

ПРОГНОЗА ПРИ БОЛНИ С ПЪРВИ МИОКАРДЕН ИНФАРКТ СЪС ST- ЕЛЕВАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТ ОТ СРОКА НА ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНАТА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ

Н. Пенков, В. Мура, О. Хлиномаз,
Д. Велевски, Я. Ситар, Г. Кирилова, М. Резек,
М. Златанова, Д. Димов, Й. Дичкова

*Български кардиологичен институт,
СБАЛК-Варна*

РЕЗЮМЕ

Проверена е прогнозата (болничния и следболничния леталитет до края на 6-ия месец) при 300 болни (212 мъже и 88 жени) с първи миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI) на средна възраст 62.9 год. в зависимост от срока на извършената първична коронарна интервенция (PCI) след началото на симптомите. В зависимост от срока на извършената PCI болните са разделени на 4 групи: до 3-ия, до 6-ия, до 12-ия и до 24-ия час след началото на инфаркта. Болничният леталитет за всички болни е 6.3%, а до края на 6-ия месец – 13.3%, еднакъв при I-ва и II-ра група и достоверно по-малък, отколкото при III-та и IV-та група, по-голям при жените, при болните над 65 г., с ФИ <35.0% и с тромботична оклузия на LM и LAD.

Ключови думи: миокарден инфаркт, ST-елевация, STEMI, първична коронарна интервенция, PCI

ВЪВЕДЕНИЕ

Първичната коронарна интервенция при болни със STEMI е доказала предимствата си в сравнение с тромболитичното лечение (6,8,9,10). Общата продължителност на миокардната исхемия, определена като време от началото на симптомите до извършване на първичната PCI, се смята, че е от съществено значение за прогнозата при болните (1,4,5,6,8). Освен това стана ясно, че всяко увеличаване на времето до PCI увеличава смъртността (1,8) и че и при тази процедура има „златен час“, както при венозната тромболиза (1,2). В действителност най-добри резултати са докладвани в проучванията Prague-2 (14) и CAPIM (11), при условие че PCI бъде реализирана в първите 2-3 часа след началото на симптомите, а всяко закъснение след това увеличава смъртността. Въпреки това, извършването на PCI при болни със STEMI във времето между 12 и 24 час все още е от полза (12,16).

PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-ELEVATION DEPENDING ON THE TIMING OF INTERVENTIONAL REVASCULARIZATION

N. Penkov, V. Mura, O. Hlinomaz, D. Velevski,
Y. Sitar, G. Kirilova, M. Rezek, M. Zlatanova,
D. Dimova, Y. Dichkova

*Bulgarian Cardiac Institute,
Cardiology Hospital of Varna*

ABSTRACT

The prognosis (in-hospital and post-hospitalization lethality by the end of the 6th month) of 300 patients (212 men and 88 women) with a first myocardial infarction with ST-elevation (STEMI) at an average age of 62.9 years was studied depending on the timing of the conducted primary coronary intervention (PCI) after the onset of symptoms. Depending on the timing of the conducted PCI, the patients were divided into 4 groups: by the 3rd, 6th, 12th, and 24th hour after the onset of the infarction. The patients' in-hospital lethality was 6.3%, and that by the end of the 6th month – 13.3%. It was the same for groups I and II and significantly lower than in groups III and IV; higher in women, in patients over 65 years of age, with ejection fraction (EF) <35.0% and with thrombotic occlusion of LM and LAD.

Keywords: myocardial infarction, ST-elevation, STEMI, primary coronary revascularization, PCI

INTRODUCTION

The primary coronary intervention (PCI) in patients with STEMI has proven its advantages over thrombolytic therapy (6,8,9,10). The total duration of myocardial ischemia, defined as the time from the onset of the symptoms to the conduction of PCI, is thought to be of vital importance to the patient's prognosis (1,4,5,6,8). In addition, it has become clear that each increase of the period of time to PCI increases the mortality rate (1,8) and that, in this procedure, there is a “golden hour” as in venous thrombolysis (1,2). In reality, the best results have been reported in the Prague-2 (14) and CAPIM (11) trials, if PCI is conducted within the first 2-3 hours after the onset of symptoms, and each delay increases the mortality rate. Despite this, conduction of PCI in patients with STEMI in the period between the 12th and 24th hour is still beneficial (12,16).

