

Ocena wpływu czasu podawania heparyny chorym z ostrym zawałem serca przed zabiegiem pierwotnej angioplastyki wieńcowej na przepływ w tętnicy dozawałowej

Wacław Kochman¹, Sławomir Dobrzycki¹, Przemysław Prokopczuk¹, Paweł Kralisz¹, Konrad Nowak¹, Hanna Bachórzewska-Gajewska¹, Kamil Gugąła¹, Paweł Siwołowski¹, Grzegorz Meżyński¹, Bogdan Poniatowski², Janusz Korecki², Maciej Niewada³, Bogumił Kamiński⁴, Jerzy Żuk¹ i Włodzimierz J. Musiał²

¹Zakład Kardiologii Inwazyjnej Akademii Medycznej w Białymstoku

²Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Białymstoku

³Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

⁴Zakład Wspomagania i Analizy Decyzji Instytutu Ekonometrii, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie

Assessment of the influence of time of heparin pretreatment for primary angioplasty on the initial flow in the infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction

Background: *Normal initial coronary flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion is the independent determinant of survival in acute myocardial infarction (AMI). The aim of this study is to assess the influence of heparin administered before the primary PTCA on initial coronary flow in the infarct-related artery.*

Material and methods: *273 patients with AMI (within 12 h from the onset of symptoms) were included into the study. Study group consisted of 119 patients, who received heparin at the admission to the emergency room of community hospital, before the transfer for primary PTCA to the referral centre. Control group were 154 patients, who received heparin at the CCU of the referral centre. Aspirin was administered for patients of both groups. We compared the initial flow in infarct-related artery and success rate of primary PTCA in both groups.*

Results: *Baseline clinical characteristics were comparable in both groups. The time of transport and time of pre-procedural heparin administration were significantly longer in the study group ($p < 0.0001$). The initial flow in infarct-related artery was significantly shorter in the study group ($p = 0.002$), procedural success rate was similar in both groups (97.5% vs. 97.4%).*

Conclusions: *Early administration of heparin and aspirin at the community hospitals in patients transferred for primary PTCA results in better initial flow in infarct-related artery. (Folia Cardiol. 2003; 10: 135–141)*

acute myocardial infarction, primary coronary angioplasty, heparin

Adres do korespondencji: Dr med. Wacław Kochman
Zakład Kardiologii Inwazyjnej AM SK AMB
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15–276 Białystok
Nadesłano: 22.01.2003 r. Przyjęto do druku: 28.01.2003 r.

Grant celowy, zamawiany, KBN CO24/P05/2001.

Wstęp

Uzyskanie pełnej reperfuzji jest pierwotnym celem leczenia ostrego zawału serca (AMI, *acute myocardial infarction*). Pierwotna angioplastyka wieńcowa (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) jest efektywną metodą leczenia reperfuzyjnego, znacznie skuteczniejszą niż leczenie trombolityczne [1]. Ograniczeniem pierwotnej PTCA jest natomiast jej niewielka dostępność — według Braunwalda i wsp. [2] mniej niż 10% szpitali w Europie i mniej niż 20% szpitali w Stanach Zjednoczonych wykonuje pierwotną PTCA u osób z AMI, jeszcze mniej ośrodków wykonuje te zabiegi przez całą dobę. W związku z ograniczoną dostępnością tej metody leczenia AMI, część pacjentów transportuje się do wyspecjalizowanych ośrodków kardiologii inwazyjnej, co wiąże się z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego i potencjalnymi powikłaniami transportu.

Istnieje wiele publikacji dokumentujących korzyści wynikające z uzyskania reperfuzji jeszcze przed zabiegiem PTCA. Chorzy z AMI leczeni interwencyjnie, u których przed zabiegiem obserwowano angiograficzne cechy reperfuzji, charakteryzowali się wyższą początkową frakcją wyrzutową lewej komory, rzadziej występował u nich wstrząs kardiogeny przy przyjęciu, charakteryzowali się mniejszym obszarem zawału (ocenianym enzymatycznie) i niższą śmiertelnością 30-dniową [3]. W analizie badań PAMI (*Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*) opublikowana przez Stone'a i wsp. [4] wykazano, że pełny przepływ (TIMI 3) w tętnicy dożawałowej uzyskany przed pierwotną PTCA jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w AMI.

