

Wpływ wyjściowego przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał u chorych z zawałem serca leczonych pierwotną przezskórną interwencją wieńcową na rokowanie wewnątrzszpitalne i jednoroczne

Influence of initial patency of the infarct related artery in patients with acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention on in-hospital and 1-year outcomes

Mariusz Gąsior, Marek Gierlotka, Damian Pres, Gabriela Stasik, Tadeusz Zębik,
Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Michał Hawranek, Andrzej Lekston i Lech Poloński

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

Abstract

Background: *Percutaneous coronary intervention (PCI) is a preferred reperfusion strategy in acute myocardial infarction (AMI). The aim of the study was to compare the outcomes of patients with acute MI treated by primary PCI in relation to initial patency of the infarct-related artery (IRA).*

Material and methods: *We analyzed 1230 consecutive patients with AMI treated from 1998–2003 by primary PCI. Patients with prior thrombolysis were excluded. Patients were divided into two groups: initial TIMI 0–1 flow (CLOSED group — 924 patients) and initial TIMI 2–3 flow (OPEN group — 104 patients) in IRA.*

Results: *Patients with initially closed artery were more frequently diabetics (22.1% vs. 15.7%; $p = 0.044$), in cardiogenic shock (11.0% vs. 4.6%; $p = 0.0008$) and had longer chest pain from the onset of MI to PCI (5.1 h vs. 4.3 h; $p = 0.01$). They had also more frequent multivessel disease (55.2% vs. 48.5%; $p = 0.044$), lower rates of final TIMI flow after PCI (88.2% vs. 97.1%; $p < 0.0001$), less frequently stents implanted (68.8% vs. 75.4%; $p = 0.027$) and lower left ventricular ejection fraction (44.1% vs. 46.4%; $p < 0.0001$) in comparison to patients with initially open artery. In-hospital mortality (7.5% vs. 2.3%; $p = 0.0012$) and mortality at one-year (12.3% vs. 5.3%; $p = 0.00049$) were higher in patients with initially closed artery.*

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Mariusz Gąsior
III 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: scchs@slam.katowice.pl
Nadesłano: 4.07.2005 r. Przyjęto do druku: 16.03.2006 r.

Conclusions: *Initial patency of the infarct related artery influences the outcomes of patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI.* (Folia Cardiol. 2006; 13: 178–183)
acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, TIMI scale

Wstęp

Według obecnych standardów przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*) jest metodą z wyboru w leczeniu chorych z ostrym zawałem serca (AMI, *acute myocardial infarction*) [1]. W badaniu *Global Utilization of Streptokinase and tPA for Occluded Arteries I* (GUSTO I) wykazano, że przywrócenie przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (IRA, *infarct-related artery*) determinuje lepsze rokowanie chorych z zawałem serca. Wiąże się to z mniejszą strefą zawału, a zatem z mniejszym uszkodzeniem lewej komory oraz mniejszą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą [2]. Istnieją doniesienia sugerujące, iż wyjściowy przepływ w IRA ma istotny wpływ na uzyskanie końcowego przepływu TIMI 3 i tym samym na rokowanie chorych z zawałem serca [3–5].

Celem pracy była ocena wyników leczenia chorych ze ostrym zawałem serca leczonych pierwotną PCI w zależności od wyjściowego przepływu w IRA.

Materiał i metody

Analizie poddano kolejnych chorych z AMI przyjętych do III Katedry i Oddziału Klinicznego Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu w latach 1998–2003 i leczonych za pomocą pierwotnej PCI. Wykluczono pacjentów, u których zastosowano leczenie trombolityczne przed PCI. Do diagnostyki inwazyjnej kierowano chorych z:

- utrzymującym się bólem zawałowym ponad 30 min;
- elektrokardiograficznymi cechami zawału;
- czasem od początku bólu zawałowego do leczenia inwazyjnego nieprzekraczającym 12 godzin lub 18 godzin u chorych ze wstrząsem kardiogenym.