AIM

The aim of this article is to determine the in-hospital and 6-month lethality in patients with myocardial in-

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да проверим какъв е болничният и 6-месечен леталитет при болни с първи миокарден инфаркт със ST-елевация, в зависимост от срока на извършената интервенционална реваскуларизация след началото на първите симптоми и кои други фактори имат значение за прогнозата.

МАТЕРИАЛ

Проучени са 300 последователни болни с първи МИ със ST-елевация, постъпили на лечение в СБАЛК-Варна за период от 01.01.2011 г. до 01.01.2014 г. Средната възраст на болните е 62.9 ± 11.2 (32-94) г., от които 212 (70.6%) мъже и 88 (29.4%) жени. В зависимост от срока на извършване на PCI след началото на инфарктната симптоматика се оформят следните 4 групи:

- I гр. – реваскуларизирани до 3-ия час
- II гр. – реваскуларизирани след 3-ия до 6-ия час
- III гр.- реваскуларизирани след 6-ия до 12-ия час

farction (MI) with ST-elevation depending on the timing of the conducted interventional revascularization after the presentation of the first symptoms and to establish the factors, which have an impact on the prognosis.

MATERIALS

Three hundred consecutive patients with a first MI with ST-elevation were studied. They were admitted to Cardiology Hospital of Varna during the period 01.01.2011 – 01.01.2014. The mean age of the patients was 62.9 ± 11.2 (32-94) years, of them 212 (70.6%) were men and 88 (29.4%) women. Depending on the timing of PCI after the onset of infarction symptoms, the following four groups were established:

- Group I – revascularized by the 3rd hour
- Group II – revascularized between the 3rd and the 6th hour
- Group II – revascularized between the 6th and the 12th hour
- Group IV- revascularized between the 12th and the 24th hour.

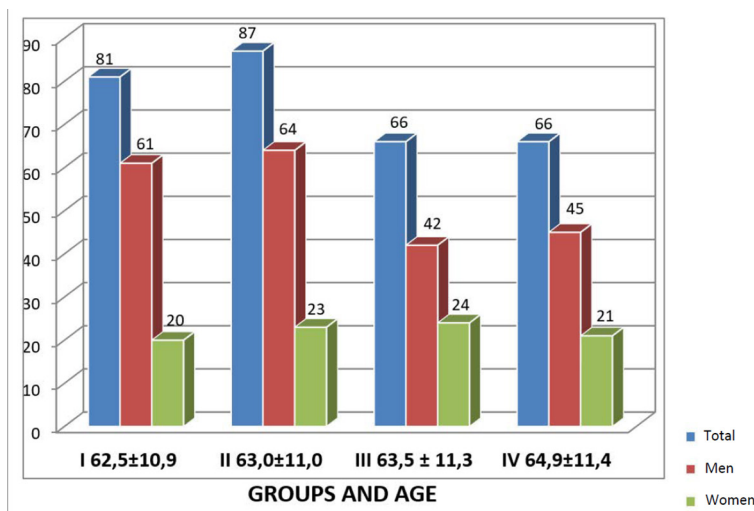


Fig. 1. Clinical material

- IV гр.- реваскуларизирани след 12-ия до 24-ия час.

Групите са сравними по възраст ($p > 0.10$). Половото разпределение в гр. I и II и гр. III и IV е еднакво. Относителният дял на жените обаче в гр. III (36.4%) и гр. IV (31.8%) е достоверно по-голям в сравнение с гр. I (24.7%) и гр. II (26.4%) ($p < 0.05$), а този на мъжете съответно по-малък.

МЕТОДИ

При всички болни е извършена селективна коронарна ангиография (СКАГ) по метода на Seldinger с радиален достъп при 78 (26.0%) болни и с фемо-

The groups were comparable in terms of age ($p > 0.10$). The gender distribution in groups I and II, and II and IV is the same. However, the relative share of women in Group III (36.4%) and Group IV (31.8%) was significantly higher than Group I (24.7%) and Group II (26.4%) ($p < 0.05$), and that of men was respectively lower.