Farmakoterapię podczas transportu na zabieg pierwotnej PTCA stosuje się między innymi w celu jak najszybszego przywrócenia przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Obecnie po rozpoznaniu AMI chorym w większości ośrodków standardowo podaje się kwas acetylosalicylowy i dożylnie heparynę. Autorzy holenderscy wykazali, iż chorzy z AMI, u których podczas transportu na zabieg PTCA podawano kwas acetylosalicylowy i heparynę, mieli istotnie lepszy przepływ w tętnicy dożawałowej oceniany przed zabiegiem niż pacjenci, którym podano te leki w ośrodku kardiologii inwazyjnej bezpośrednio przed zabiegiem [5]. W randomizowanym badaniu HEAP (*Heparin in Early Patency*) oceniano, czy zwiększona dawka heparyny (bolus 300 j./kg) w jeszcze większym stopniu poprawi przepływ w tętnicy dożawałowej [6]. Wyniki tego badania wskazują, iż zwiększenie dawki heparyny nie poprawia przepływu w tętnicy dożawałowej ani nie powoduje redukcji częstości epizodów sercowo-naczyniowych w obserwacji szpitalnej.

Mimo udowodnionych korzyści ze stosowania heparyny w okresie przedszpitalnym u chorych z AMI leczonych zabiegowo, nadal dokładnie nie wyjaśniono, w jaki sposób czas podawania heparyny przed pierwotną PTCA wpływa na przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Celem niniejszego badania jest ocena wpływu czasu podawania heparyny przed PTCA u chorych z AMI na przepływ w tętnicy dożawałowej oceniany przed wykonaniem zabiegu.

Materiał i metody

Analizą objęto pacjentów leczonych za pomocą PTCA w Zakładzie Kardiologii Inwazyjnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Zabiegi PTCA w AMI w tym ośrodku wykonuje się od 1997 r., a od marca 2000 r. — w ramach Systemu Ratownictwa Kardiologicznego [7].

W badaniu wzięły udział 4 szpitale białostockie oraz szpitale rejonowe, oddalone 20–150 km od Białegostoku. Transport odbywał się karetką R lub helikopterem sanitarnym (ośrodki oddalone ponad 80 km). Po wstępnej ocenie klinicznej w ośrodku kierującym pacjentom podawano 300 mg kwasu acetylosalicylowego oraz heparynę (bolus *iv.* 10 000 j.m.) i przewożono do ośrodka autorów. Po ocenie stanu klinicznego za pomocą klasyfikacji Killipa-Kimballa, wykonywano angiografię tętnicy dożawałowej, a następnie PTCA zmiany odpowiedzialnej za zawał. Na podstawie wskazań angiograficznych i klinicznych lekarz wykonujący zabieg podejmował decyzję o implantacji stentu. Unikano stosowania stentów w tętnicach o małej średnicy, szczególnie przy długich zwężeniach. W takich wypadkach dążono do optymalizacji wyniku zabiegu za pomocą angioplastyki balonowej. W przypadkach nawracającej zakrzepicy lub wystąpienia zjawiska *no-reflow* pacjenci otrzymywali bloker receptorów IIb/IIIa. Oceniano przepływ w tętnicy dożawałowej według skali TIMI przed pierwotną PTCA i po niej. Zabieg uznawano za skuteczny, gdy przywrócono pełny przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (TIMI 3), a zwężenie rezydualne było mniejsze niż 30%. W przypadku zawału serca powikłanego wstrząsem kardiogenym dążono do pełnej rewaskularyzacji, o ewentualnym zastosowaniu kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej decydował lekarz wykonujący zabieg. Zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia AMI chorym z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego wprowadzano przezżylnie do prawej komory elektrodę do czasowej stymulacji serca. W przypadku obecności istotnych zmian w innych tętnicach wieńcowych pacjentów kwalifikowano do plastyki wieńcowej lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w trybie planowym. Od marca 2001 r. wszyst-

kim pacjentom z zawałem serca, leczonym za pomocą PTCA w ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszego artykułu, podawano rutynowo tirofiban.

