

Przyczyny zgonów chorych z zawałem serca w dobie leczenia reperfuzyjnego

Causes of mortality in patients with myocardial infarction in the reperfusion era

Michał Hawranek, Mariusz Gąsior, Jerzy Nożyński i Lech Poloński

I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej,
 Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Wstęp

Zawał serca pomimo ogromnego postępu, jaki osiągnięto w jego leczeniu, pozostaje główną przyczyną zgonu, zwłaszcza w krajach rozwijających się. Podczas ostatnich 30 lat wprowadzono wiele metod terapii, które znacznie ograniczyły śmiertelność chorych. Do połowy lat 60. śmiertelność wewnątrzszpitalna przekraczała 30%. Utworzenie oddziałów intensywnej opieki kardiologicznej oraz dodatkowa farmakoterapia pozwoliły ograniczyć liczbę zgonów z powodu złośliwych arytmii i całkowitą śmiertelność wewnątrzszpitalną do 15%. Kolejnym krokiem było zastosowanie metod reperfuzyjnych i kwasu acetylosalicylowego, dzięki czemu śmiertelność wewnątrzszpitalna zmniejszyła się do poniżej 10% [1].

W dzisiejszej praktyce klinicznej celem leczenia zawału serca jest uzyskanie drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał oraz osiągnięcie pełnej perfuzji na poziomie mikrokrążenia. W tym celu stosuje się leczenie trombolityczne oraz przeszkróne zabiegi rewaskularyzacyjne (PCI, *percutaneous coronary intervention*).

Śmiertelność, mechanizm zgonu (oceniany klinicznie lub autopsyjnie) różni się w zależności od wybranego sposobu leczenia oraz czasu, jaki upłynął od początku bólu zawałowego do zastosowania danej metody.

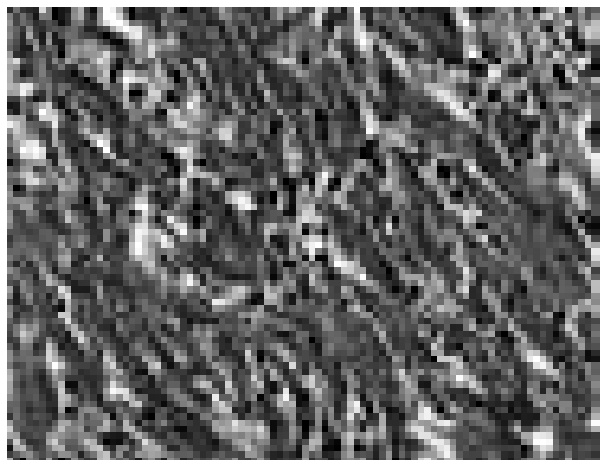
Należy również zwrócić uwagę na różnice związane z wynikami uzyskiwanymi na podstawie badań randomizowanych, w których analizuje się grupy dokładnie wyselekcjonowanych chorych, a danymi pochodzącymi z rejestrów, gdzie analizie poddaje się wszystkich pacjentów leczonych z powodu zawału serca.

Rozwój martwicy i rodzaje zawału w materiale autopsyjnym

Znaczenie czasu, upływającego od zamknięcia tętnicy wieńcowej do jej otwarcia i reperfuzji mięśnia sercowego, prezentuje schemat zmian zachodzących w miokardium podczas niedokrwienia:

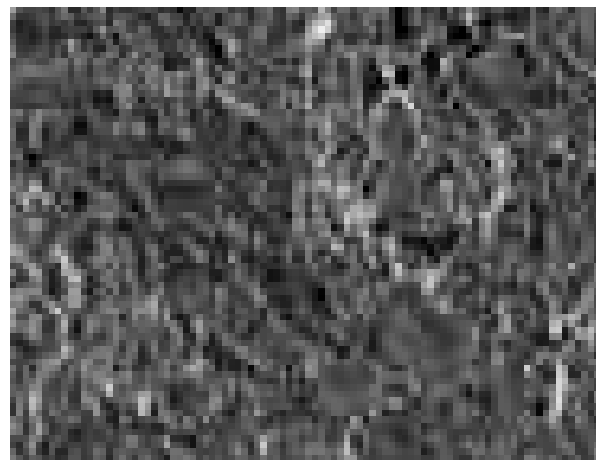
- poniżej 20 min — obrzęk komórek, skrócenie układu tubularnego (te wczesne zmiany są jeszcze całkowicie odwracalne);
- powyżej 60 min — postępujący obrzęk komórek, deformacja mitochondriów, chromatyny, miofibrilli;
- 20–120 min — przemiany stają się już nieodwracalne (ok. 90. minuty nieodwracalnej martwicy ulega 40–50% miocytów w strefie zawałowej) [2–4];
- powyżej 6 h — pojawia się martwica koagulacyjna, napływają neutrofile i erytrocyty (martwica obejmuje praktycznie 100% miocytów, chyba że krążenie oboczne jest bardzo dobrze rozwinięte);
- powyżej 72 h — rozpad włókien mięśniowych, które ulegają fagocytozie przez napływające makrofagi;
- powyżej 8 dni — wczesne włóknienie tkanki martwiczej oraz neowaskularyzacja, strefa zawału jest żółta i miękka, unaczyniona, obrzeża czerwono-brązowe, zapadnięte;

Adres do korespondencji: Dr med. Michał Hawranek
 I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śl. AM
 Śląskie Centrum Chorób Serca
 ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
 tel. (0 32) 273 23 16, faks (0 32) 273 26 79
 e-mail: mhawranek@poczta.fm
 Nadesłano: 21.01.2004 r. Przyjęto do druku: 16.02.2004 r.



Rycina 1. Zawał niedokrwienny

Figure 1. Anemic infarction



Rycina 2. Zawał krwotoczny

Figure 2. Hemorrhagic infarction

— powyżej 6 tygodni — głębokie włóknienie, pojawia się dojrzała włóknista blizna.

Jeżeli przepływ krwi zostanie przywrócony do 15.–20. minuty, istnieje możliwość zapobieżenia rozwojowi martwicy. Z wyjątkiem tego bardzo wczesnego okresu liczba miocytów ulegających martwicy zależy bezpośrednio od czasu niedokrwienia [5, 6].

Obserwacje chorych leczonych zachowawczo, czyli bez użycia metod reperfuzyjnych, pozwalają stwierdzić, że naturalny przebieg zawału serca u ludzi prowadzi do wytworzenia martwicy niedokrwiennej [27] (ryc. 1). Waller i wsp. [7], przeprowadzając badania sekcyjne 119 chorych z zawałem leczonym zachowawczo, zanotowali jedynie 3 (2%) przypadki ukrwotoczenia strefy martwicy, które wiązali z tzw. endogenną trombolizą. Mathey i wsp. [8] przedstawili wyniki autopsji 200 pacjentów leczonych zachowawczo, nie stwierdzając ani jednego przypadku zawału krwotocznego. Fujiwara i wsp. [9] zaobserwowali jedynie 2 przypadki ukrwotoczenia strefy zawałowej w grupie 60 chorych niepoddanych leczeniu reperfuzyjnemu.

Pojawienie się dużej liczby zawałów krwotocznych w badaniach sekcyjnych chorych leczonych za pomocą trombolizy lub angioplastyki pozwala stwierdzić, że stosowanie technik reperfuzyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku do strefy martwicy, co jest ważne przede wszystkim dlatego, że ukrwotoczenie strefy martwicy może mieć wpływ na rokowanie chorych leczonych z powodu zawału serca.