METHODS

All patients received selective coronary angiography (SCAG) using the Seldinger technique with a radial access in 78 (26.0%) patients and with a femoral

рален – при 222 (74.0%), с последваща реваскуларизация – тромбаспирация, дилатация и стентирание на виновната за инфаркта артерия. Глобалната левокамерна систолна функция е определена преди СКАГ ехокардиографски посредством ФИ по метода на Simson. Отчетен е болничният леталитет и леталитетът до края на шестия месец след началото на МИ по групи, в зависимост от срока на реваскуларизацията след началото на инфарктната болка. Потърсени са факторите, които определят повишен риск от смърт. Лечението на болните преди процедурата включва aspirin и clopidogrel в насищащи дози, обезболяващи, медикаменти за стабилизиране на хемодинамиката и контрол на артериалното налягане (12). В следболничния период се провеждаше лечение с антиагреганти - aspirin 100 mg. и clopidogrel 75 mg. дневно, а при перманентно предсърдно мъждене се добавяше и индиректен антикоагулант. Освен това болните получаваша ACE-инхибитори или ARB, бета-блокери, статини, а при необходимост и нитрати с удължено действие (7,12).

one in 222 (74.0%) with a subsequent revascularization - thromboaspiration, dilation and stenting of the artery, which caused the infarction. The global left ventricular systolic function was determined echocardiographically before SCAG via EF using the Simson technique. The in-hospital lethality and that by the 6th month after the onset of MI was established by groups depending on the timing of the revascularization after the onset of the infarction pain. The factors determining the higher risk of a lethal outcome were sought. The treatment of the patients before the procedure included aspirin and clopidogrel in saturating doses, painkillers, medications for hemodynamic stabilization and blood pressure control (12). The post-hospitalization period included antiplatelet medications - aspirin 100 mg and clopidogrel 75 mg daily, and in the cases of atrial fibrillation an indirect coagulant was added. In addition, the patients received ACE-inhibitors or ARBs, beta blockers, statins, and, when needed, prolonged-action nitrates (7,12).

Table 1. In-hospital lethality and total lethality by the end of the 6th month

	TOTAL NUMBER OF PATIENTS	GROUP I	GROUP II	GROUP III	GROUP IV
	n=300	n=81	n=87	n=66	n=66
In-hospital lethality	19 (6.3%)	3 (3.7%)	3 (3.5%)	8 (12.1%)	5 (7.6%)
Total lethality by the 6 th month	40 (13.3%)	8 (9.9%)	10 (11.5%)	12 (18.2%)	10 (15.2%)

Table 2. Lethality by gender

	TOTAL NUMBER OF PATIENTS	MEN	WOMEN
	n=300	n=212	n=88
In-hospital lethality	19	6 (2.8%)	13 (14.8%)
Total lethality by the 6 th month	40	18 (8.5%)	22 (25%)

РЕЗУЛТАТИ

Общият болничен леталитет е 6.3%, а до края на 6-я месец - 13.3%, еднакъв в I-а и II-а група и достоверно по-малък ($p < 0.05$), отколкото при III-а и IV-а група.

Леталитетът при жените както по време на болничното лечение, така и до края на 6-тия месец след началото на инфаркта е достоверно по-голям в сравнение с този при мъжете ($p < 0.01$).

Средната възраст на починалите в болницата (70.0 ± 12.2 г.) и на починалите след изписването до края на 6-я месец (69.9 ± 12.2 г.) не се различава, но е достоверно по-голяма ($p < 0.01$), отколкото на ця-

RESULTS

The total in-hospital lethality was 6.3% and that by the end of the 6th month – 13.3%. It was the same in Group I and Group II and statistically significantly lower ($p < 0.05$) than that in Group III and Group IV.

The lethality rate in women was statistically significantly higher than in men, both during the hospital stay and by the end of the 6th month after the infarction onset ($p < 0.01$).