Przepływ w IRA oceniano na podstawie skali TIMI (*Trombolysis In Myocardial Infarction*): TIMI 0 — brak przepływu przez tętnicę, TIMI 1 — częściowy przepływ bez zakontrastowania części obwodowej, TIMI 2 — pełne zakontrastowanie, ale ze zwolnionym przepływem, TIMI 3 — pełne, szybkie zakontrastowanie tętnicy [6]. Skuteczną angioplastykę definiowano przez uzyskanie przepływu TIMI 3 i obecność rezydualnej stenozы poniżej 30%, bez cech dysekcji ograniczającej przepływ przez tętnicę. Chorych podzielono na dwie grupy w zależ-

ności od wyjściowego przepływu w IRA. Grupę pierwszą stanowili chorzy z przepływem TIMI 0–1, grupę drugą — pacjenci z przepływem TIMI 2–3. Analizie porównawczej poddano wybrane parametry obserwacji wewnątrzszpitalnej i jednorocznej.

Analiza statystyczna

Parametry ciągle o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe. Istotność różnic pomiędzy średnimi dla parametrów ciągłych o rozkładzie normalnym testowano za pomocą testu *t*-Studenta. Parametry jakościowe porównywano testem χ^2 (w przypadku liczebności oczekiwanych < 5 stosowano poprawkę Yatesa). Jako istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$ (dwustronne). Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica wersja 5.5 (StatSoft Inc.).

Wyniki

Analizowana grupa obejmowała 1230 kolejnych chorych z AMI, w tym osoby z obrzękiem płuc i wstrząsem kardiogenym (329 kobiet i 901 mężczyzn). Do grupy z przepływem TIMI 0–1 zakwalifikowano 924 chorych (TIMI 0 — 882 badanych; TIMI 1 — 102 osoby), natomiast do grupy z przepływem TIMI 2 — 3306 chorych (TIMI 2 — 160 badanych; TIMI 3 — 146 osób). Analizowane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem: płci, wieku, częstości występowania nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii oraz palenia tytoniu. W grupie chorych z wyjściowo gorszym przepływem (TIMI 0–1) cukrzyca występowała znamiennej częściej (22,1% vs. 15,7%; $p = 0,044$), średni czas trwania bólu zawałowego był dłuższy (5,1 h vs. 4,3 h $p = 0,01$). U chorych z wyjściowym przepływem TIMI 0–1 zawał ściany przedniej odnotowano u mniejszej liczby osób w porównaniu z pacjentami z wyjściowym przepływem TIMI 2–3 (37,2% vs. 45,3%; $p = 0,012$). Wstrząs kardiogeny odnotowano 2-krotnie częściej w tej grupie chorych (11,0% vs. 4,6%; $p = 0,0008$). Charakterystykę kliniczną poszczególnych grup przedstawiono w tabeli 1.

Stwierdzono znamiennej różnicę w rozkładzie lokalizacji tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za zawał pomiędzy obiema grupami. U chorych z przepływem TIMI 0–1 uzyskano mniejszą skuteczność

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna analizowanych grup chorych**Table 1.** Clinical characteristics of the studied groups

	TIMI 0–1	TIMI 2–3	p
Wiek [lata]	58,3 ± 11,1	57,7 ± 11,1	NS
Płeć męska	72,9%	74,4%	NS
Nadciśnienie tętnicze	53,5%	50,8%	NS
Cukrzyca	22,1%	15,7%	0,044
Hiperlipidemia	60,1%	58,4%	NS
Palenie tytoniu	65,0%	67,2%	NS
Przebyty zawał serca	22,4%	21,3%	NS
Średni czas bólu zawałowego [h]	5,1 ± 6,3	4,3 ± 3,2	0,01
Zawał ściany przedniej	37,2%	45,3%	0,012
Wstrząs kardiogeny	11,0%	4,6%	0,0008

NS (*non significant*) — niezamienne statystyczne**Tabela 2.** Charakterystyka angiograficzna analizowanych grup chorych**Table 2.** Angiographic characteristics of the studied groups

	TIMI 0–1	TIMI 2–3	p
Angiograficzna lokalizacja zawału:			0,025
prawa tętnica wieńcowa	46,3%	36,4%	
pień lewej tętnicy wieńcowej	1,0%	1,0%	
gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej	38,4%	46,6%	
gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej	14,4%	16,1%	
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	55,2%	48,5%	0,044
Końcowy przepływ TIMI			< 0,0001
0	5,0%	0,0%	
1	1,0%	0,0%	
2	5,8%	2,9%	
3	88,2%	97,1%	
Implantacja stentu wieńcowego	68,8%	75,4%	0,027

PCI (88,2% vs. 97,1%; $p < 0,0001$) oraz wykazano mniejszą częstość implantacji stentów (68,8% vs. 75,4%; $p = 0,027$) niż w grupie pacjentów z przepływem TIMI 2–3. Wielonaczyniową chorobę wieńcową częściej stwierdzano u osób z wyjściowo gorszym przepływem (55,2% vs. 48,5%; $p = 0,044$). Charakterystykę angiograficzną przedstawiono w tabeli 2.