Zawał krwotoczny jest definiowany jako widoczne „gołym okiem” elementy krwi w obrębie strefy zawału z histologicznie potwierdzoną obec-

nością erytrocytów w przestrzeniach międzykomórkowych (ryc. 2). Do ukrwotoczenia strefy zawału dochodzi średnio po 15. godzinie od początku bólu zawałowego i 9. godzinie od momentu podania leku. Jest to etap, w którym struktura miokardium jest już całkowicie zniszczona. Z obserwacji autorów wynika, iż krwotok jest największy w strefie centralnej zawału i nie przekracza zazwyczaj obszaru zawału o więcej niż 3 mm. Tym samym ukrwotoczenie tkanki martwiczej nie powiększa rozległości zawału. Nie można jednak wykluczyć, że wywołany krwotokiem wzrost ciśnienia międzykomórkowego, połączony z zaburzeniami w mikrokążeniu, przyspiesza obumieranie żywotnych ognisk miocytów w obrębie strefy zawałowej [9]. Przypuszczenia te potwierdzono w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych [10–14].

Wpływ ukrwotoczenia zawału na rokowanie odległe potwierdzają obserwacje Matheya i wsp. [8]. Opisali oni przypadek pacjenta z równocześnie występującymi dwoma zawałami o różnej lokalizacji. W badaniu sekcyjnym (zgon po 18 dniach od początku zawału) stwierdzono, że jeden zawał miał charakter niedokrwienny, a drugi krwotoczny. W przypadku pierwszego wykazano zaawansowane zmiany naprawcze, natomiast w drugim w strefie ukrwotoczenia nie było śladu tych procesów. Wskazuje to na znaczne opóźnienie procesu gojenia ukrwotoczonej tkanki martwiczej [8], co może mieć wpływ na wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których u chorych leczonych trombolitycznie nie stwierdzono poprawy funkcji wyrzutowej lewej komory [15–18]. Jedynie w badaniu Andersona i wsp. [19] stwierdzono poprawę frakcji

wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) w takiej grupie chorych. Pośrednim dowodem (ze względu na małą liczbę zawałów krwotocznych po leczeniu za pomocą angioplastyki pierwotnej) są wyniki badań porównujących leczenie trombolityczne z angioplastyką, w których w grupie osób leczonych inwazyjnie obserwowano poprawę LVEF, podczas gdy w grupie pacjentów poddanych terapii trombolitycznej takiej poprawy nie stwierdzono [20, 27]. Obserwacje autorów niniejszej pracy dotyczące materiału autopsyjnego wskazują, że zawał krwotoczny występuje u ok. 29% leczonych zachowawczo i u 47% chorych poddanych PCI. Wyniki te nie potwierdzają wcześniejszych doniesień, wskazując, iż wystąpienie zawału krwotocznego może być kojarzone zarówno z leczeniem zachowawczym, jak i inwazyjnym.

Wpływ czasu rozpoczęcia leczenia na śmiertelność

Leczenie zachowawcze bez fibrynolizy

W przypadku chorych leczonych zachowawczo czas, który upłynął od początku zawału do rozpoczęcia leczenia, nie ma istotnego wpływu na śmiertelność wewnątrzszpitalną, porównywalną we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych. Potwierdzają to analizy zarówno grupy FTT: 0–1 h — 13%, 2–3 h — 10,7%, 4–6 h — 11,5%, 7–12 h — 12,7% [21], jak i badanie GISSI: 0–3 h — 12%, 3–6 h — 14,1%, 6–9 h — 14,1%, 9–12 h — 13,6% [22].

Leczenie trombolityczne

Leczenie trombolityczne wiąże się z większym ryzykiem zgonu wraz z upływem czasu, jaki mija od początku bólu do rozpoczęcia terapii. Potwierdzają to wyniki właściwie wszystkich przeprowadzonych badań porównujących leczenie zachowawcze i trombolityczne, a także analizy rejestrów. W badaniu GUSTO-I uzyskano następujące wyniki: < 2 h — 5,3%, 2–4 h — 5,9%, 4–6 h — 8,5%, > 6 h — 8,9% [23]. W badaniu GISSI (oceniało okres 21-dniowy) również wykazano podobną zależność, w nieco innych przedziałach czasowych: < 3 h — 9,2%, 3–6 h — 11,7%, 6–9 h — 12,6%, 9–12 h — 15,8% [22]. W zbiorczej analizie badań randomizowanych grupy FTT (zgon w ciągu pierwszych 35 dni po zawałe) potwierdzono powyższe dane: > 1 h — 9,5%, 2–3 h — 8,2%, 4–6 h — 9,7%, 6–12 h — 11,1% [21].