The mean age of the patients who died while hospitalized (70.0 ± 12.2) and that of those who died by the end of the 6th month after discharge (69.9 ± 12.2) was similar but statistically significantly higher ($p < 0.01$) than

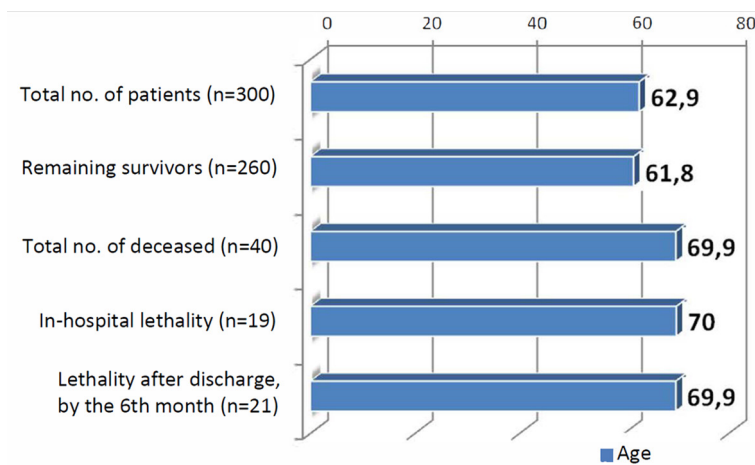


Fig. 2. Mean age of the deceased and of the survivors by the 6th month

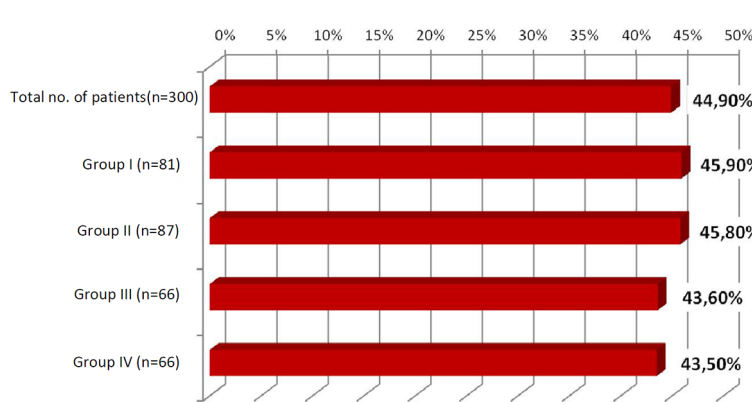


Fig. 3. Mean ejection fraction before revascularization

лата група изследвани болни (62.9 ± 11.2 г.), а също така и на преживелите до 6-я месец (61.8 ± 11.4). От починалите общо 40 болни 27 (67.5%) са на възраст ≥ 65 г. и 13 (32.5%) - < 65 г. ($p < 0.05$).

Ехокардиографски определената ФИ по групи в зависимост от срока на реваскуларизацията след началото на МИ не се различава. Налице е обаче тенденция за по-малка ФИ при гр. III и IV (реваскуларизирани след 6-ия час) в сравнение с гр. I и II (реваскуларизирани до 6-ия час) ($p > 0.10$).

Глобалната ФИ при починалите в болницата ($n=19$) и починалите общо до края на 6-я месец ($n=40$) от началото на инфаркта е достоверно по-малка, отколкото при болните, преживели този

that of the entire group of studied patients (62.9 ± 11.2) and also that of those who have survived by the 6th month (61.8 ± 11.4). From the total of 40 deceased patients, 27 (67.5%) were over 65 years of age and 13 (32.5%) were under 65 ($p < 0.05$).

There was no difference in the echocardiographically determined EF by groups depending on the timing of the revascularization after the onset of MI. However, there was a tendency of having lower EF in groups III and IV (revascularized after the 6th hour) compared to groups I and II (revascularized by the 6th hour) ($p > 0.10$).