W grupie chorych z przepływem TIMI 0–1 zanotowano wyższe maksymalne stężenie kinazy kreatyninowej (2572 vs. 1674 IU/l; $p < 0,0001$) oraz niższą frakcję wyrzutową lewej komory (44,1% vs. 46,4%; $p < 0,0001$). Śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie była około 3-krotnie większa niż w grupie TIMI 2–3 (7,5% vs. 2,3%; $p = 0,0012$).

Różnica ta utrzymała się w rocznej obserwacji i wynosiła odpowiednio 12,3% i 5,3% ($p = 0,00049$) w poszczególnych grupach. W obserwacji rocznej złożony punkt końcowy (zgon, zawał niezakończony zgonem, udar mózgu) stwierdzano znamienne częściej w grupie z wyjściowym przepływem TIMI 0–1. Pozostałe parametry przebiegu wewnątrzszpitalnego i odległego przedstawiono w tabeli 3.

Dyskusja

Przedstawione wyniki analizy pochodzą z jednego ośrodka, który pełni 24-godzinny dyżur hemodynamiczny. Istnieją doniesienia, iż wyjściowo gorszy przepływ w RA wiąże się z częstszym wystę-

Tabela 3. Charakterystyka obserwacji wewnątrzszpitalnej i jednorocznej analizowanych grup chorych
Table 3. In-hospital and 1-year outcomes of studied groups.

	TIMI 0–1	TIMI 2–3	p
Maksymalne stężenie CPK [IU/l]	2572,7 ± 2157,9	1674,5 ± 1791,3	< 0,0001
Fracja wyrzutowa lewej komory	44,1 ± 8,7%	46,4 ± 7,9%	< 0,0001
Pilne CABG	5,3%	3,0%	0,093
Powtórne PCI (rekluzja)	4,2%	6,2%	NS
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	7,5%	2,3%	0,0012
Średni czas hospitalizacji [dni]	8,6 ± 5,4	8,3 ± 3,8	NS
Śmiertelność w obserwacji rocznej	12,3%	5,3%	0,00049
Udar mózgu w obserwacji rocznej	1,0%	1,3%	NS
Zawał serca w obserwacji rocznej	4,4%	5,9%	NS
MACE w obserwacji rocznej	17,0%	11,8%	0,03

CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza kreatyninowa, PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłona interwencja wieńcowa, CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe, MACE (*major adverse cardiac events*) — duże zdarzenia sercowo-naczyniowe

powaniem wstrząsu kardiogenego, mniejszą skutecznością angioplastyki wieńcowej, wyższym stężeniem enzymów martwiczych, niższą frakcją wyrzutową lewej komory i większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą [3–5, 7]. W niniejszej pracy zaobserwowano większy odsetek chorych na cukrzycę w grupie pacjentów z przepływem TIMI 0–1. Jest to wynik odmienny od analizy Stone’a i wsp. oraz De Luca i wsp. [4, 5]. Częstszemu występowaniu cukrzycy w tej grupie towarzyszył dłuższy (o ok. 1 h) czas trwania bólu zawałowego. Współzależność taką wykazano w analizie dotyczącej chorych na cukrzycę leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej [8]. Podobnie jak w analizie Brodie’go i wsp. [3] wstrząs kardiogeny występował znacznie częściej w grupie chorych z przepływem TIMI 0–1. Na podstawie elektrokardiograficznej lokalizacji wykazano, że w grupie z wyjściowo gorszym przepływem zawał ściany przedniej zanotowano u mniejszej liczby badanych. Jest to wynik zbliżony z wcześniejszą obserwacją [4]. Rezultat ten ma odzwierciedlenie w angiograficznej lokalizacji zawału, gdyż lewa tętnica wieńcowa była znacznie rzadziej tętnicą odpowiedzialną za zawał. Zaobserwowano częstsze występowanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej u chorych z wyjściowym przepływem TIMI 0–1. Jednym z powodów może być częstsza obecność cukrzycy w tej grupie pacjentów. Podobną zależność zaobserwowali inni autorzy [9].