Z przedstawionych danych wynika, że niezależnie od stosowanego leku trombolitycznego największą korzyść odnoszą chorzy leczeni do 2 godzin od początku wystąpienia objawów zawału.

Zgodnie z wynikami badania GISSI częstość pęknięcia wolnej ściany serca (FWR, *free wall rupture*), rozpoznawanego klinicznie lub autopsyjnie jako przyczyna zgonu, zależy od czasu, jaki upłynął od początku bólu zawałowego do podania leku trombolitycznego, odpowiednio: < 3 h — 0,7%, 3–6 h — 1,2%, 6–9 h — 1,3%, 9–12 h — 2,0% wobec stałego poziomu 1,1% w grupie kontrolnej [22]. Sądzi się, że mniejszy odsetek FWR w pierwszych godzinach leczenia jest związany z ograniczeniem strefy pełnościennego zawału w wyniku skutecznej reperfuzy, natomiast wzrost liczby FWR w późniejszych godzinach może wynikać z ukrwotoczenia strefy zawału, a tym samym dodatkowego osłabienia ściany serca. W badaniu GUSTO w analizie jednoczynnikowej stwierdzono postępujący wzrost liczby udarów krwotocznych prowadzących do zgonów w miarę upływu czasu, jaki minął do momentu rozpoczęcia leczenia, odpowiednio: < 2 h — 0,5%, 2–4 h — 0,7%, 4–6 h — 0,8%, > 6 h — 1,0% [23]. Uważa się, że przede wszystkim te dwa czynniki (FWR i udar krwotoczny) są odpowiedzialne za tzw. „wczesne ryzyko” leczenia trombolitycznego, czyli większą liczbę zgonów w stosunku do chorych leczonych zachowawczo w pierwszych 24 godzinach zawału.

Leczenie inwazyjne

W przypadku leczenia inwazyjnego czas do momentu rozpoczęcia terapii prawdopodobnie nie odgrywa tak istotnej roli jak w leczeniu trombolitycznym. Zijlstra i wsp. [24] przeprowadził analizę 9 randomizowanych badań, obejmującą 2635 chorych. Porównał on wpływ czasu, jaki upłynął od początku dolegliwości do rozpoczęcia leczenia, na wyniki terapii w przedziałach czasowych poniżej 2 godzin, 2–4 i powyżej 4 godzin. Śmiertelność 30-dniowa w grupie poddanej PCI w poszczególnych przedziałach czasowych nie różniła się istotnie (3,9%, 4,1% i 4,7%; $p < 0,9$). W grupie leczonej za pomocą trombolizy śmiertelność znacząco wzrosła wraz z czasem, jaki upłynął od początku bólu do rozpoczęcia leczenia (5,0%, 6,3% i 12,1%; $p < 0,0005$). Podobna zależność dotyczyła zgonu, zawału serca niezakończony zgonem oraz udaru mózgu ocenianych łącznie. W grupie poddanej PCI nie stwierdzono istotnej różnicy (5,8%, 8,6% i 7,7%; $p < 0,4$), natomiast w grupie leczonej trombolitycznie różnica ta była znacząca (12,5%, 14,2% i 19,4%; $p < 0,01$). Również w obserwacji 6-miesięcznej w grupie poddanej PCI śmiertelność nie różniła się w przedziałach czasowych (5,1%, 6,1% i 6,7%; $p < 0,9$) przy utrzymującej się istotnej różnicy w grupie objętej trombolizą (5,4%, 7,3% i 14,6%; $p < 0,0001$). Ponadto nie stwierdzono za-

ležności między czasem rozpoczęcia leczenia chorych z zawałem serca ściany przedniej i po przebytym zawale w grupie, w której zastosowano angioplastykę. Zależność ta występowała u chorych leczonych trombolitycznie [24].

