะปอดคั่งน้ำซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจาก ACS ได้ด้วย มอร์ฟีนเป็นยาขยายหลอดเลือดดำ ลด preload ต่อหัวใจ และลดการใช้ออกซิเจนของหัวใจลง ด้วยเหตุนี้จึงไม่ควรใช้มอร์ฟีนในผู้ป่วยที่อาจอยู่ในภาวะ hypovolemia ถ้าให้ยาแล้วเกิดความดันเลือดตก ให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนราบยกขาสูง ให้น้ำเกลือเพิ่ม volume และเฝ้าระวังภาวะปอดคั่งน้ำที่อาจเกิดจากให้น้ำเกลือมากเกินไป ขนาดที่ใช้ควรให้ครั้งละ 2 - 4 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แล้วให้ครั้งต่อไปซ้ำในขนาด 2 - 8 mg IV ทุก 5 - 15 นาที

8.20 Reperfusion Therapies

ความก้าวหน้าที่มีนัยสำคัญในการรักษา AMI ในสิบปีที่ผ่านมาคือการรักษาด้วยวิธีเปิดให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้ใหม่ (reperfusion therapy) ด้วยวิธีฉีดยาละลายลิ่มเลือด หรือวิธีสวนหัวใจใช้บอลลูนขยายหลอดเลือด (PCI) งานวิจัย

หลายรายการสรุปได้ว่าการฉีดยาละลายลิ่มเลือดทันทีภายใน 12 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการ เป็นมาตรฐานในการรักษา AMI หากไม่มีข้อห้ามใช้ยา¹³⁶⁻¹⁴⁰ การเปิดให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้ใหม่ช่วยลดอัตราการตาย ซึ่งยิ่งทำได้เร็วยิ่งได้ประโยชน์มาก หากฉีดยาละลายลิ่มเลือดได้ในชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการจะลดอัตราการตายได้ 47%^{139,140}

ความสำเร็จของการช่วยไม่ให้กล้ามเนื้อหัวใจตายและได้การพยากรณ์โรคที่ดี ได้แก่

- ใช้เวลาเปิดให้เลือดไปเลี้ยงหัวใจได้ใหม่สั้น^{136,140}
- เปิดหลอดเลือดได้สมบูรณ์และคงอยู่โดยไม่ถูกอุดตันใหม่ (ได้ TIMI flow grade 3)^{141,142}
- การไหลเวียนเลือดในระดับ microvascular เป็นปกติ^{116,143-145}

8.21 การใช้บอลลูนขยายหลอดเลือด (PCI)

การสวนหัวใจและใช้บอลลูนขยายหลอดเลือด (percutaneous cardiac intervention – PCI) โดยใส่หรือไม่ใส่ขดลวด (stent) เป็นรูปแบบของ PCI ที่ทำกันบ่อยที่สุด ภายวิจัยหลายรายการสรุปได้ว่า PCI ดีกว่าการฉีดยาละลายลิ่มเลือดถ้านับทั้งการตาย การเกิด stroke และการเกิด reinfarction เป็นจุดจบรวม^{78,80,82,96,168-173} แต่ผลดีเช่นนี้จะเกิดขึ้นก็เฉพาะการทำ PCI ในสถาบันที่ผู้ทำมีประสบการณ์ในการทำ PCI มากกว่าปีละ 75 ครั้ง ในสถาบันที่มีการทำ PCI ปีละไม่ต่ำกว่า 200 ครั้งและมีขีดความสามารถทำการผ่าตัดหัวใจด้วย

ปัจจุบันนี้แนะนำว่า PCI เป็นวิธีที่ดีกว่าการฉีดยาละลายลิ่มเลือดในการรักษา STEMI หากทำได้ใน 3 – 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ โดยต้องมีบุคลากรที่มีทักษะและทำเวลา door-to-balloon time ได้ต่ำกว่า 90 นาที หรือความแตกต่างระหว่างการใช้วิธีฉีดยาละลายลิ่มเลือดกับวิธีทำ PCI ไม่เกิน 60 นาที (Class I) นอกจากนี้ยังแนะนำให้ทำ PCI ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามการใช้ยาละลายลิ่มเลือด หรือช็อก หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดจาก MI.

ในผู้ป่วย STEMI ที่มาถึงรพ.เร็วกว่า 3 ชั่วโมงหลังเริ่มเจ็บหน้าอก เป็นระยะที่ผลการรักษาขึ้นอยู่กับเวลาค่อนข้างมาก และหลักฐานปัจจุบันยังสรุปไม่ได้ว่าวิธีรักษาแบบใดดีกว่าแบบใด (Class Indeterminate)

8.22 AMI ที่มีภาวะแทรกซ้อน

Cardiogenic Shock, LV Failure, และ Congestive Heart Failure

ถ้าภาวะ infarction กินบริเวณถึง 40% ของกล้ามเนื้อของ LV ผู้ป่วยจะมีอาการช็อกและมีอัตราการตายสูง ผู้ป่วยที่มี ST elevation จะเกิดภาวะช็อกเร็วกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ST elevation¹⁷⁴

แม้ว่าภาวะช็อกและหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) จะไม่ถือเป็นข้อห้ามของการฉีดยาละลายลิ่มเลือด แต่ควรเลือกทำ PCI หากอยู่ในรพ.ที่ทำได้ ACC/AHA guidelines แนะนำควรเลือกวิธีทำ PCI ทันทีถ้าผู้ป่วยที่ช็อกมาถึงภายใน 36 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการและสามารถทำ PCI ได้เสร็จในเวลาไม่เกิน 18 ชั่วโมงนับจากเริ่มมีอาการ¹² ในโรงพยาบาลที่ทำ PCI ไม่ได้ ควรรีบฉีดยาละลายลิ่มเลือดแล้วส่งผู้ป่วยต่อไปยังรพ.ที่ทำ PCI ได้หากผู้ป่วยไม่ดีขึ้น¹⁷⁵ ในกรณีเช่นนี้ ACC/AHA STEMI guidelines แนะนำว่าระยะเวลาจากเข้าประตูรพ.ถึงส่งพันรพ. (door-to-departure time) ไม่ควรเกิน 30 นาที¹²

RV Infarction

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาตายหรือขาดเลือด (RV infarction or ischemia) เกิดขึ้นได้ถึง 50% ของผู้ป่วยที่มี inferior wall MI แพทย์ควรสงสัย RV infarction ในผู้ป่วย inferior wall MI ที่มีความดันเลือดตก แต่ฟังปอดไม่มีภาวะปอดคั่งน้ำ ควรทำ right-sided ECG หรือ 15-lead ECG ในผู้ป่วยที่มี inferior wall MI หากพบมี ST-elevation มากกว่า 1 mm ใน in lead V4R แสดงว่าน่าจะมี RV infarction (sensitivity, 88%; specificity, 78%; diagnostic accuracy, 83%) และเป็นตัวพยากรณ์ที่ค่อนข้างแม่นยำว่าจะมีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายสูงขึ้น¹⁷⁶ อัตราตายในรพ.ของผู้ป่วย RV infarction ที่มีอาการ RV dysfunction มีประมาณ 25% - 30% ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรได้รับการรักษาด้วยวิธีเปิดหลอดเลือด การฉีดยาละลายลิ่มเลือด ลดการเกิด RV dysfunction ลงได้¹⁷⁷ PCI เป็นวิธีรักษาผู้ป่วย RV infarction ด้วยอีกวิธีหนึ่ง และควรเลือกวิธีทำ PCI เป็นวิธีหลักกรณีมีภาวะช็อกร่วมด้วย ผู้ป่วยช็อกที่มี RV failure มีอัตราการตายใกล้เคียงกับภาวะช็อกจาก LV failure.

ผู้ป่วยที่มี RV dysfunction และ RV infarction ต้องอาศัย volume เข้าไป fill ใน RV จึงจะได้ cardiac output พอเพียง¹⁷⁸ ดังนั้นจึงไม่ควรให้ยาในเตรท ยาขับปัสสาวะ และยาขยายหลอดเลือดอื่น ๆ เช่น ACE inhibitors เพราะอาจทำให้ความดันเลือดตกรุนแรงได้ เมื่อเกิดความดันเลือดตกในกรณีนี้ ควรรักษาด้วยการให้ IV fluid แบบ bolus.

8.23 การรักษาร่วม (Adjunctive Therapies)

คลอพิโดเกรล (Clopidogrel)

คลอพิโดเกรล ออกฤทธิ์ระงับ platelet adenosine diphosphate receptor ทำให้เกล็ดเลือดไม่จับกลุ่มกันผ่านกลไกคนละอันกับการออกฤทธิ์ของแอสไพริน ใน 6 ปีที่ผ่านมาได้มีงานวิจัยหลายรายการยืนยันว่า คลอพิโดเกรล มีประสิทธิภาพดีในการรักษาทั้ง ผู้ป่วยในกลุ่ม UA/NSTEMI และกลุ่ม STEMI.

งานวิจัยแบบสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยในรพ. 2 รายการซึ่งเป็นหลักฐานชั้น 1 ทั้งคู่^{179,180} และงานวิเคราะห์แบบ post-hoc analysis อีก 4 รายการซึ่งเป็นหลักฐานชั้น 7¹⁸¹⁻¹⁸⁴ สรุปได้ว่าการรักษาด้วย คลอพิโดเกรล ได้ผลดี ในรายงานเหล่านี้พบว่าเมื่อให้ คลอพิโดเกรล ควบกับแอสไพรินและเฮปารินแก่ผู้ป่วย ACS ที่มี cardiac marker และ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ผิดปกติภายใน 4 ชั่วโมงนับจากเริ่มเกิดอาการเจ็บหน้าอก จะช่วยลดการเกิด stroke และจุดจบแบบร้ายแรง (MACE) ลงได้ อีกงานวิจัยหนึ่งยืนยันว่า คลอพิโดเกรล ไม่เพิ่มภาวะเลือดออกเมื่อเทียบกับแอสไพริน¹⁸⁵ อีกงานวิจัยหนึ่งซึ่งเป็นหลักฐานชั้น 1 สรุปว่าถ้าให้คลอพิโดเกรล แก่ผู้ป่วย ACS ชนิดไม่มี ST elevation ใน 6 ชั่วโมงก่อนทำ PCI แบบไม่ฉุกเฉิน จะช่วยลดเหตุการณ์ร้ายแรงจากหัวใจขาดเลือด ณ วันที่ 28 หลังเกิดอาการลงได้¹⁸⁶

เมื่อให้ คลอพิโดเกรล กินพร้อมกับการเริ่มรักษา STEMI ด้วยการกินแอสไพรินบวกฉีดยาละลายลิ่มเลือด บวกการฉีดเฮปาริน (ไม่ว่าจะเป็น low-molecular-weight heparin [LMWH] หรือ unfractionated heparin [UFH]) ในขนาด 300-mg แล้วตามด้วยกินอีกวันละ 75 mg เป็นเวลานานได้ถึง 8 วันในรพ. จะช่วยให้ coronary artery patency ดีขึ้นและลดจุดจบแบบร้ายแรง (MACE) ลงได้¹⁸⁷

ในงานวิจัย คลอพิโดเกรล in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) trial ซึ่งให้ คลอพิโดเกรล ในผู้ป่วยที่ต้องทำผ่าตัดแก้ไขหลอดเลือดหัวใจตีบ (CABG) จำนวน 2072 รายพบว่ามิผลให้เกิดเลือดออก(ที่ไม่ใช่

เลือดออกในสมอง)หลังเริ่มให้ยา 5-7 วันมากขึ้น¹⁸⁴ นอกจากนี้การวิเคราะห์งานวิจัยนี้แบบ post-hoc analysis สรุปได้ว่าการให้ clopidogrel มีแนวโน้มไปทางก่อให้เกิด life threatening bleeding ต่อมาอีกงานวิจัยหนึ่งทำการวิเคราะห์แบบ risk-to-benefit ratio สรุปว่าความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกจากการให้ clopidogrel ในผู้ป่วยผ่าตัด CABG อยู่ในระดับไม่มาก¹⁸⁴ งานวิจัยแบบสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้าผ่าตัด CABG จำนวน 136 รายซึ่งเป็นหลักฐานชั้น 1 พบว่ายาอัตราการเกิดเลือดออกใน 5-7 วันไม่ได้เพิ่มขึ้น¹⁸⁷ ความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย ACS ต้องชั่งน้ำหนักกับความเสี่ยงที่จะเกิดเหตุการณ์ร้ายหากไม่ได้ให้ยา ACC/AHA guidelines แนะนำว่ากรณีที่คาดว่าจะมีการผ่าตัด CABG ควรชดเชย clopidogrel นาน 5 to 7 วันก่อนวันที่คาดว่าจะผ่าตัด¹² ขณะนี้กำลังมีงานวิจัยเพื่อประเมิน risk-benefit ของยาที่เพิ่มเติมอยู่

ด้วยหลักฐานที่มีอยู่นี้ จึงแนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจและ cardiac marker ยืนยันว่าเป็น ACS ที่ห้องฉุกเฉินชนิดที่ไม่ใช่ STEMI ด้วย clopidogrel 300 mg นอกเหนือไปจากยามาตรฐาน (เช่นแอสไพริน เฮปาริน และ GP IIb/IIIa inhibitors กรณีมีข้อบ่งชี้) ในผู้ป่วยทุกรายที่วางแผนรักษาด้วยยาหรือด้วยการทำ PCI¹⁸⁴ (Class I) และถือว่าไม่มีเหตุผลหากจะให้ผู้ป่วยที่มาห้องฉุกเฉินและสงสัยว่าเป็น ACS แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจหรือ cardiac marker ที่กินแอสไพรินไม่ได้เพราะแพ้ยาหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหารกินยา clopidogrel แทน (Class IIa) สำหรับผู้ป่วย STEMI ที่อายุไม่เกิน 75 ปีที่ได้รับการรักษาด้วยแอสไพริน เฮปาริน และฉีดยาละลายลิ่มเลือด ก็ควรให้กินยา clopidogrel 300 mg ด้วยเช่นกัน

ยากันเบต้า

การให้ยากันเบต้า (β -blockers) ลดขนาดของ infarct ลดการเกิด cardiac rupture และลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดลงได้¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ นอกจากนี้ยังช่วยลดการเกิด ventricular ectopy และ VF ได้ด้วย^{191,192} ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยากันเบต้าเข้าหลอดเลือดดำจะมีอัตราเกิด postinfarction ischemia และ nonfatal AMI ต่ำลง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากันเบต้าทันทีพบว่าอัตราการตายและอัตราเกิด nonfatal infarction ลดลงเล็กน้อยแต่ก็มีนัยสำคัญ¹⁹³ การฉีดยากันเบต้าเข้าหลอดเลือดดำอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วย ACS ชนิด NSTEMI ด้วย

ควรให้ยากันเบต้าแก่ผู้ป่วย ACS ที่ห้องฉุกเฉินทุกประเภททุกรายไม่ว่าจะต้องทำการเปิดหลอดเลือดหรือไม่ก็ตาม เว้นเสียแต่จะมีข้อบ่งห้าม (Class I) และควรใช้ยากันเบต้าชนิดฉีดรักษา tachyarrhythmias หรือความดันเลือดสูง (Class IIa).

ข้อบ่งห้ามในการใช้ยากันเบต้าได้แก่ (1) LV failure และปอดบวมน้ำระดับปานกลางหรือรุนแรง (2) ภาวะหัวใจเต้นช้า (<60 ครั้งต่อนาที), (3) ความดันเลือดซิสโตลิกต่ำกว่า 100 mm Hg (4) มีอาการแสดงว่าเลือดไปเลี้ยงปลายแขนปลายขาไม่ดี (5) second-degree or third-degree heart block (6) โรคทางเดินหายใจอุดกั้นที่กลับมามีอาการ กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับปานกลางหรือรุนแรงร่วมอยู่ด้วย ควรให้ยากันเบต้าแบบกินดีกว่า หลังจากผู้ป่วยเพิ่งกลับมา stable ใหม่อาจจะต้องให้ยาแบบแบ่งให้ทีละน้อย (titrate) ทั้งนี้เพื่อเปิดโอกาสให้ใช้ยา ACE inhibitors ซึ่งมีหลักฐานว่าลดอัตราการตายใน 30 วันได้ควบคู่กันไปกับยากันเบต้าตั้งแต่ระยะแรกของการรักษา

เฮปาริน

เฮปารินออกฤทธิ์ต้าน thrombin บินทางอ้อมซึ่งถูกใช้รักษาผู้ป่วย ACS กลุ่ม UA และ NSTEMI ร่วมกับการฉีดยาละลายลิ่มเลือดและร่วมกับแอสไพรินและยาต้านเกล็ดเลือดอื่น ๆ อย่างกว้างขวาง เฮปารินมีฤทธิ์กระตุ้นเกล็ดเลือดและทำให้เกิดเกล็ดเลือดในหนังสือเล่มนี้ใช้สัญลักษณ์ของครีเอทีฟคอมมอนส์ แบบแสดงที่มา 3.0