The global EF of the deceased at the hospital ($n=19$) and the total number of deceased by the end of the

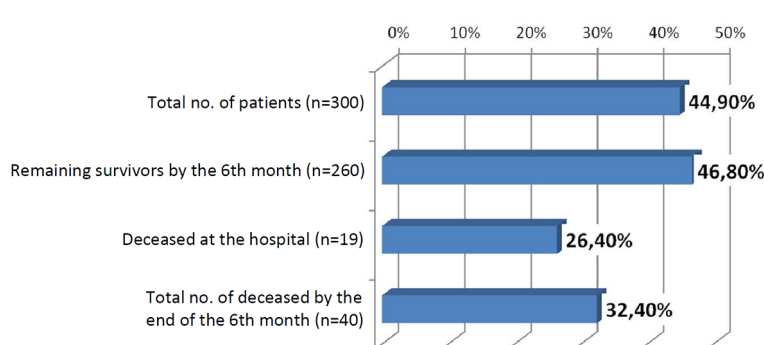


Fig. 4. EF of the deceased and the survivors by the end of the 6th month

срок ($p < 0.01$). От починалите общо 40 болни 27 (67.5%) са с ФИ $\leq 35.0\%$ и 13 (32.5%) - $> 35.0\%$ ($p < 0.05$).

Анализът на причините за смърт показва, че от починалите в болницата общо 19 души 18 са с помпена недостатъчност – 13 с изразена циркулаторна, съчетана с остра левостранна недостатъчност, 5 – превалираща остра левостранна недостатъчност, и 1 е починал поради сърдечна тампонада в резултат на руптура на свободната стена на лявата камера. Починалите след изписване до края на 6-я месец са общо 21 болни. При 2 души причината е задълбочаваща се сърдечна недостатъчност, при 2 – повторен инфаркт с тежка помпена недостатъчност, при други 2 смъртта е по време на коронарна операция, а при останалите 15 болни тя е внезапна. Най-честа причина за ОМИ при 150 (50.0%) от болните е тромботичната оклузия на LAD, на второ място - при 96 (32%) болни е на RCA, на трето -

6th month ($n=40$) from the onset of the infarction was statistically significantly lower than that of patients, who have survived past that period of time ($p < 0.01$). From the total of 40 deceased patients, 27 (67.5%) had $EF \leq 35.0\%$, and 13 (32.5%) had $EF > 35.0\%$ ($p < 0.05$). Analysis of the causes of death showed that of the total 19 deceased at the hospital, 18 were with pumping function failure – 13 with marked circulatory, combined with left-sided heart failure, and 5 – with prevailing acute left-sided heart failure, and 1 patient died due to cardiac tamponade as a result of a rupture of the free wall of the left ventricle.

The total number of deceased by the end of the 6th month after discharge was 21. In 2 patients the cause was deteriorating heart failure, in 2 other - recurrent infarction with severe pumping function failure, for another 2, the death occurred during coronary surgery, and for the remaining 15 patients the death was sudden.

Table 3. Infarction-causing artery

Groups	LM	LAD	LCX	RCA	Total
Group I (n=81)	1 (1.2%)	43 (53.1%)	10 (12.7%)	27 (33.3%)	81
Group II (n=87)	0 (0%)	45 (51.7%)	15 (17.2%)	27 (31.1%)	87
Group III (n=66)	4 (6.1%)	30 (45.4%)	12 (18.2%)	20 (30.3%)	66
Group IV (n=66)	1 (1.5%)	32 (48.5%)	11 (16.7%)	22 (33.3%)	66
Total	6 (2%)	150 (50%)	48 (16%)	96 (32%)	300

при 48 (16%) болни е на LCX, и на последно – при 6 (2%) болни е оклузията на LM .

Леталитетът при болни с тромботична оклузия на LM е достоверно най-голям ($p < 0.05$), почти еднакъв при оклузия на LAD и LCX ($p > 0.10$) и най-малък - при оклузия на RCA.

The most common cause of acute myocardial infarction (AMI), in 150 (50%) of the patients, was thrombotic occlusion of LAD, the second most common cause (in 96, or 32%, of the patients) was RCA, third place was for LCX with 48 (16%) of the patients, and the last one, observed in 6 (2%) of the patients, was occlusion of LM.