Z obserwacyjnej analizy Brodiego i wsp. [25] wynika, że w grupie chorych leczonych za pomocą angioplastyki do 2. godziny od początku bólu śmiertelność 30-dniowa wynosiła 4,3% i była istotnie niższa niż w pozostałych przedziałach czasowych, w których utrzymywała się na stałym poziomie (2–4 h — 9,0%, 4–6 h — 9,3%, > 6 h — 9,5%; $p = \text{NS}$). Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu PAMI-2, w którym śmiertelność do 2. godziny była istotnie niższa, natomiast po upływie tego czasu pozostawała na stałym poziomie [26]. Wydaje się więc, że podobnie jak w przypadku leczenia trombolitycznego, reperfuzja uzyskana za pomocą PCI w ciągu 2 godzin od początku dolegliwości daje największą korzyść, natomiast po upływie tego czasu pozostaje stała, w przeciwieństwie do leczenia trombolitycznego, w przypadku którego systematycznie rośnie. W dostępnej literaturze nie ma danych dotyczących analizy przyczyny zgonu w zależności od czasu trwania bólu do chwili przeprowadzenia PCI.

Przyczyny zgonów w zależności od stosowanego leczenia

Leczenie zachowawcze bez fibrynolizy

Leczenie zachowawcze jest obecnie stosowane wyłącznie w przypadku, gdy chory z zawałem serca nie spełnia kryteriów pozwalających na podanie leków trombolitycznych lub zastosowanie leczenia inwazyjnego. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie chorych wynosi 11–15%. W największej analizie badań randomizowanych porównujących leczenie trombolityczne z zachowawczym analizowano śmiertelność 35-dniową, która dla grupy zachowawczej wyniosła 11,5% [21].

W badaniu NRMI-1 najczęstszą sercową przyczyną zgonu ocenianą klinicznie w grupie chorych leczonych zachowawczo był wstrząs kardiogeny — 32,1%, następnie nagle zatrzymanie krążenia (SCD, *sudden cardiac death*) — 28,7%, arytmie — 14,7%, nawracające niedokrwienie — 6,8%, rozkojarzenie elektromechaniczne (EMD, *electromechanical dissociation*)/FWR — 6,1% oraz inne przyczyny sercowe — 12,1% [28].

Pollak i wsp. [29] podali charakterystykę chorych oraz przyczyny zgonów oceniane autopsyjnie (odsetek sekcji ponad 80%) kolejnych chorych leczonych w latach 1977–1992. W latach 1977–1980 zawał leczono jedynie zachowawczo. W analizie tego opra-

cowania z lat 1977–1980 przyczyny zgonów oceniane autopsyjnie przedstawiają się następująco: niewydolność lewokomorowa — 59,5%, FWR — 19,1%, arytmie — 15,1%, inne przyczyny — 6,3% [29].

Analiza własnego materiału w ocenie autopsyjnej wskazuje, że główną przyczyną zgonu jest rozległa martwica mięśnia lewej komory (71%), natomiast FWR było przyczyną zgonu u 15% chorych.

Leczenie trombolityczne

Na początku ery terapii trombolitycznej leki o takim działaniu podawano do 6. godziny od początku zawału, później zwiększono przedział czasowy do 12. godziny, obecnie w uzasadnionych przypadkach leki trombolityczne można podawać nawet po upływie tego czasu, pamiętając jednak, że lepsze wyniki późnego udroźnienia uzyskiwane są przy zastosowaniu PCI.

Całkowita śmiertelność wewnątrzszpitalna oceniana w badaniach randomizowanych wśród chorych leczonych trombolitycznie jest zazwyczaj niższa niż 10%. W badaniu GISSI śmiertelność 21-dniowa wynosiła 10,7% [22], w badaniu ISIS-2 ryzyko zgonu w ciągu 35 dni oszacowano na 9,3% [30]. W analizie FTT śmiertelność 35-dniową określono na poziomie 9,5% [21]. W rejestrze NRMI-1 w grupie 122,243 chorych z zawałem serca śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 5,9% [28], a w rejestrach MIR i MITRA 11,3% [31].