เลือดต่ำ (thrombocytopenia) ได้ด้วย¹⁹⁴ เฮปารินแบบเก่าซึ่งเป็นชนิดโมเลกุลใหญ่ (UFH) มีข้อดีหลายประการรวมทั้งการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกันคาดเดายาก ต้องให้ทาง IV เท่านั้น และต้องเจาะเลือดดู aPTT บ่อย เมื่อใช้เฮปารินชนิด UFH ร่วมกับการฉีดยาละลายลิ่มเลือดรักษา STEMI แนะนำให้ฉีด bolus dose ในขนาด 60 U/กก. ตามด้วยการให้แบบหยดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 12 U/กก. ในผู้ป่วยน้ำหนักไม่ถึง 70 กก. ควรให้ bolus ไม่เกิน 4000 U แล้วหยดต่อ 1000 U/ชม.)¹⁹⁵ โดยรักษาระดับ aPTT ไว้ที่ 50-70 วินาที ด้วยเหตุที่เฮปารินแบบเก่ามีข้อจำกัดมากนี้ จึงได้มีการพัฒนาเฮปารินชนิดโมเลกุลต่ำ(LMWH)ขึ้นมา

เฮปารินสองแบบ

เฮปารินแบบเก่าเป็นชนิดโมเลกุลหนักเรียกว่า unfractionated heparin – UFH ส่วนแบบใหม่เป็นชนิดโมเลกุลเล็กเรียกว่า low molecular weight heparin – LMWH งานวิจัยสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ 6 รายการซึ่งมีทั้งที่เป็นหลักฐานชั้น 1^{196,197,200} และชั้น 2^{130,198,199} และการวิเคราะห์แบบเมตาอานาไลซิสอีก 7 รายการ²⁰¹⁻²⁰⁷ พบว่าผู้ป่วย UA หรือ NSTEMI ที่ได้เฮปารินชนิดโมเลกุลต่ำใน 24 – 36 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มมีอาการ จะ ได้ผลลัพธ์รวม (composite outcomes) อันได้แก่การตาย การเกิด infarct การกลับมาเจ็บหน้าอกซ้ำ การจบลงด้วยการเปิดหลอดเลือด ดีกว่าผู้ป่วยที่ใช้เฮปารินแบบเก่าซึ่งเป็นชนิดโมเลกุลหนัก

แม้ว่าอัตราการเกิดเลือดออกขนาดใหญ่จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้เฮปารินชนิดโมเลกุลต่ำจะมีอัตราเลือดออกหลังผ่าตัดเล็ก ๆ น้อย ๆ มากกว่ากลุ่มที่ใช้เฮปารินแบบเก่าซึ่งโมเลกุลหนัก²⁰⁸ การให้เฮปารินชนิดโมเลกุลเล็ก(enoxaparin) แล้วงดในตอนเช้าวันทำการตรวจสอบหัวใจ มีผลต่ออัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนไม่ต่างไปจากการทำแบบเดียวกันในผู้ป่วยที่ให้เฮปารินชนิดโมเลกุลหนัก²⁰⁹

งานวิจัยสี่รายการที่เปรียบเทียบการใช้เฮปารินทั้งสองแบบในผู้ป่วย NSTEMI ที่ได้รับการรักษาด้วย GP IIb/IIIa inhibitor พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา ความปลอดภัย และอัตราการเกิดเลือดออกขนาดใหญ่ไม่ต่างกัน แต่พวกที่ได้เฮปารินชนิดโมเลกุลเล็กมีอัตราเลือดออกเล็กน้อยมากกว่า²¹⁰⁻²¹³

โดยสรุปการรักษาผู้ป่วย UA/NSTEMI ที่ห้องฉุกเฉินโดยใช้เฮปารินชนิดโมเลกุลเล็ก (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง enoxaparin) ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดเช่นแอสไพรินดีกว่าการใช้เฮปารินโมเลกุลหนัก ยกเว้นในกรณีที่คาดหมายว่าจะทำ PCI หรือผ่าตัดใน 24-36 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเจ็บหน้าอก ควรใช้เฮปารินชนิดโมเลกุลหนักดีกว่า การสลับเปลี่ยนเฮปารินแบบหนึ่งไปเป็นอีกแบบหนึ่งในระยะฉุกเฉินไม่ควรทำเพราะอาจทำให้มีภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกได้มากขึ้น²¹⁴

เฮปารินสองชนิดใน STEMI

เฮปารินชนิดโมเลกุลเบาทำให้การไหลของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจที่นับด้วย TIMI flow ดีกว่า^{215,216} ลดความถี่ของภาวะแทรกซ้อนจากหัวใจขาดเลือดได้มากกว่า²¹⁷ โดยคำนวณแนวโน้มการลดอัตราตายจากการวิเคราะห์แบบเมตาอานาไลซิสได้ 14%²¹⁸ เมื่อเทียบกับเฮปารินโมเลกุลหนัก แต่ในกรณีที่มีการทำ PCI ร่วมด้วย ประโยชน์จากการใช้เฮปารินทั้งสองแบบไม่แตกต่างกัน

งานวิจัยสุ่มตัวอย่างสองรายการซึ่งเปรียบเทียบเฮปารินสองชนิดในการใช้ร่วมกับการฉีดยาละลายลิ่มเลือดนอกรพ.

พบว่าเฮปารินชนิดโมเลกุลเบาให้ผลลัพธ์รวมดีกว่า ^{219,220} แต่ทั้งนี้ต้องชั่งน้ำหนักกับข้อเสียซึ่งพบว่าเฮปารินชนิดโมเลกุลเบาทำให้อุบัติการณ์เลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อายุ 75 ปีขึ้นไป²²⁰

เฮปารินโมเลกุลเบาเป็นตัวเลือกที่ยอมรับได้ในการใช้รักษาผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 75 ปีร่วมกับการฉีดยาละลายลิ่มเลือดในห้องฉุกเฉิน ถ้าไตไม่เสียการทำงาน (creatinine >2.5 mg/dL ในผู้ชายหรือ 2 mg/dL ในผู้หญิง) (Class IIb) แนะนำให้ใช้เฮปารินชนิดโมเลกุลหนักร่วมกับการฉีดยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่อายุ 75 ปีขึ้นไป (Class IIa) และในผู้ป่วย STEMI ที่ทุกรายที่มุ่งทำ PCI หรือผ่าตัด สำหรับผู้ป่วย STEMI ที่ไม่ทำฉีดยาละลายลิ่มเลือดและไม่ผ่าตัด การใช้เฮปารินชนิดโมเลกุลเบา (enoxaparin) แทนเฮปารินโมเลกุลหนักในห้องฉุกเฉินอาจเป็นทางเลือกที่ยอมรับได้(Class IIb).

Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors

เมื่อตุ่มไขมัน (plaque) ที่หลอดเลือดโคโรนารีปริแตกออก ไล่น้ำของตุ่มที่เป็นไขมันจะออกมาสัมผัสกับเลือดทำให้เกิดการกระตุ้น pathway การจับกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยตั้งต้นกระตุ้นที่ factor VII แล้วไปจับที่การกระตุ้น integrin GP IIb/IIIa receptor ยาในกลุ่ม GP IIb/IIIa ออกฤทธิ์ระงับ receptor ตัวนี้ ขณะนี้ในตลาดมียาในกลุ่มนี้ขายอยู่ 3 ตัวคือ abciximab, eptifibatide, and tirofiban.