W analizowanej grupie skuteczność PCI była istotnie niższa u chorych z przepływem TIMI 0–1, podobnie jak w analizie De Luca i wsp. [4], którzy uzyskali 89-procentowy odsetek rekanalizacji

w porównywalnej grupie. Na wyższą skuteczność wskazują Brodie i wsp. [3] (93,8% vs. 97,4%; odpowiednio u chorych z zamkniętą i otwartą wyjściowo tętnicą). Najprawdopodobniej wiąże się ona z wyższym odsetkiem występowania wstrząsu kardiogenego w grupie z przepływem TIMI 0–1 analizowanej przez autorów niniejszej pracy. Natomiast niższa skuteczność w porównaniu z analizą Stone’a i wsp. [5] (91,4 vs. 98,1%) może wynikać z faktu, iż porównywano przepływ TIMI 0–2 z TIMI 3. Stone i wsp. [5] wykazali mniejszą częstość implantacji stentów u chorych z wyjściowo gorszym przepływem. W niniejszej analizie odnotowano podobną zależność. Przyczyną może być fakt, iż w badanej grupie końcowy przepływ TIMI 0 po przeprowadzeniu zabiegu angioplastyki balonowej uzyskano u 5% chorych i rzadko w tym przypadku implantowano stenty, a ponadto w latach 1999–2000 również nie były one powszechnie dostępne. Niemniej jednak w porównaniu z innymi autorami wykazano wyższy odsetek implantacji stentów w obydwu grupach. Być może wiąże się to z większą częstością implantacji stentów, pomimo uzyskania optymalnego wyniku angioplastyki balonowej. Maksymalne stężenie kinazy kreatyninowej było wyższe w grupie chorych z wyjściowo gorszym przepływem, co wiązało się z bardziej rozległym uszkodzeniem lewej komory. W związku z tym — jak donoszą inni autorzy — należałoby się spodziewać niższej frakcji wyrzutowej lewej komory. Ishihara i wsp. [7] analizowali grupę chorych z ostrym zawałem serca ściany przedniej. Wykazali, że wyjściowy przepływ TIMI 2–3 wiąże się z uzyskaniem wyższej frakcji wyrzutowej lewej komory w porównaniu z grupą pacjentów z przepływem

TIMI 0–1 (leczonych do 2 h zawału i dłużej) — 65,0% vs. 55,0% vs. 52,0%. Ponadto wykazali, że wyjściowy przepływ TIMI 2–3 jest niezależnym czynnikiem uzyskania frakcji powyżej 55,0%. W niniejszej analizie zaobserwowano także istotnie niższą frakcję w grupie z przepływem TIMI 0–1. Większa częstość występowania wstrząsu kardiogenego, niższa skuteczność PCI, bardziej rozległe uszkodzenie mięśnia lewej komory wiązały się z większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną w grupie chorych z przepływem TIMI 0–1. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie jest wyższa niż w analizie Stone'a i wsp. [5] (2,4% vs. 0,5%), co może być spowodowane mniejszą skutecznością angioplastyki oraz występowaniem wstrząsu kardiogenego. W obserwacji odległej różnica dotycząca śmiertelności utrzymała się, takie wyniki uzyskali również inni autorzy. Stone i wsp. [5] w obserwacji 6-miesięcznej wykazali istotnie wyższą śmiertelność u chorych z wyjściowo gorszym przepływem (4,4% vs. 2,8% vs. 0,5%, odpowiednio dla TIMI 0–1, 2 i 3). Ponadto w analizie wieloczynnikowej oprócz takich czynników, jak: wiek, płeć męska, zawał ściany przedniej, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, wyjściowy przepływ TIMI 0–2 był niezależnym czynnikiem determinującym wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną i odległą. Jednak po uwzględnieniu w modelu frakcji wyrzutowej lewej komory wyjściowy przepływ TIMI 0–2 przestawał być istotny. De Luca i wsp. [4] wykazali, iż wyjściowy przepływ poniżej TIMI 3 jest niezależnym czynnikiem wyższej śmiertelności w rocznej obserwacji u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Złożony punkt końcowy (zgon, zawał niezakończony zgonem, udar

mózgu) częściej stwierdzano w grupie pacjentów z przepływem TIMI 0–1.