Mechanizm śmierci sercowej w przypadku chorych leczonych trombolitycznie różni się od mechanizmu u pacjentów leczonych zachowawczo, zarówno w analizie klinicznej, jak i sekcyjnej. W rejestrze NRMI-1 główną przyczyną zgonu ocenianą klinicznie był wstrząs kardiogeny — 39,4%, następnie SCD — 24,8%, arytmie — 15,4%, FWR — 12,1%, nawracające niedokrwienie — 7,2%, inne przyczyny sercowe — 9,3%. Mechanizmy zgonów różniły się istotnie pomiędzy chorymi leczonymi fibrynolitycznie i zachowawczo, z wyjątkiem arytmii i nawracającego niedokrwienia [28].

Mechanizm zgonu do 18. godziny od początku terapii oceniany autopsyjnie u 27 chorych w badaniu TIMI-2 wyglądał następująco: niewydolność lewej komory — 62%, FWR — 16%, arytmie — 13%, śmiertelne powikłania spowodowane krwotokiem — 8% oraz 1 zgon w trakcie pilnego pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) (~ 1,5%). W analizie zgonów w ciągu 42 dni od początku terapii rozkład przyczyn zgonu był nieco inny: niewydolność lewej komory — 44%, FWR — 11,5%, arytmie — 16,5%, śmiertelne powikłania spowodowane krwotokiem, CABG, PCI lub inne — 24%. Zwraca uwagę większa czę-

stość FWR jako przyczyny zgonu do 18. godziny od rozpoczęcia terapii [32].

Leczenie inwazyjne

Leczenie inwazyjne, czyli zastosowanie angioplastyki balonowej lub angioplastyki z implantacją stentu, jest obecnie terapią z wyboru u chorych z ostrym zawałem serca. Podstawową zaletą leczenia inwazyjnego jest szybsze i pewniejsze uzyskanie reperfuzji tętnicy dożawałowej oraz znacznie większy odsetek drożnych tętnic w 90. minucie wobec leczenia trombolitycznego (85–90% vs. 65%) [33–35].

Śmiertelność wewnątrzszpitalna chorych leczonych inwazyjnie jest mała. W analizie 11 randomizowanych badań śmiertelność 30-dniowa wyniosła 4,3% wobec 6,9% w grupie leczonej trombolitycznie ($p = 0,005$) [36, 37]. W rejestrach MIR i MITRA wyniosła 6,4% vs. 11,3% ($p = 0,0001$) [30].

Z dokonanej przez Moreno i wsp. [38] analizy 83 zgonów chorych leczonych inwazyjnie wynika, że główną przyczyną zgonów w okresie wewnątrzszpitalnym był wstrząs kardiogeny — 70%, następnie FWR — 12%, arytmia (A) — 4%, powikłania PCI — 4%, powikłania krwotoczne — 4%, inne przyczyny — 5%.

Brodie i wsp. [39] analizowali kliniczne przyczyny zgonu występujące w pierwszej dobie po leczeniu ostrego zawału serca za pomocą angioplastyki. Powodem 61% zgonów była niewydolność lewej komory (PF, *pump failure*), 7,1% — nawracające niedokrwienie (6 — PF, 1 — A), 5,1% — FWR, 31% — arytmia, 5,1% — inne sercowe przyczyny (1 — pęknięcie mięśnia brodawkowatego, 2 — pęknięcie przegrody, 2 — powikłania procedury), 6,1% — udar (3 — krwotoczny, 3 — niedokrwienny), 7,1% — encefalopatia (po resuscytacji), 5,1% — przyczyny zależne od procedury (5/1 — krwotok z tętnicy udowej, 1 — uszkodzenie nerek, 1 — zatorowość płucna po CABG, 1 — zator powietrzny mózgu, 1 — zator tłuszczowy) [39].