การใช้ GP IIb/IIIa Inhibitors ใน UA/NSTEMI

มีหลักฐานทั้งชั้น 1²²¹ และ 2²²² และการวิเคราะห์แบบเมตาอานาไลซิส ^{221,223,224} ที่สรุปว่า GP IIb/IIIa inhibitors มีประโยชน์ชัดเจนเมื่อใช้รักษา UA/NSTEMI ร่วมกับแอสไพริน เฮปาริน และการทำ PCI^{221,223,224}) ภาวะแทรกซ้อนเลือดออกรุนแรง(แต่ไม่มีเลือดออกในกะโหลกศีรษะ) ที่เกิดขึ้นจากการให้ยาตัวนี้ถือว่าคุ้มกับประโยชน์จากยาที่ได้รับมากกว่า การใช้ยา GP IIb/IIIa inhibitor นี้ยังได้ประโยชน์กับผู้ป่วย UA/NSTEMI กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่ต้องรักษาโดยวิธี PCI ด้วย²²³ ส่วนผู้ป่วย UA/NSTEMI ที่ไม่ต้องทำ PCI นั้น งานวิจัยซึ่งเป็นหลักฐานชั้น 1 สองรายการ^{212,221} และบทวิเคราะห์แบบเมตาอานาไลซิส 3 รายการ²²³⁻²²⁵ สรุปผลว่าประโยชน์ของการใช้ยานี้ยังไม่ชัด ในบทวิเคราะห์เมตาอานาไลซิสอีกงานหนึ่งสรุปว่า GP IIb/IIIa inhibitors ไม่ลดอัตราการตาย แต่ลดการเกิด ischemia ชั่วได้เล็กน้อยเท่านั้น²²⁴ ขณะที่บทวิเคราะห์แบบเมตาอานาไลซิสก่อนข้างใหญ่อีกงานหนึ่งสรุปว่ายานี้ลดอัตราการตายใน 30 วันลงได้²²⁵ ยานี้จะได้ประโยชน์ก็ต่อเมื่อใช้ร่วมกับเฮปาริน น่าสนใจที่ว่ายาน abciximab ให้ผลค่อนข้างแตกต่างจาก GP IIb/IIIa inhibitor ตัวอื่นอีกสองตัว ในงานวิจัย Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IV-ACS trial ได้รายงานการติดตามผลที่ 1 ปีในผู้ป่วย 7800 คนว่า abciximab ให้ผลไม่แตกต่างจากยาหลอกถ้าผู้ป่วยไม่ได้ทำ PCI^{226,227}

ด้วยหลักฐานเหล่านี้ จึงควรรับให้ GP IIb/IIIa inhibitors แก่ผู้ป่วย UA/NSTEMI ที่จัดชั้นแล้วว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงร่วมกับแอสไพริน เฮปาริน คลอพิโดเกรล และการทำ PCI (Class I). ภาวะความเสี่ยงสูงรวมถึงการเจ็บหน้าอกต่อเนื่อง ภาวะการไหลเวียนเลือดไม่เสถียร เป็นเบาหวาน คลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงทันทีหรือเปลี่ยนแปลงต่อเนื่อง และระดับ ไทรโพรตีน สูงขึ้น แนะนำว่าการให้ยาควรเริ่มตั้งแต่ห้องฉุกเฉินทันทีที่ตัดสินใจว่าจะทำ PCI แน่แน่นอนแล้ว (Class IIa).

อาจให้ GP IIb/IIIa inhibitors ตัวใดตัวหนึ่งในสองตัวคือ tirofiban หรือ eptifibatide ในผู้ป่วย UA/NSTEMI ที่จัดชั้นแล้วว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงหากไม่มีแผนทำ PCI (Class IIb) แม้ว่าผลการศึกษายังสรุปได้ไม่ชัดเจน แต่สำหรับ abciximab นั้นไม่ควรใช้เลยเว้นเสียแต่กรณีที่จะทำ PCI ร่วมด้วย (Class III).

GP IIa/IIIb Inhibitors in STEMI

หลักฐานปัจจุบันยังไม่มากพอที่จะสนับสนุนหรือคัดค้านการใช้ GP IIb/IIIa inhibitor ในการรักษา ต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมซึ่งกำลังดำเนินการอยู่หลายรายการในขณะนี้.

Calcium Channel Blockers

ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ยากันเบต้า หรือเมื่อใช้ในขนาดเต็มที่แล้วยังไม่เห็นผล อาจใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blocker แทนหรือร่วมด้วย (Class Indeterminate) ยาไม่มีหลักฐานว่าช่วยลดอัตราการตายหลังเกิด MI และอาจเป็นอันตรายในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดบางราย ในอดีตมีการใช้ยานี้รักษาโรคหัวใจขาดเลือดมากเกินไปทั้งที่ยากันเบต้าให้ผลดีกว่าและควรใช้มากกว่า

ACE Inhibitor

การใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitor ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตผู้ป่วย AMI โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ารีบให้²²⁹⁻²³³ หลักฐานจากงานวิจัยขนาดใหญ่ 7 รายการ^{135,232-237} การวิเคราะห์เมตาอานาลิซิส 2 รายการ^{238,239} และงานวิจัยขนาดเล็กอีก 10 รายการ^{237,240-249} ยืนยันประโยชน์ของยานี้เมื่อให้แก่ผู้ป่วย AMI ในรพ.ไม่ว่าจะร่วมหรือไม่ร่วมกับการเปิดหลอดเลือดก็ตาม ในงานวิจัยเหล่านี้ ไม่ได้ให้ยา ACE inhibitors ขณะมีความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 100 mm Hg หรือต่ำลงจากเดิมเกิน 30 mm Hg ยานี้จะได้ประโยชน์มากที่สุดในผู้ป่วย anterior infarction ปอดคั่งน้ำ หรือมี LV ejection fraction ต่ำกว่า 40%

แนะนำให้กิน ACE inhibitor ภายใน 24 แรกหลังเกิดอาการในผู้ป่วย STEMI ที่มีปอดคั่งน้ำ หรือมี LV ejection fraction 40% ที่ไม่มีความดันต่ำ (SBP <100 mm Hg หรือตกจากเดิมมากกว่า 30 mm Hg) (Class I) และแนะนำให้กิน ACE inhibitor ในผู้ป่วยทุกรายที่เป็น AMI ไม่ว่าจะเปิดหลอดเลือดหรือไม่ก็ตาม (Class IIa) ห้ามฉีด ACE inhibitors ทาง IV ใน 24 ชั่วโมงแรกเพราะจะมีความเสี่ยงต่อความดันเลือดตก (Class III).

HMG Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins)

งานวิจัยหลายรายการสรุปได้ว่าการให้ยาในกลุ่ม statin แก่ผู้ป่วยในสองสามวันหลังเกิด ACS ทำให้ดัชนีบอกภาวะการณ้อีกเสบและภาวะแทรกซ้อนเช่น reinfarction, recurrent angina, และ arrhythmias ลดลงได้²⁵⁰⁻²⁵³ มีหลักฐานน้อยมากที่สนับสนุนให้กินยานี้ในท้องฉุกเฉิน อย่างไรก็ตามการให้กินยานี้ก่อนข้างเร็ว (ภายใน 24 ชั่วโมง) เป็นการกระทำที่ปลอดภัยและทำได้ในผู้ป่วย ACS หรือ AMI (Class I) ในกรณีที่ผู้ป่วยกินยานี้อยู่แล้วควรให้กินต่อโดยไม่ขาดตอน(Class IIb).

Glucose-Insulin-Potassium

แม้ว่าในอดีตจะเป็นที่เชื่อกันว่าการให้ glucose-insulin-potassium (GIK) เป็นชุดจะช่วยลดอัตราการระหว่างเกิด AMI ลงได้ งานวิจัยใหม่พบว่า GIK ไม่มีประโยชน์ใดๆในการรักษา STEMI.^{254,255} และไม่มีหลักฐานอื่นใดสนับสนุนว่าการรักษาด้วย GIK มีประโยชน์

การรักษา Arrhythmias

ส่วนนี้จะกล่าวถึงการรักษา arrhythmias ในระหว่างเกิด acute ischemia และ infarction เท่านั้น

Ventricular Rhythm Disturbances

การรักษา ventricular arrhythmias ในระหว่างและหลัง AMI เป็นเรื่องที่เถียงกันไม่จบมากกว่า 20 ปีแล้ว Primary VF เป็นเหตุการณ์ตายที่ใหญ่ที่สุดในบรรดาผู้ป่วยที่ตายเร็วหลังเกิด AMI²¹⁻²³ อุบัติการณ์ของ primary VF เกิดสูงสุดใน 4 ชั่วโมงแรก หลังเกิดอาการเจ็บหน้าอก²⁴⁻²⁷ แต่เป็นเหตุร่วมสำคัญที่ทำให้ตายตลอด 24 ชั่วโมงแรก Secondary VF ที่เกิดตามหลัง CHF หรือช็อก ก็เป็นเหตุทำให้ตายใน AMI ได้เช่นกัน ในรพ.ที่รับช้ยาละลายลิ่มเลือดและรีบให้ยากันเบต้าพบว่า VF เป็นสาเหตุการตายในระดับต่ำลง

แม้ว่าการให้ยา lidocaine หยดป้องกันไว้จะช่วยลดอุบัติการณ์เกิด VF แต่การวิเคราะห์ข้อมูลจากงานวิจัย ISIS-3 และการวิเคราะห์แบบเมตาอานาไลซิสพบว่า lidocaine อาจเพิ่มอัตราการตายโดยรวม²⁵⁶ การใช้ lidocaine ในการป้องกันการเกิด VF จึงถูกเลิกไปแล้ว

การฉีดยากันเบต้าเข้า IV เป็นรูทีนในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งห้ามเรื่องการไหลเวียนเลือดและเรื่องการเต้นของหัวใจ ช่วยลดอุบัติการณ์ของการ primary VF. ภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ (ไม่ใช่แมกนีเซียม) มีความสัมพันธ์กับการเกิด ventricular arrhythmias. จึงเป็นการรอบคอบถ่วงรักษาระดับโปตัสเซียมในเลือดไว้ไม่ให้ต่ำกว่า 4 mEq/L และแมกนีเซียมไม่ให้ต่ำกว่า 2 mEq/L.