Farmakoterapia umożliwia zwiększenie odsetka drożnych naczyń przed leczeniem inwazyjnym. Zijlstra i wsp. [10] wykazali, że podanie kwasu acetylosalicylowego i heparyny przed hospitalizacją wiąże się z częstszym występowaniem wyjściowego przepływu TIMI 2–3 w porównaniu z chorymi, u których terapię taką zastosowano w szpitalu (31,0% vs. 20,0%; $p < 0,001$). Ulepszony sposób leczenia AMI ma polegać na połączeniu dwóch strategii, czyli farmakologicznej oraz inwazyjnej. Ma to być szczególnie korzystne dla chorych, w przypadku których transport do ośrodka dysponującego diagnostyką inwazyjną przekracza rekomendowany czas wdrożenia terapii inwazyjnej. Obecnie trwają badania porównujące skuteczność leczenia pierwotną i ułatwioną PCI.

Podsumowując, z powyższej analizy wynika, iż wyjściowy przepływ w IRA ma wpływ na rokowanie chorych z zawałem serca. Wyjściowo gorszy przepływ wiąże się z większą częstością występowania wstrząsu kardiogenego, niższą skutecznością angioplastyki, wyższym stężeniem kinazy kreatyninowej, niższą frakcją wyrzutową lewej komory i w konsekwencji wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą.

Wniosek

Wyjściowy przepływ przez tętnicę odpowiedzialną za zawał wpływa niekorzystnie na rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe chorych z zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową.

Streszczenie

Wstęp: *Przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) jest obecnie rekomendowaną metodą leczenia chorych z ostrym zawałem serca. Celem pracy była ocena wyników leczenia osób z ostrym zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową w zależności od wyjściowego przepływu przez tętnicę odpowiedzialną za zawał (IRA).*

Materiał i metody: *Przeanalizowano 1230 kolejnych chorych z ostrym zawałem serca leczonych metodą pierwotnej PCI w latach 1998–2003. Wykluczono pacjentów leczonych trombolitycznie. Chorych podzielono na dwie grupy w zależności od wyjściowego przepływu w IRA: grupa pierwsza — TIMI 0–1 (924 osoby), grupa druga — TIMI 2–3 (306 osób).*

Wyniki: *U chorych z wyjściowym przepływem TIMI 0–1 odnotowano wyższy odsetek występowania cukrzycy (22,1% vs. 15,7%; $p = 0,044$), wstrząsu kardiogenego (11,0% vs. 4,6%; $p = 0,0008$) i dłuższy czas bólu zawałowego (5,1 h vs. 4,3 h; $p = 0,01$). W grupie tej stwierdzono częstsze występowanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej (55,2% vs. 48,5%; $p = 0,044$), niższą skuteczność PCI (88,2% vs. 97,1%; $p < 0,0001$), mniejszą częstość implantacji stentów (68,8% vs. 75,4%; $p = 0,027$), wyższe stężenie kinazy kreatyninowej*

(2572,7 vs. 1674,5 IU/l; $p < 0,0001$) oraz mniejszą frakcją wyrzutową lewej komory (44,1% vs. 46,4%; $p < 0,0001$) w porównaniu z grupą chorych z wyjściowym przepływem TIMI 2–3. Śmiertelność wewnątrzszpitalna była wyższa u pacjentów z wyjściowo gorszym przepływem (7,5% vs. 2,3%; $p = 0,0012$). W rocznej obserwacji różnica ta utrzymała się i wynosiła odpowiednio (12,3% vs. 5,3%; $p = 0,00049$).

Wniosek: Wyjściowy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał jest czynnikiem wpływającym na rokowanie chorych z zawałem serca leczonych pierwotną PCI. (Folia Cardiol. 2006; 13: 178–183)

ostry zawał serca, przezskórna interwencja wieńcowa, skala TIMI

Piśmiennictwo

1. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2005; 26: 804–847.
2. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1615–1622.
3. Brodie B.R., Stuckey T.D., Hansen C., Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2000; 85: 13–18.
4. De Luca G., Ernst N., Zijlstra F. i wsp. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 1363–1367.
5. Stone G., Cox D., Garcia E. i wsp. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. Circulation 2001; 104: 636–641.
6. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 932–936.
7. Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T. i wsp. Impact of spontaneous anterograde flow of the infarct artery on left ventricular function in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2002; 90: 5–9.
8. Gąsior M., Wasilewski J., Gierlotka M. i wsp. Zawał serca u chorych z cukrzycą. Wyniki leczenia angioplastyką wieńcową. Kardiolog. Pol. 2003; 58: 438–448.
9. Silva J.A., Ramee S.R., White C.J. i wsp. Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. Am. Heart J. 1999; 138: 446–455.
10. Zijlstra F., Ernst N., de Boer M.J. i wsp. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 1733–1737.