Natomiast pacjenci z AMI, leczeni przez autorów nie otrzymywali tirofibanu. Do przedstawionej analizy włączono 273 chorych z AMI, u których w okresie od marca 1999 do kwietnia 2002 r. wykonano zabieg pierwotnej PTCA. Grupę badaną stanowiło 119 osób z AMI transportowanych z ośrodków terenowych (44%), a grupę kontrolną — 154 pacjentów z Białegostoku i okolic (56%). Porównano obie grupy pod względem częstości występowania czynników ryzyka choroby wieńcowej oraz ogólnej charakterystyki klinicznej. Oceniano również czas podawania heparyny, przepływ w tętnicy dozawałowej przed pierwotną PTCA oraz skuteczność zabiegu.

Kryteriami włączenia do badania były: 1) AMI rozpoznany na podstawie typowego bólu zawałowego w klatce piersiowej, trwającego > 30 min, z typowymi zmianami w zapisie EKG: uniesienie ST > 0,1 mV w przynajmniej dwóch odprowadzeniach kończynowych lub $\geq 0,2$ mV w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach przedsercowych; 2) czas trwania zawału

do 12 godzin od początku wystąpienia bólu; 3) wiek pacjenta powyżej 18 lat, bez górnego limitu wieku (do grudnia 1999 r. wykluczano pacjentów w wieku > 80 lat); 4) pisemna zgoda na leczenie zabiegowe.

Kryteria wykluczenia stanowiły: 1) brak zgody pacjenta na wykonanie zabiegu; 2) czas trwania zawału serca powyżej 12 godzin od wystąpienia objawów.

Analiza statystyczna

Porównanie średnich uzyskanych z danych o charakterze zmiennych ciągłych przeprowadzono za pomocą testu *t*-Studenta lub analizy wariancji (zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym weryfikowano testem Levena) albo przy użyciu testów nieparametrycznych (głównie test Manna-Whitneya). W wypadku porównywania dwóch zmiennych dychotomicznych stosowano test χ^2 (lub dokładny test Fishera dla małej liczby obserwacji).

Wyniki

Charakterystykę kliniczną i wyniki oceny angiograficznej chorych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i angiograficzna pacjentów

Table 1. Clinical and angiographic features of patients

	Grupa badana (n = 119)	Grupa kontrolna (n = 154)	p
Średni wiek [lata]	58,5	57,6	NS
Płeć			
kobiety	32%	24%	NS
mężczyźni	68%	76%	NS
Cukrzyca typu 2	12%	15%	NS
Nadciśnienie tętnicze	40%	42%	NS
Dyslipidemia	34%	41%	NS
Palenie tytoniu	55%	47%	NS
Przebyty zawał serca	12%	13%	NS
Obciążający wywiad rodzinny	20%	23%	NS
Ostry zawał ściany przedniej serca	41%	49%	NS
Klasa Killipa-Kimballa przy przyjęciu			NS
I	58,1%	59,6%	
II	37,6%	33,8%	
III	2,5%	0,6%	
IV	1,7%	6,0%	
Tętnica dozawałowa			NS
gałąź międzykomorowa zstępująca	40,3%	48,0%	
gałąź okalająca	18,5%	13,5%	
prawa tętnica wieńcowa	40,3%	38,1%	
inna	0,9%	0,4%	
Zaawansowanie zmian miażdżycowych			NS
choroba jednonaczyniowa	28%	32%	
choroba dwunaczyniowa	52%	46%	
choroba trójnaczyniowa	20%	22%	
Skuteczność zabiegu	97,5%	97,4%	NS
Implantacja stentów	46%	57%	NS

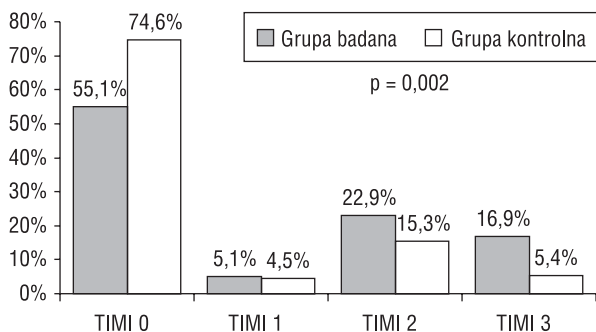
Średni wiek nie różnił się istotnie między grupami (58,5 roku w grupie badanej vs. 57,6 roku w grupie kontrolnej). Udział kobiet był porównywalny w obu grupach (32% vs. 24%). Grupy nie różniły się istotnie między sobą częstością badanych czynników ryzyka miażdżycy (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, zaburzenia gospodarki lipidowej, palenie tytoniu, obciążony wywiad rodzinny). Częstość zawałów ściany przedniej, stan kliniczny przy przyjęciu do szpitala oceniany według klasyfikacji Killipa-Kimballa, rodzaj tętnicy odpowiedzialnej za zawał oraz zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych były porównywalne w obu grupach.