หลักฐานชั้น 1 จากงานวิจัย ISIS-4 ซึ่งรวมผู้ป่วยถึง 58,000 คน¹³⁵ พบว่าการฉีดแมกนีเซียมเป็นรูทีนในผู้ป่วย MI ไม่ช่วยลดอัตราการตาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้ยาละลายลิ่มเลือด และในทางตรงกันข้าม กลับมีแนวโน้มว่าแมกนีเซียมเพิ่มอัตราการตายเมื่อให้ป้องกันในผู้ป่วยที่เกิด MI ภายใน 4 ชั่วโมงแรก

หลังการเกิด VF ไม่มีหลักฐานว่ายา lidocaine หรือยาอื่นใดจะป้องกันการเกิด VF ซ้ำได้ ยากันเบต้าเป็นยาที่ควรให้มากที่สุดหากสามารถให้ได้ตั้งแต่มิเกิด VF ถ้ามีการใช้ lidocaine ควรให้ต่อเนื่องไประยะหนึ่งแต่ไม่เกิน 24 ชม. เว้นเสียแต่มี VT ชนิดที่ทำให้เกิดอาการคงอยู่ไม่ยอมหายไป

8.24 บทสรุป

มีความก้าวหน้าในการลดอัตราการตายของ ACS ลงอย่างมากในปัจจุบัน แต่ผู้ป่วยจำนวนมากยังตายก่อนมาถึงรพ.เพราะตัวผู้ป่วย คนใกล้ชิด และครอบครัว ไม่รู้จักอาการของ ACS และไม่รู้จักวิธีเรียกใช้บริการรถฉุกเฉิน ทันทีที่ผู้ป่วยเข้ามาถึงระบบดูแล สมาชิกทีมงานรักษาต้องมุ่งไปที่การช่วยให้ระบบไหลเวียนเลือดและระบบหายใจทำงานให้ได้ก่อน ทำการขนส่งที่รวดเร็ว รีบคัดกรองผู้ป่วยโดยอาศัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ผู้ป่วยที่เป็น STEMI ต้องได้รับการเปิดหลอดเลือดทันที ยิ่งทำได้ในเวลาอันสั้นเท่า อัตราความสำเร็จก็มากเท่านั้น ผู้ป่วยที่เป็น UA / NSTEMI หรือมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ nonspecific หรือเป็นปกติ ต้องได้รับการจัดชั้นความเสี่ยงและเฝ้าติดตามดูอาการขณะให้การรักษา ทีมงานผู้รักษาช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ACS โดยให้การรักษาทั้งนอกและในรพ.อย่างมีทักษะ มีประสิทธิภาพ และสอดคล้องกันระหว่างข้างนอกและข้างในรพ.เป็นอย่างดี

.....

บรรณานุกรม

1. Chesebro JH, Rauch U, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenesis of thrombosis in coronary artery disease. *Haemostasis*. 1997; 27 (suppl 1): 12–18.
2. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 24C–33C.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992; 326: 242–250.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992; 326: 310–318.
5. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Haemost*. 1997; 78: 247–255.
6. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. *Circulation*. 1992; 85 (suppl I): I-19–I-24.
7. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA*. 1999; 281: 921–926.
8. Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death: frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 92: 1701–1709.
9. Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque morphology in sudden coronary death. *Cardiologia*. 1998; 43: 267–271.
10. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985; 71: 699–708.
11. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE III, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1366–1374.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004; 110: 588–636.
13. Armstrong PW, Bogaty P, Buller CE, Dorian P, O'Neill BJ. The 2004 ACC/AHA Guidelines: a perspective and adaptation for Canada by the Canadian Cardiovascular Society Working Group. *Can J Cardiol*. 2004; 20: 1075–1079.
14. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM; NRM I Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM I)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005; 111: 761–767.
15. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1311–1315.
16. Solomon CG, Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, Goldman L. Comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older than 65 years of age to younger patients: the Multicenter Chest Pain Study experience. *Am J Cardiol*. 1989; 63: 772–776.

17. Peberdy MA, Ornato JP. Coronary artery disease in women. *Heart Dis Stroke*. 1992; 1: 315–319.
18. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ*. 1994; 308: 883–886.
19. Dempsey SJ, Dracup K, Moser DK. Women's decision to seek care for symptoms of acute myocardial infarction. *Heart Lung*. 1995; 24: 444–456.
20. Blohm M, Herlitz J, Schroder U, Hartford M, Karlson BW, Risenfors M, Larsson E, Luepker R, Wennerblom B, Holmberg S. Reaction to a media campaign focusing on delay in acute myocardial infarction. *Heart Lung*. 1991; 20: 661–666.
21. Pantridge JF, Geddes JS. A mobile intensive-care unit in the management of myocardial infarction. *Lancet*. 1967; 2: 271–273.
22. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death [published correction appears in *Am J Cardiol*. 1998;81:260]. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 1512–1516.
23. Colquhoun MC, Julien DG. Sudden death in the community: the arrhythmia causing cardiac arrest and results of immediate resuscitation. *Resuscitation*. 1992; 24: 177A.
24. Campbell RW, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction: natural history study. *Br Heart J*. 1981; 46: 351–357.
25. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *BMJ*. 1983; 286: 1405–1408.
26. Lie KI, Wellens HJ, Downar E, Durrer D. Observations on patients with primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Circulation*. 1975; 52: 755–759.
27. Chiriboga D, Yarzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a communitywide perspective. *Circulation*. 1994; 89: 998–1003.
28. The Public Access Defibrillation Trial Investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004; 351: 637–646.
29. Eisenberg MJ, Topol EJ. Prehospital administration of aspirin in patients with unstable angina and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1506–1510.
30. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ*. 1976; 1: 1121–1123.
31. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation*. 1975; 52: 360–368.
32. Kelly RF, Hursey TL, Parrillo JE, Schaer GL. Effect of 100% oxygen administration on infarct size and left ventricular function in a canine model of myocardial infarction and reperfusion. *Am Heart J*. 1995; 130: 957–965.
33. Radvany P, Maroko PR, Braunwald E. Effects of hypoxemia on the extent of myocardial necrosis after experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol*. 1975; 35: 795–800.
34. Shnier CB, Cason BA, Horton AF, Hickey RF. Hyperoxemic reperfusion does not increase myocardial infarct size. *Am J Physiol*. 1991; 260: H1307–H1312.
35. Madias JE, Madias NE, Hood WB Jr. Precordial ST-segment mapping: 2: effects of oxygen inhalation on ischemic injury in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1976; 53: 411–417.
36. Horvat M, Yoshida S, Prakash R, Marcus HS, Swan HJ, Ganz W. Effect of oxygen breathing on pacing-induced angina pectoris and other manifestations of coronary insufficiency. *Circulation*. 1972; 45: 837–844.
37. Kenmure AC, Murdoch WR, Beattie AD, Marshall JC, Cameron AJ. Circulatory and metabolic effects of oxygen in myocardial infarction. *BMJ*. 1968; 4: 360–364.