Wydaje się, że w wypadku leczenia inwazyjnego FWR jako przyczyna zgonu odgrywa mniejszą rolę niż w przypadku leczenia trombolitycznego. Potwierdzają to obserwacje Brodiego i wsp. [39] — odsetek FWR jako przyczyny zgonu wynosił 5,1% oraz wyniki badań Moreno i wsp. [38], w których częstość FWR w grupie PCI wyniosła 1,8%, a w grupie leczonej trombolitycznie — 3,3% ($p = 0,63$). Obok szybszej i pewniejszej reperfuzji jest to kolejny argument potwierdzający przewagę leczenia inwazyjnego nad trombolitycznym.

Z dokonanej przez autorów niniejszej pracy analizy autopsyjnej chorych leczonych za pomocą PCI wynika, że główną przyczyną zgonów jest rozległa martwica lewej komory, która wystąpiła u 68,5%

pacjentów. Pęknięcie serca było przyczyną zgonów u 19,5% osób, pęknięcie mięśnia brodawkowatego — u 4%, a udary mózgu — u 6% chorych. Analiza ta nie potwierdza obserwowanej przez innych autorów mniejszej częstości pęknięć serca w przypadku leczenia chorych za pomocą angioplastyki wieńcowych [40].

Podsumowanie

Jak wynika z przedstawionego opracowania, mechanizmy zgonu u chorych z zawałem serca zależą zarówno od czasu rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego, jak i od zastosowanego sposobu przywrócenia drożności tętnicy dożawałowej. Wydaje się, że analiza autopsyjna przyczyn zgonów powinna stanowić nieodzowny element oceny i sposobów modyfikacji schematów leczenia reperfuzyjnego w celu dalszego ograniczenia rozległości martwicy czy pęknięć serca. Jest to szczególnie istotne w świetle ostatnich zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [40], w których zabiegi PCI są preferowanym leczeniem trombolitycznym, jak również coraz powszechniej wprowadzanej strategii leczenia — angioplastyki torowanej trombolizą. Nadal nie wiadomo, czy angioplastyka pierwotna lub torowana może prowadzić do zmniejszenia częstości powikłań mechanicznych zawału, czy też ograniczy częstość występowania zawału krwotocznego? Odpowiedź na to pytanie powinny przynieść zarówno analizy wyników autopsji pochodzących z badań randomizowanych, jak i z dużych rejestrów.

Piśmiennictwo

1. Julian D., Braunwald E. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. General hospital management. Wyd. 6. In: Julian D., Braunwald E. (red.). Management of acute myocardial infarction. W.B. Saunders, Londyn 1994; 31.
2. Flameng W., Lesaffre E., Vanhaecke J. Determinations of infarct size in non-human primates. *Bas. Res. Cardiol.* 1990; 85: 392–403.
3. Reimer K.A., Vander Heide R.S., Richard V.J. Reperfusion in acute myocardial infarction: effect of timing and modulating factors in experimental models. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 13G–21G.
4. Dorado D.G., Theroux P., Elizaga J. i wsp. Myocardial infarction in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 1987; 21: 537–544.
5. Shoen F.J. The heart. W: Cotran F.S., Kumar V., Collins T. red. Pathologic basis of disease. Wyd. 6. W.B. Saunders, Philadelphia 1999; 543–599.