Rozkład ocen przepływu (wg skali TIMI) w tętnicy dozawałowej przed wykonaniem PTCA różnił się istotnie między obiema grupami (ryc. 1). Przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał był istotnie lepszy w grupie chorych transportowanych ($p = 0,002$).

Skuteczność zabiegu była wysoka i nie różniła się znamienne między grupami (97,5% vs. 97,4%). Odsetek zabiegów z implantacją stentów był nieco wyższy w grupie kontrolnej, ale różnica nie była znamienna (46% w grupie badanej vs. 57% w grupie kontrolnej).

Transport pacjentów z AMI był bezpieczny — nie zanotowano zgonów, u żadnej osoby nie stwierdzono pogorszenia stanu klinicznego (oceniającego wg klasyfikacji Killipa-Kimballa). Jedynym powikłaniem zawału obserwowanym podczas transportu było migotanie komór, które wystąpiło u 6 pacjentów. Wszystkich tych chorych skutecznie defibrylowano.

Chorzy przywieźeni z ośrodków rejonowych otrzymywali heparynę podczas transportu, w związku z tym czas od podania heparyny do koronarografii był u nich istotnie dłuższy niż u pacjentów lokalnych



Rycina 1. Rozkład ocen przepływu według skali TIMI w tętnicy dozawałowej przed PTCA

Figure 1. Distribution of preprocedural TIMI flow score rates in the infarct-related artery

(122 min vs. 52 min; $p < 0,0001$) (tab. 2). Czas od początku wystąpienia bólu do uzyskania reperfuzji był istotnie dłuższy u chorych transportowanych (326 min vs. 282 min; $p = 0,03$).

Dyskusja

W niniejszej pracy oceniano wpływ czasu podawania heparyny pacjentom przed pierwotną PTCA na przepływ w tętnicy dozawałowej oceniany przed wykonaniem zabiegu. W grupie chorych transportowanych z ośrodków rejonowych, w której czas podawania heparyny przed zabiegiem był dłuższy (122 min vs. 52 min; $p < 0,0001$), przepływ w tętnicy dozawałowej był istotnie lepszy ($p = 0,002$) niż u pacjentów lokalnych, którym krócej podawano heparynę.

W obu grupach heparynę i kwas acetylosalicylowy stosowano zaraz po rozpoznaniu AMI i wstępnej ocenie klinicznej. U chorych z ośrodków rejonowych na wydłużenie czasu podawania heparyny przed pierwotną PTCA w znacznej mierze wpłynął okres transportu, istotnie dłuższy niż u pacjentów lokalnych (64 min vs. 15 min; $p < 0,0001$). Ze względu na dłuższy transport czas od wystąpienia bólu do reperfuzji u tych chorych również okazał się znamienne dłuższy (326 min vs. 282 min; $p = 0,03$).

Wpływ heparyny na drożność tętnicy dozawałowej był przedmiotem analizy wielu publikacji. Autorzy *European Cooperative Study Group* wykazali, że u chorych leczonych trombolitycznie za pomocą alteplazy, dodanie heparyny poprawia przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał [8], natomiast analiza 6 randomizowanych programów, w których pacjentów z AMI leczono trombolitycznie, nie wykazała istotnych korzyści klinicznych związanych z stosowaniem heparyny — śmiertelność, częstość ponownych zawałów czy nawrotów niedokrwienia nie różniła się istotnie między grupami [9]. Badania kliniczne ze zwiększoną dawką heparyny nie przyniosły lepszych rezultatów. Pomimo obiecujących wyników pilotażowego badania HEAP [10], wyniki badania przeprowadzonego wśród pacjentów randomizowanych nie wykazały przewagi zwiększonego bolusu heparyny — przepływ TIMI 2–3 wystąpił u 22% chorych, którzy otrzymali zwiększoną dawkę heparyny i u 21% pacjentów przyjmujących dawkę standardową [6]. Autorzy z ośrodka w Zwolle wykazali, iż wczesne, przedszpitalne podanie heparyny i kwasu acetylosalicylowego (tuż po postawieniu diagnozy) u chorych z AMI istotnie poprawia przepływ w tętnicy dozawałowej [5]. Oceniali oni początkowy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał u pacjentów lo-