38. Fillmore SJ, Shapiro M, Killip T. Arterial oxygen tension in acute myocardial infarction: serial analysis of clinical state and blood gas changes. *Am Heart J.* 1970; 79: 620–629.
39. Bourassa MG, Campeau L, Bois MA, Rico O. The effects of inhalation of 100 percent oxygen on myocardial lactate metabolism in coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1969; 24: 172–177.
40. Malm A, Arborelius MJ, Bornmyr S, Lilja B, Gill RL. Effects of oxygen on acute myocardial infarction: a thermographic study in the dog. *Cardiovasc Res.* 1977; 11: 512–518.
41. Sayen JJ, Sheldon WF, Horwitz O, Kuo PT, Peirce G, Zinsser HF, Mead J Jr. Studies of coronary disease in the experimental animal, II: polarographic determinations of local oxygen availability in the dog's left ventricle during coronary occlusion and pure oxygen breathing. *J Clin Invest.* 1951; 30: 932–940.
42. Sayen JJ, Sheldon WF, Peirce G, Kuo PT. Polarographic oxygen, the epicardial electrocardiogram and muscle contraction in experimental acute regional ischemia of the left ventricle. *Circ Res.* 1958; 6: 779–798.
43. Rivas F, Rembert JC, Bache RJ, Cobb FR, Greenfield JC Jr. Effect of hyperoxia on regional blood flow after coronary occlusion in awake dogs. *Am J Physiol.* 1980; 238: H244–H248.
44. Baron JF, Vicaud E, Hou X, Duvelleroy M. Independent role of arterial O₂ tension in local control of coronary blood flow. *Am J Physiol.* 1990; 258: H1388–H1394.
45. Haynes BE, Pritting J. A rural emergency medical technician with selected advanced skills. *Prehosp Emerg Care.* 1999; 3: 343–346.
46. Funk D, Groat C, Verdile VP. Education of paramedics regarding aspirin use. *Prehosp Emerg Care.* 2000; 4: 62–64.
47. Freimark D, Matetzky S, Leor J, Boyko V, Barbash IM, Behar S, Hod H. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 381–385.
48. Verheugt FW, van der Laarse A, Funke-Kupper AJ, Sterkman LG, Galema TW, Roos JP. Effects of early intervention with low-dose aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 267–270.
49. Held P. Effects of nitrates on mortality in acute myocardial infarction and in heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34(suppl 1): 25S–28S.
50. Tan WA, Moliterno DJ. Aspirin, ticlopidine, and clopidogrel in acute coronary syndromes: underused treatments could save thousands of lives. *Cleve Clin J Med.* 1999; 66: 615–618, 621–624, 627–628.
51. Access to timely and optimal care of patients with acute coronary syndromes: community planning considerations. A report by the National Heart Attack Alert Program. *J Thromb Thrombolysis.* 1998; 6: 19–46.
52. Karagounis L, Ipsen SK, Jessop MR, Gilmore KM, Valenti DA, Clawson JJ, Teichman S, Anderson JL. Impact of field-transmitted electrocardiography on time to in-hospital thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 786–791.
53. Grim P, Feldman T, Martin M, Donovan R, Nevins V, Childers RW. Cellular telephone transmission of 12-lead electrocardiograms from ambulance to hospital. *Am J Cardiol.* 1987; 60: 715–720.
54. Kudenchuk PJ, Ho MT, Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, Eisenberg MS, Hallstrom AP, Cobb LA, Kennedy JW. Accuracy of computer-interpreted electrocardiography in selecting patients for thrombolytic therapy. MITI Project Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 1486–1491.
55. Kereiakes DJ, Gibler WB, Martin LH, Pieper KS, Anderson LC. Relative importance of emergency medical system transport and the prehospital electrocardiogram on reducing hospital time delay to therapy for acute myocardial infarction: a preliminary report from the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J.* 1992; 123(pt 1): 835–840.
56. Foster DB, Dufendach JH, Barkdoll CM, Mitchell BK. Prehospital recognition of AMI using independent nurse/paramedic 12-lead ECG evaluation: impact on in-hospital times to thrombolysis in a rural community hospital. *Am J Emerg Med.* 1994; 12: 25–31.

57. Aufderheide TP, Kereiakes DJ, Weaver WD, Gibler WB, Simoons ML. Planning, implementation, and process monitoring for prehospital 12-lead ECG diagnostic programs. *Prehospital Disaster Med.* 1996; 11: 162–171.
58. Aufderheide TP, Hendley GE, Woo J, Lawrence S, Valley V, Teichman SL. A prospective evaluation of prehospital 12-lead ECG application in chest pain patients. *J Electrocardiol.* 1992; 24 (suppl): 8–13.
59. Weaver W, Cerqueira M, Hallstrom A, Litwin P, Martin J, Kudenchuk P, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial (MITI). *JAMA.* 1993; 270: 1203–1210.
60. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 498–505.
61. Banerjee S, Rhoden WE. Fast-tracking of myocardial infarction by paramedics. *J R Coll Physicians Lond.* 1998; 32: 36–38.
62. Melville MR, Gray D, et al. The potential impact of prehospital electrocardiography and telemetry on time to thrombolysis in a United Kingdom center. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 1998; 3: 327–333.
63. Millar-Craig MW, Joy AV, Adamowicz M, Furber R, Thomas B. Reduction in treatment delay by paramedic ECG diagnosis of myocardial infarction with direct CCU admission. *Heart.* 1997; 78: 456–461.
64. Wall T, Albright J, Livingston B, Isley L, Young D, Nanny M, Jacobowitz S, Maynard C, Mayer N, Pierce K, Rathbone C, Stuckey T, Savona M, Leibrandt P, Brodie B, Wagner G. Prehospital ECG transmission speeds reperfusion for patients with acute myocardial infarction. *N C Med J.* 2000; 61: 104–108.
65. Aufderheide TP, Hendley GE, Thakur RK, Mateer JR, Stueven HA, Olson DW, Hargarten KM, Laitinen F, Robinson N, Preuss KC, et al. The diagnostic impact of prehospital 12-lead electrocardiography. *Ann Emerg Med.* 1990; 19: 1280–1287.
66. Grim PS, Feldman T, Childers RW. Evaluation of patients for the need of thrombolytic therapy in the prehospital setting. *Ann Emerg Med.* 1989; 18: 483–488.
67. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA.* 1993; 270: 1211–1216.
68. Aufderheide TP, Haselow WC, Hendley GE, Robinson NA, Armaganian L, Hargarten KM, Olson DW, Valley VT, Stueven HA. Feasibility of prehospital r-TPA therapy in chest pain patients. *Ann Emerg Med.* 1992; 21: 379–383.
69. Brinfield K. Identification of ST elevation AMI on prehospital 12 lead ECG: accuracy of unaided paramedic interpretation. *J Emerg Med.* 1998; 16: 22S.
70. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2001; 37: 461–470.
71. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 383–389.
72. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2000; 283: 2686–2692.
73. GREAT. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. GREAT Group. *BMJ.* 1992; 305: 548–553.
74. Dussoix P, Reuille O, Verin V, Gaspoz JM, Unger PF. Time savings with prehospital thrombolysis in an urban area. *Eur J Emerg Med.* 2003; 10: 2–5.
75. Rawles J. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 1–5.

76. Rawles JM. Quantification of the benefit of earlier thrombolytic therapy: five-year results of the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1181–1186.
77. American Heart Association in collaboration with International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science, Part 7: the Era of Reperfusion: Section 1: Acute Coronary Syndromes (Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2000; 102 (suppl I): I-172–I-203
78. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 349: 733–742.
79. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE Study. *Eur Heart J.* 2000; 21: 823–831.
80. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial–PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003; 24: 94–104.
81. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P, 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: 825–829.
82. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation.* 2003; 108: 1809–1814.
83. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P, Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003; 108: 2851–2856.
84. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, Granger CB, Criger DA, Betriu A, Topol EJ, Califf RM. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation.* 1999; 100: 14–20.
85. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1573–1580.
86. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. The TIMI Research Group. *JAMA.* 1988; 260: 2849–2858.
87. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, de Bono DP, Col J, Dougherty FC, von Essen R, Lambertz H, Lubsen J, Meier B, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet.* 1988; 1: 197–203.
88. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1987; 317: 581–588.

89. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation*. 1995; 91: 476–485.
90. Topol EJ. Thrombolytic or angioplasty therapy of evolving myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis*. 1998; 5: S125–S131.
91. Jovell AJ, Lau J, Berkey C, Kupelnick B, Chalmers TC. Early angiography and angioplasty following thrombolytic therapy of acute myocardial infarction: metaanalysis of the randomized control trials. *Online J Curr Clin Trials*. 1993; Document No 67.
92. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L, Wall TC, Phillips HR III, Abbottsmith CW, Candela RJ, Flanagan WH, Sasahara AA, Mantell SJ, Lee KL. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction: results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction—Phase 5 randomized trial. *Circulation*. 1991; 83: 1543–1556.
93. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 1045–1053.
94. Bednar F, Widimsky P, Krupicka J, Groch L, Aschermann M, Zelizko M. Interhospital transport for primary angioplasty improves the long-term outcome of acute myocardial infarction compared with immediate thrombolysis in the nearest hospital (one-year follow-up of the PRAGUE-1 study). *Can J Cardiol*. 2003; 19: 1133–1137.
95. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI- 2). *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1240–1245.
96. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999; 341: 625–634.
97. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285: 190–192.
98. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group. *Ann Emerg Med*. 1994; 23: 311–329.
99. Lambrew CT, Bowlby LJ, Rogers WJ, Chandra NC, Weaver WD. Factors influencing the time to thrombolysis in acute myocardial infarction. Time to Thrombolysis Substudy of the National Registry of Myocardial Infarction-1. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2577–2582.
100. Bleeker JK, Simoons ML, Erdman RA, Leenders CM, Kruyssen HA, Lamers LM, van der Does E. Patient and doctor delay in acute myocardial infarction: a study in Rotterdam, The Netherlands. *Br J Gen Pract*. 1995; 45: 181–184.
101. Goldberg RJ, McGovern PG, Guggina T, Savageau J, Rosamond WD, Luepker RV. Prehospital delay in patients with acute coronary heart disease: concordance between patient interviews and medical records. *Am Heart J*. 1998; 135(pt 1): 293–299.
102. Goodacre SW, Angelini K, Arnold J, Revill S, Morris F. Clinical predictors of acute coronary syndromes in patients with undifferentiated chest pain. *QJM*. 2003; 96: 893–898.

103. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain?. *Acad Emerg Med.* 2002; 9: 203–208.
104. Everts B, Karlson BW, Wahrborg P, Hedner T, Herlitz J. Localization of pain in suspected acute myocardial infarction in relation to final diagnosis, age and sex, and site and type of infarction. *Heart Lung.* 1996; 25: 430–437.
105. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elbersson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 108: 2619–2623.
106. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1342–1349.
107. Svensson L, Axelsson C, Nordlander R, Herlitz J. Elevation of biochemical markers for myocardial damage prior to hospital admission in patients with acute chest pain or other symptoms raising suspicion of acute coronary syndrome. *J Intern Med.* 2003; 253: 311–319.
108. Gust R, Gust A, Bottiger BW, Bohrer H, Martin E. Bedside troponin T testing is not useful for early out-of-hospital diagnosis of myocardial infarction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42: 414–417.
109. Newman J, Aulick N, Cheng T, Faynor S, Curtis R, Mercer D, Williams J, Hobbs G. Prehospital identification of acute coronary ischemia using a troponin T rapid assay. *Prehosp Emerg Care.* 1999; 3: 97–101.
110. Svensson L, Axelsson C, Nordlander R, Herlitz J. Prognostic value of biochemical markers, 12-lead ECG and patient characteristics amongst patients calling for an ambulance due to a suspected acute coronary syndrome. *J Intern Med.* 2004; 255: 469–477.
111. Schuchert A, Hamm C, Scholz J, Klimmeck S, Goldmann B, Meinertz T. Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999; 138: 45–48.
112. Tanaka K, Seino Y, Ohbayashi K, Takano T. Cardiac emergency triage and therapeutic decisions using whole blood rapid troponin T test for patients with suspicious acute coronary syndrome. *Jpn Circ J.* 2001; 65: 424–428.
113. Ng SM, Krishnaswamy P, Morrissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 611–617.
114. Ng SM, Krishnaswamy P, Morrissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Mitigation of the clinical significance of spurious elevations of cardiac troponin I in settings of coronary ischemia using serial testing of multiple cardiac markers. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 994–999.
115. al-Mubarak N, Rogers WJ, Lambrew CT, Bowlby LJ, French WJ. Consultation before thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI 2) Investigators. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 89–93.
116. Topol EJ. Inflammation and embolization in ischemic heart disease. *J Invasive Cardiol.* 2000; 12 (suppl B): 2B–7B.
117. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE III, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation.* 2002; 106: 1893–1900.

118. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE III, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 970–1062.
119. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation.* 1994; 89: 1545–1556.
120. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation.* 1999; 99: 2345–2357.
121. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 959–969.
122. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. *Heart.* 2001; 85: 133–142.
123. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected acute myocardial infarction or unstable angina. American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med.* 2000; 35: 521–525.
124. Doukky R, Calvin JE. Risk stratification in patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: evidence-based review. *J Invasive Cardiol.* 2002; 14: 215–220.
125. Doukky R, Calvin JE. Part II: risk stratification in patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: evidence-based review. *J Invasive Cardiol.* 2002; 14: 254–262.
126. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994; 90: 613–622.
127. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000; 284: 835–842.
128. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation.* 2001; 103: 3019–3041.
129. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988; 2: 349–360.

130. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, Daroca AM, Mautner B. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 313–318.
131. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324: 71–86.
132. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration [published correction appears in *BMJ.* 1994;308:1540]. *BMJ.* 1994; 308: 81–106.
133. Feldman M, Cryer B. Aspirin absorption rates and platelet inhibition times with 325-mg buffered aspirin tablets (chewed or swallowed intact) and with buffered aspirin solution. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 404–409.
134. Sagar KA, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 1999; 21: 383–392.
135. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995; 345: 669–685.
136. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet.* 1994; 343: 311–322.
137. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1118–1123.
138. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet.* 1999; 354: 716–722.
139. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, Geraci E, Lotto A, Maggioni AP, Mauri F, Rovelli F, Santoro L, Tavazzi L, Tognoni G. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation.* 1998; 98: 2659–2665.
140. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986; 1: 397–402.
141. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 319–325.
142. Puma JA, Sketch MHJ, Thompson TD, Simes RJ, Morris DC, White HD, Topol EJ, Califf RM. Support for the open-artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: analysis of 11,228 patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 482–487.
143. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van De Werf F, Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation.* 2000; 101: 239–243.
144. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De R, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation.* 1999; 99: 1972–1977.

145. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation*. 1999; 99: 1945–1950.
146. Brouwer MA, Martin JS, Maynard C, Wirkus M, Litwin PE, Verheugt FW, Weaver WD. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (the Myocardial Infarction Triage and Intervention [MITI] Randomized Trial). MITI Project Investigators. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 497–502.
147. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993; 329: 673–682.
148. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993; 342: 767–772.
149. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 342: 759–766.
150. Hillis LD, Forman S, Braunwald E. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 313–315.
151. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, Boersma E, Franzosi MG, Califf R, Schroder R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet*. 1993; 342: 1523–1528.
152. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, Thompson TD, Gore JM, Weaver WD, White HD, Simoons ML, Barbash GI, Topol EJ, Califf RM. Risk factors for in-hospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: results from GUSTO-I. *Circulation*. 1998; 97: 757–764.
153. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de Werf F, Aylward PE, Topol EJ, et al. Stroke after thrombolysis: mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation*. 1995; 92: 2811–2818.
154. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, Kleiman NS, Aylward PE, Gore JM, Vahanian A, Lee KL, Ross AM, Topol EJ. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. *Circulation*. 1996; 94: 1826–1833.
155. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation*. 2000; 101: 2239–2246.
156. Aylward PE, Wilcox RG, Horgan JH, White HD, Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a randomized trial. GUSTO-I Investigators. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 891–900.
157. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, Maynard C, Stadius M, Sheehan FH, Ritchie JL. The Western Washington Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Randomized Trial. *Circulation*. 1988; 77: 345–352.
158. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. AIMS Trial Study Group. *Lancet*. 1988; 1: 545–549.
159. Timmis AD, Griffin B, Crick JC, Sowton E. Anisoylated plasminogen streptokinase activator complex in acute myocardial infarction: a placebo-controlled arteriographic coronary recanalization study. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10: 205–210.
160. Verstraete M, Bernard R, Bory M, Brower RW, Collen D, de Bono DP, Erbel R, Huhmann W, Lennane RJ, Lubsen J, et al. Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. *Lancet*. 1985; 1: 842–847.

161. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet*. 1988; 2: 525–530.
162. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation*. 1996; 94: 891–898.
163. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet*. 1995; 346: 329–336.
164. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, Bluhmki E, Sarelin H, Wang-Clow F, Fox NL, Braunwald E. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J*. 1999; 137: 786–791.
165. Collins R, Peto R, Parish S, Sleight P. ISIS-3 and GISSI-2: no survival advantage with tissue plasminogen activator over streptokinase, but a significant excess of strokes with tissue plasminogen activator in both trials [letter]. *Am J Cardiol*. 1993; 71: 1127–1130.
166. The EPISTENT Investigators (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting). Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*. 1998; 352: 87–92.
167. Selker HP, Griffith JL, D’Agostino RB. A tool for judging coronary care unit admission appropriateness, valid for both real-time and retrospective use: a time-insensitive predictive instrument (TIPI) for acute cardiac ischemia: a multicenter study. *Med Care*. 1991; 29: 610–627.
168. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1621–1628.
169. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review [published correction appears in *JAMA*. 1998;279:1876]. *JAMA*. 1997; 278: 2093–2098.
170. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, Pirzada S, Breall JA, Johnson AE, Every NR. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA*. 1999; 282: 341–348.
171. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361: 13–20.
172. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003; 92: 824–826.
173. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2–4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002; 23: 550–557.
174. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, Califf RM, Berger PB, Topol EJ. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 668–674.
175. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1724–1730.