6. Vargas S.O., Sampson B.A., Schoen F.J. Pathologic detection of early myocardial infarction: A critical review of the evolution and usefulness of modern techniques. *Mod. Pathol.* 1999; 12: 635–645.
7. Waller B.F. Pathology of new interventions used in the treatment of coronary heart disease. *Cur. Probl. Cardiol.* 1986; 11: 666–760.
8. Mathey D.G., Shofer J., Kuck K.-H., Beil U., Kloppel G. Transmural, hemorrhagic myocardial infarction after intracoronary streptokinase. Clinical, angiographic and necropsy findings. *Br. Heart J.* 1982; 48: 546–551.
9. Fujiwara H., Onodera T., Tanaka M. i wsp. A clinico-pathologic study of patients with hemorrhagic myocardial infarction treated with selective coronary thrombolysis with urokinase. *Circulation* 1986; 73: 749–757.
10. Bresnahan G.F., Roberts R., Shell W.E., Ross J., Sobel B.E. Deleterious effects due to hemorrhage after myocardial reperfusion. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33: 82.
11. Capone R.J., Most A.S. Myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in pigs. *Am. J. Cardiol.* 1978; 41: 259.
12. Fishbein M.C., Y-Rit J., Lando U., Kanmatsuse K., Mercier J.C., Ganz W. The relationship of vascular injury and myocardial hemorrhage to necrosis after reperfusion. *Circulation* 1980; 62: 127.
13. McNamara J.J., Lacro R.V., Yee M., Smith G.T. Hemorrhagic infarction and coronary reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981; 81: 498.
14. Higginson L.A.J., Beanlands D.S., Nair R.C., Temple V., Sheldrick K. The time course and characterization of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. *Circulation* 1983; 67: 1024.
15. Olson H.G., Butman S.M., Piters K.M. i wsp. A randomized controlled trial of intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1986; 111: 1021–1029.
16. Khaja F., Walton J.A., Brymer J.F. i wsp. Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Report of a prospective randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 1305–1311.
17. Leiboff R.H., Katz R.J., Wasserman A.G. i wsp. A randomized, angiographically controlled trial of intracoronary streptokinase in myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 404–407.
18. Anderson J.L., Marshall H.W., Askins J.C. i wsp. A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 1984; 70: 606–618.
19. Anderson J.L., Marshall H.W., Bray B.E. i wsp. A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* Oct. 1984; 70: 606–618.
20. O'Neill W., Timmis G.C., Bourdillon P.D. i wsp. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 812–818.
21. FTT Collaborative Group: Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311.
22. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i: 397–402.
23. Newby L.K., Rutsch W.R., Califf R.M. i wsp. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy: GUSTO 1 Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1646–1655.
24. Zijlstra F., Patel A., Jones M. i wsp. 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.
25. Brodie B.R., Stuckey T.D., Wall T.C. i wsp. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1312–1319.
26. Grines C.L., Westerhausen D.R.Jr., Grines L.L. i wsp. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1713–1719.
27. Waller B.F., Rothbaum D.A., Pinkerton C.A. i wsp. Status of the myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic (streptokinase, r-tissue plasminogen activator), mechanical (percutaneous transluminal coronary angioplasty) or combined types of reperfusion therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 9: 785–801.
28. Becker R.C., Gore J.M., Lambrew C. i wsp. for the NRMI-1 Participants. A composite view of cardiac rupture in the united states national registry of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1321–1326.
29. Pollak H., Nobis H., Miczoch J. Frequency of left ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction since the advent of thrombolysis. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 184–186.
30. ISIS-2 Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349.

31. Zahn R., Schiele R., Git A.K. i wsp. for MIR and MITRA Study Group. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am. Heart J.* 2001; 142: 105–111.
32. Kleiman N.S., Terrin M., Mueller H. and the TIMI investigator's. Mechanism of early death despite thrombolytic therapy: experience from the thrombolysis in myocardial infarction phase II (TIMI II) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1129–1135.
33. The GUSTO Angiographic Investigators: The comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 1615–1622.
34. Meijer A., Verheugt F.W.A., Werter C.J.P.J. i wsp. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischaemia after successful thrombolysis. A prospective placebo-controlled angiographic study: Result of the APRICOT Study. *Circulation* 1993; 87: 1524–1530.
35. Grines C.L. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty — the strategy of choice. *N. Eng. J. Med.* 1996; 335: 1313–1316.
36. Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A. i wsp. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093–2098.
37. Grines C.L., Ellis S.G., Jones M. i wsp. Primary coronary angioplasty vs thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (MI): Long-term follow up of ten randomized trials. *Circulation* 1999; 100: I-499.
38. Moreno R., Sendon J.L., Garcia E. i wsp. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 598–603.
39. Brodie B.R., Stuckey T.D., Hansen C.J. i wsp. Timing and mechanism of death determined clinically after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1586–1591.
40. Moreno R., Lopez-Sendon J., Garcia E. i wsp. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 598–603.
41. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. i wsp. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of European Society of Cardiology Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 38–66.