Tabela 2. Przebieg leczenia chorych z ostrym zawałem serca**Table 2.** Time of pre-procedural heparin administration, time of transport to referral centre, and time from onset of chest pain to opening the infarct-related coronary artery

	Grupa badana (n = 119)	Grupa kontrolna (n = 154)	p
Czas podawania heparyny przed koronarografią [min]	122	52	< 0,0001
Czas transportu [min]	64	15	< 0,0001
Czas od początku bólu do udrożnienia tętnicy dozawałowej [min]	326	282	0,03

kalnych, którym podawano leki w izbie przyjęć ośrodka referencyjnego oraz u osób ze szpitali rejonowych, transportowanych do ośrodka referencyjnego na zabieg pierwotnej PTCA. W grupie pacjentów transportowanych, u których czas od podania heparyny do koronarografii był dłuższy (81 min *vs.* 26 min; $p < 0,001$), przepływ w tętnicy dozawałowej przed wykonaniem pierwotnej PTCA był istotnie lepszy (przepływ TIMI 2–3: 31% u pacjentów transportowanych *vs.* 20% u chorych lokalnych; $p < 0,001$). Pełny przepływ w tętnicy dozawałowej (TIMI 3) wystąpił u 17% chorych transportowanych oraz u 10% pacjentów lokalnych.

Dane z piśmiennictwa wskazują, iż pełny przepływ (TIMI 3) w tętnicy odpowiedzialnej za zawał przed zabiegiem PTCA dotyczy 10–20% osób, w zależności od grupy badanej i rodzaju stosowanej farmakoterapii [4]. W badaniach PAMI częstość występowania pełnego przepływu w tętnicy dozawałowej przed PTCA wahała się między 11,0% w badaniu PAMI-2 [12] a 21,4% w PAMI *Stent Trial* [13], średnio 16,1%. Przepływ TIMI 2–3 obserwowano średnio u 28,8% pacjentów włączonych do badań PAMI [4]. Znacznie niższą częstość przepływu TIMI 3 przed pierwotną PTCA stwierdzono natomiast w badaniu GUSTO IIb [14]. W podgrupie pacjentów poddanych PTCA przed zabiegiem pełny przepływ w tętnicy dozawałowej wystąpił u 8% chorych. W tym badaniu chorych nie transportowano do innego ośrodka w celu wykonania pierwotnej PTCA, czas od podania heparyny do koronarografii był stosunkowo krótki.

W niniejszym badaniu u dość znacznego odsetka pacjentów badanej populacji obserwowano drożną tętnicę dozawałową (TIMI 2–3) przed zabiegiem. U 40% pacjentów transportowanych i u 21% chorych lokalnych przed wykonaniem PTCA stwierdzono przepływ TIMI 2–3, natomiast pełny przepływ w tętnicy dozawałowej — u 17% osób transportowanych i 5% chorych lokalnych. Autorzy z ośrodka w Zwolle, w którym algorytm postępo-

wania z chorymi z AMI był podobny do algorytmu zastosowanego przez autorów niniejszej pracy, obserwowali przepływ TIMI 2–3 u 31% osób transportowanych i u 20% chorych lokalnych, natomiast pełny przepływ (TIMI 3) — u 17% pacjentów transportowanych i 10% chorych lokalnych. Ze względu na krótszy czas transportu na zabieg w Zwolle, czas podawania heparyny przed PTCA był również krótszy niż u chorych transportowanych do ośrodka, w którym pracują autorzy niniejszego artykułu (81 min w badaniu z Zwolle *vs.* 122 min w niniejszym badaniu). Lepszy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał w grupie chorych transportowanych do ośrodka autorów mógł wiązać się z dłuższym niż w badaniu holenderskim czasem podawania heparyny przed PTCA. Badanie HEAP przeprowadzono również w ośrodku w Zwolle i włączono do niego chorych transportowanych z ośrodków rejonowych i pacjentów lokalnych, kierowanych bezpośrednio do Zwolle [6]. Przepływ TIMI 2–3 uzyskano u 21% pacjentów, natomiast pełny przepływ — u 8% chorych.