Table 4. Lethality depending on the infarction-causing artery

	LM	LAD	LCX	RCA
	n=6	n=150	n=48	n=96
Deceased	4 (66.7%)	27 (18%)	5 (10.4%)	4 (4.1%)

ОБСЪЖДАНЕ

Болничният леталитет (6.3%) при изследваните от нас болни и леталитетът общо до края на 6-ия месец (13.3%) е в границите на съобщавания и от други автори (4,5,6,7,11,13). Трябва да се отбележи, че леталитетът при болните с PCI, осъществена до края на 3-ия час и съответно до края на 6-ия час от началото на инфаркта, изненадващо и за разлика от изследванията CAPIM (11) и Prague-2 (14) не се различава. При болните обаче с PCI, ре-

Lethality in patients with thrombotic occlusion of LM is statistically significantly highest ($p < 0.05$), almost equal in the cases of occlusion of LAD and LCX ($p > 0.10$) and lowest in RCA occlusion.

DISCUSSION

In-hospital lethality (6.3%) of the studied patients and the total lethality rate by the end of the 6th month (13.3%) was within the range of the reported by the

ализирана след 6-я час, както болничният, така и извънболничният леталитет рязко се увеличава. На практика интервенционалната реваскуларизация след 6-ия час от началото на инфаркта се оформя като разделителна линия, определяща лоша прогноза (по-голям леталитет). В нашето изследване, както и в други проучвания, леталитетът при жените е достоверно по-голям от този на мъжете (12). Това е може би и един от факторите, който определя по-голям леталитет при болните от III-та и IV-та групи, в сравнение с леталитета при I-ва и II-ра групи. Възрастта на болните със STEMI се оказва важен прогностичен критерий. Средната възраст на починалите е достоверно по-голяма от тази на останалите живи в края на 6-ия месец. Подобни данни се съобщават и от други автори (12). Според индивидуалния анализ при болните на 65 и повече години леталитетът рязко се повишава. Систолната функция на лявата камера, определена посредством ФИ, макар и недостоверно, е с тенденция за по-ниски стойности при болните с PCI, извършена след 6-ия час от началото на инфаркта. Това е обяснимо, тъй като по-продължителното време на коронарна обструкция води до по-обширна миокардна некроза, а в резултат на това – и до по-лоша глобална левокамерна функция (15). Известно е, че глобалната левокамерна функция е важен фактор, имащ отношение към прогнозата на исхемично болните (3,14). Това се потвърждава и от нашето изследване – при починалите по време на болничното лечение и след това до края на 6-ия месец левокамерната систолна функция е достоверно по-лоша в сравнение със същата при живите. Освен това прави впечатление, че в периода на болничното лечение при преобладаващата част от починалите причината е циркулаторна и сърдечна недостатъчност, а в следболничния период – внезапна сърдечна смърт (ВСС). Този факт изисква особено внимание. Това означава, че при дехоспитализацията би трябвало да бъдат заделени болните с повишен риск от фатални камерни аритмии и ВСС. Известно е, че те обикновено са с лоша левокамерна функция, чести и опасни камерни екстрасистоли или епизоди от камерни тахикардии и остатъчна миокардна исхемия. Тези болни трябва да бъдат наблюдавани с повишено внимание, задължително да получават бета блокери в доза, осигуряваща хемодинамична бета блокада, а при необходимост да се включват и специфични антиаритмични средства (амиодарон). Според нашите данни най-често артерията, виновна за STEMI, е LAD, на второ място е RCA, следвана от LCX и LM. Подобно разпределение на ин-