176. Zehender M, Kasper W, Kauder E, Schonthaler M, Geibel A, Olschewski M, Just H. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 328: 981–988.
177. Berger PB, Ruocco NA Jr, Ryan TJ, Jacobs AK, Zaret BL, Wackers FJ, Frederick MM, Faxon DP. Frequency and significance of right ventricular dysfunction during inferior wall left ventricular myocardial infarction treated with thrombolytic therapy (results from the thrombolysis in myocardial infarction [TIMI] II trial). The TIMI Research Group. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 1148–1152.
178. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, Eisenberg PR, Jaffe AS. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation.* 1990; 82: 359–368.
179. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494–502.
180. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358: 527–533.
181. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 107: 966–972.
182. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, Chrolavicius S, Hunt D, Keltai M, Franzosi MG. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation.* 2002; 106: 1622–1626.
183. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003; 108: 1682–1687.
184. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004; 110: 1202–1208.
185. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348: 1329–1339.
186. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411–2420.
187. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1179–1189.
188. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. The Goteborg metoprolol trial: effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction: limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis. *Circulation.* 1983; 67 (suppl I): I26–I32.
189. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J.* 1985; 6: 199–226.
190. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet.* 1986; 2: 57–66.
191. Rehnqvist N, Olsson G, Erhardt L, Ekman AM. Metoprolol in acute myocardial infarction reduces ventricular arrhythmias both in the early stage and after the acute event. *Int J Cardiol.* 1987; 15: 301–308.
192. Herlitz J, Edvardsson N, Holmberg S, Ryden L, Waagstein F, Waldenstrom A, Swedberg K, Hjalmarson A. Goteborg Metoprolol Trial: effects on arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 27D–31D.

193. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991; 83: 422–437.
194. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1449–1459.
195. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE III, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Smith SC Jr. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 890–911.
196. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999; 100: 1593–1601.
197. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*. 1999; 20: 1553–1562.
198. Suvarna TT, Parikh JA, Keshav R, Pillai MG, Pahlajani DB, Gandhi MJ. Comparison of clinical outcome of fixed-dose subcutaneous low molecular weight heparin (tinzaparin) with conventional heparin in unstable angina: a pilot study. *Indian Heart J*. 1997; 49: 159–162.
199. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 45–54.
200. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmereur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337: 447–452.
201. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004; 292: 89–96.
202. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2: 2.
203. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999; 100: 1602–1608.
204. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002; 23: 308–314.

205. Le Nguyen MT, Spencer FA. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the early pharmacologic management of acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2001; 12: 289–295.
206. Malhotra S, Bhargava VK, Grover A, Pandhi P, Sharma YP. A randomized trial to compare the efficacy, safety, cost and platelet aggregation effects of enoxaparin and unfractionated heparin (the ESCAPEU trial). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001; 39: 110–115.
207. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis [published correction appears in *Lancet*. 2000;356:600]. *Lancet*. 2000; 355: 1936–1942.
208. Clark SC, Vitale N, Zacharias J, Forty J. Effect of low molecular weight heparin (Fragmin) on bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69: 762–764.
209. Brieger D, Solanki V, Gaynor M, Booth V, MacDonald R, Freedman SB. Optimal strategy for administering enoxaparin to patients undergoing coronary angiography without angioplasty for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 1167–1170.
210. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation*. 2003; 107: 238–244.
211. Kovar D, Canto JG, Rogers WJ. Safety and effectiveness of combined low molecular weight heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 911–915.
212. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. *The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin*. *Am Heart J*. 2002; 144: 470–477.
213. Cohen M, Theroux P, Weber S, Laramée P, Huynh T, Borzak S, Diodati JG, Squire IB, Deckelbaum LI, Thornton AR, Harris KE, Sax FL, Lo MW, White HD. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 1999; 71: 273–281.
214. Ferguson J. Low-molecular-weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol*. 2004; 16: 136–144.
215. Wallentin L, Bergstrand L, Dellborg M, Fellenius C, Granger CB, Lindahl B, Lins LE, Nilsson T, Pehrsson K, Siegbahn A, Swahn E. Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplase) for improvement of coronary artery patency in acute myocardial infarction—the ASSENT Plus study. *Eur Heart J*. 2003; 24: 897–908.
216. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, De Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*. 2001; 104: 648–652.
217. Van de Werf FJ, Armstrong PW, Granger C, Wallentin L. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358: 605–613.
218. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 860–864.
219. Baird SH, Menown IB, McBride SJ, Trouton TG, Wilson C. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin following fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002; 23: 627–632.

220. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van de Werf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108: 135–142.
221. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339: 436–443.
222. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1879–1887.
223. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 2767–2771.
224. Bosch X, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD002130.
225. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials [published correction appears in *Lancet*. 2002;359:2120]. *Lancet*. 2002; 359: 189–198.
226. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1915–1924.
227. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, James S, Topol E, Wallentin L, Simoons ML. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV—Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation*. 2003; 107: 437–442.
228. Ryan T, Anderson J, Antman E, Braniff B, Brooks N, Califf R, Hillis L, Hiratzka L, Rapaport E, Riegel B, Russell R, Smith E Jr, Weaver W. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1328–1428.
229. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; 345: 669–685.
230. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994; 343: 1115–1122.
231. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Chin Med J*. 1997; 110: 834–838.

232. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction: the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995; 332: 80–85. Borghi C, Marino P, Zardini P, Magnani B, Collatina S, Ambrosioni E. Short- and long-term effects of early fasinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fasinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *Am Heart J.* 1998; 136: 213–225.
233. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet.* 1995; 345: 686–687.
234. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. *Chin Med J (Engl).* 1997; 110: 834–838.
235. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994; 343: 1115–1122.
236. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, Menapace FJ Jr, Rapaport E, Ridker PM, Rouleau JL, Solomon SD, Hennekens CH. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial. *Circulation.* 1997; 95: 2643–2651.
237. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation.* 1998; 97: 2202–2651.
238. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002; 360: 1037–1043.
239. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J.* 2003; 145: 80–87.
240. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. *Circulation.* 1995; 92: 3132–3137.
241. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Baigent C, Braunwald E, Chen ZM, Collins R, Flather M, Franzosi MG, Kjekshus J, Kober L, Liu LS, Peto R, Pfeffer M, Pizzetti F, Santoro E, Sleight P, Swedberg K, Tavazzi L, Wang W, Yusuf S. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1801–1807.
242. Lu CY. [Treatment of acute myocardial infarction with oral captopril. A randomized, double blind and placebo controlled pilot study.] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 1993; 21: 74–76, 121–122.
243. Ray SG, Pye M, Oldroyd KG, Christie J, Connelly DT, Northridge DB, Ford I, Morton JJ, Dargie HJ, Cobbe SM. Early treatment with captopril after acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1993; 69: 215–222.
244. Di Pasquale P, Paterna S, Cannizzaro S, Bucca V. Does captopril treatment before thrombolysis in acute myocardial infarction attenuate reperfusion damage? Short-term and long-term effects. *Int J Cardiol.* 1994; 43: 43–50.
245. Spinar J, Vitovec J, Pluhacek L, Spinarova L, Fischerova B, Toman J. First dose hypotension after angiotensin converting enzyme inhibitor captopril and angiotensin II blocker losartan in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2000; 75: 197–204.

246. Wagner A, Herkner H, Schreiber W, Bur A, Woisetschlager C, Stix G, Laggner AN, Hirschl MM. Ramipril prior to thrombolysis attenuates the early increase of PAI-1 in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2002; 88: 180–185.
247. Mehta PM, Przyklenk K, Kloner RA. Cardioprotective effects of captopril in myocardial ischaemia, ischaemia/reperfusion and infarction. *Eur Heart J.* 1990; (suppl B): 94–99.
248. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1893–1906.
249. Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H, Payzin S, Turkoglu C. Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiol.* 2002; 57: 295–302.
250. Kayikcioglu M, Can L, Evrengul H, Payzin S, Kultursay H. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2003; 90: 63–72.
251. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, Szarek M, Libby P, Ganz P. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation.* 2003; 108: 1560–1566.
252. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, Magalhaes LP, Passos LC, Rocha MS, D'Oliveira A, Esteves JP. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 298–301.
253. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293: 437–446.
254. Timmer J. Glucose-insulin-potassium study in patients with ST-elevation myocardial infarction without signs of heart failure: the Gips-II Trial. Paper presented at: Late-Breaking Clinical Trials III, American College of Cardiology Scientific Sessions; March 9, 2005; Orlando, Fla.
255. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: an overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA.* 1988; 260: 1910–1916.