Wyniki badań w ośrodku w Zwolle [5], jak również badań Brodiego i wsp. [3], Stone'a i wsp. [4] oraz autorów koreańskich [11] wskazują, że skuteczność pierwotnej PTCA jest znamienne wyższa u chorych z lepszym przepływem w tętnicy dozawałowej stwierdzanym przed wykonaniem zabiegu. Skuteczność zabiegu w niniejszym badaniu nie różniła się między grupą osób transportowanych (u których przepływ w tętnicy dozawałowej przed PTCA był lepszy) a grupą pacjentów lokalnych.

Wnioski

Wczesne zastosowanie heparyny i kwasu acetylosalicylowego w izbie przyjęć szpitala rejonowego u chorych z AMI transportowanych na zabieg pierwotnej PTCA, w porównaniu z zastosowaniem tych leków w izbie przyjęć ośrodka kardiologii inwazyjnej, wiąże się z poprawą przepływu w tętnicy dozawałowej, ocenianego przed wykonaniem zabiegu.

Streszczenie

Heparyna przed pierwotną PTCA w ostrym zawale serca

Wstęp: Pełny przepływ w tętnicy dożawałowej (TIMI 3) uzyskany przed zabiegiem pierwotnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w ostrym zawale serca (AMI). Celem niniejszego badania jest ocena wpływu czasu podawania heparyny przed pierwotną PTCA na przepływ w tętnicy dożawałowej oceniany przed wykonaniem zabiegu.

Materiał i metody: Analizą objęto 273 pacjentów z AMI do 12 h od początku bólu, leczonych za pomocą pierwotnej PTCA. Grupę badaną stanowiło 119 osób, którym heparynę podano w izbie przyjęć szpitala rejonowego, przed transportem na zabieg pierwotnej PTCA. W grupie kontrolnej było 154 chorych, którym heparynę podano na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej w ośrodku kardiologii inwazyjnej. U wszystkich pacjentów stosowano również kwas acetylosalicylowy. W obu grupach oceniano przepływ w tętnicy dożawałowej przed zabiegiem oraz skuteczność zabiegu.

Wyniki: Podstawowa charakterystyka kliniczna nie różniła się istotnie między grupami. Czas transportu oraz czas od podania heparyny do zabiegu były znamienne dłuższe u chorych z grupy badanej ($p < 0,0001$). Przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał był istotnie lepszy w grupie badanej ($p = 0,002$), skuteczność zabiegu była podobna w obu badanych grupach (97,5% vs. 97,4%).

Wnioski: Wczesne podanie heparyny i kwasu acetylosalicylowego w szpitalu rejonowym u chorych z AMI transportowanych na zabieg pierwotnej PTCA poprawia przepływ w tętnicy dożawałowej. (Folia Cardiol. 2003; 10: 135–141)

ostry zawał serca, pierwotna angioplastyka wieńcowa, heparyna

Piśmiennictwo

1. Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093–2098.
2. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine.* W.B. Saunders Company, Wyd. 6, Philadelphia 2001; 1156.
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. Stone G.W., Cox D., Garcia E. i wsp. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 636–641.
5. 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.
6. Liem A.L., Zijlstra F., Ottervanger J.P. i wsp. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the heparin in early patency (HEAP) randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 600–604.
7. Kochman W., Dobrzycki S., Kralisz P. i wsp. System Ratownictwa Kardiologicznego. Inwazyjne leczenie chorych z ostrym zawałem serca w województwie podlaskim. *Kardiol. Pol.* 2002; 56: 522.
8. de Bono D.P., Simoons M.L., Tijssen J. i wsp. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br. Heart J.* 1992; 67: 122–128.
9. Mahaffey K.W., Granger C.B., Collins R. i wsp. Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 551–556.
10. Verheugt F.W.A., Liem A.L., Zijlstra F., Marsh R.C., Bronzwaer J.G. High dose bolus heparin as initial therapy before primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of the Heparin in Early Patency (HEAP) pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 289–293.

11. Lee C.W., Hong M.-K., Lee J.-H. i wsp. Determinants and prognostic significance of spontaneous coronary recanalization in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 951–954.
12. Grines C.L., Marsalese D., Brodie B.R. i wsp. Safety and cost effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 967–972.
13. Grines C.L., Cox D.A., Stone G.W. i wsp. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1949–1956.
14. GUSTO-IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1621–1628.