other authors (4-7,11,13). It should be noted that the lethality in patients with PCI, conducted by the end of the 3rd hour and by the end of the 6th hour after the onset of the infarction, respectively, was surprisingly the same, unlike the results reported by the CAPIM (11) and Prague-2 (14) trials. In patients with PCI conducted after the 6th hour, however, the in-hospital and the out-of-hospital lethality increased sharply. Interventional revascularization after the 6th hour from the onset of the infarction is practically a dividing line, determining a negative prognosis (higher lethality rate). Our study, as well as other studies, showed a statistically significantly higher lethality for women than for men (12). This is maybe one of the factors, which were responsible for the higher lethality for the patients from groups III and IV, compared to the lethality rate in groups I and II. The age of STEMI patients turned out to be an important prognostic criterion. The mean age of the deceased was statistically significantly higher than that of the remaining survivors by the end of the 6th month. Similar data was reported by other authors (12). According to the individual analysis, in patients at the age of 65 and older, the lethality rate deteriorated sharply. The systolic function of the left ventricle, determined by EF, although not precisely, demonstrated a tendency of having lower levels in patients with PCI conducted after the 6th hour from the onset of the infarction. This is understandable because a longer period of coronary obstruction leads to a more significant myocardial necrosis, and as a result – to worse global left ventricular function (15). It has been known that global left ventricular function is an important factor for the prognosis of ischemic patients (3,14). This was confirmed by our study – in the deceased during in-hospital treatment and after discharge, by the end of the 6th month, the left ventricular systolic function was statistically significantly worse than that in survivors. In addition to that, it was noted that in the in-hospital period for the majority of the deceased the cause of death was circulatory and heart failure, and in the out-of-hospital period – sudden cardiac death (SCD). This fact requires special attention. That means that in the dehospitalization the patients with an elevated risk of fatal ventricular arrhythmias and SCD should be identified. It is known that they usually are with deteriorated left ventricular function and dangerous ventricular extrasystoles or episodes of ventricular tachycardias and residual myocardial ischemia. These patients must be observed closely. It is obligatory for them to receive beta blockers in doses ensuring hemodynamic beta blockade, and, if needed, to include also specific anti-arrhythmic medicaments (amiodarone).

фаркт виновната артерия се наблюдава и в други изследвания (12). Големият леталитет при болни с оклузия на LM и LAD е логичен, тъй като при тях инфарктите са по-обширни, а левокамерната систолна функция е по-лоша.

Резултатите от нашето изследване дават основание да бъдат изведени и препоръчани за практиката следните фактори, определящи повишен риск от смърт при болни с ОМИ със ST-елевация:

1. Реваскуларизация след 6-я час.
2. Възраст 65 и повече години.
3. Женски пол.
4. ФИ<35.0%.
5. Тромботична оклузия на LM и LAD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рано хоспитализираните и реваскуларизирани болни до 6-я час са с по-малък леталитет както в болницата, така и до края на 6-я месец от началото на инфаркта. По-голямата част от починалите са на възраст 65 и повече години, по-често жени, с по-лоша левокамерна функция (ФИ<35.0%) и по-често с тромботична обструкция на LM и LAD. Основна причина за смърт по време на болничното лечение е циркулаторната и острата левостранна сърдечна недостатъчност, а в следболничния период – ВСС. Допълнителното намаляване на леталитета при болни със STEMI изисква организационни мерки, които биха осигурили по-ранна хоспитализация на болните и профилактика на ВСС в следболничния период.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Николай Пенков, д.м.н.
СБАЛК-Варна
Бул. Цар Освободител 100
9002 Варна
e-mail: n.penkov.vn@b-c-i.eu

According to our data, the artery, which is most commonly responsible for STEMI, is LAD, the second most common one is RCA, followed by LCX and LM. A similar distribution of the artery responsible for infarction is observed in other studies (12). The high lethality rate in patients with LM and LAD occlusion is logical because in those cases the infarctions are more extensive, and the left ventricular systolic function – worse.

The results from our study gave grounds for the establishment and recommendation of the following factors, determining an elevated risk of death in patients with AMI with ST-elevation:

1. Revascularization after the 6th hour;
2. 65 years of age or older;
3. Female gender;
4. EF<35.0%;
5. Thrombotic occlusion of LM and LAD.

CONCLUSION

The patients with early hospitalization and revascularization by the 6th hour have lower lethality rates, both in-hospital and by the end of the 6th month after the onset of the infarction. The majority of the deceased are 65 years of age or older, more frequently women, with worse left ventricular function (EF<35.0%) and more frequently with a thrombotic obstruction of LM and LAD. The main cause of death during the hospital stay is circulatory and acute left-sided heart failure, and after discharge – SCD. The additional decrease in the lethality rate in patients with STEMI requires organizational measures, which would ensure earlier hospitalization and SCD prevention in the post-discharge period.

Address for correspondence:

Prof. Nikolay Penkov, MD, PhD, DSc
Cardiology Hospital of Varna
100 Tzar Osvoboditel Blvd
9002 Varna
e-mail: n.penkov.vn@b-c-i.eu

REFERENCES

1. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, Granger CB, Criger DA, Betriu A, et al. Relationship between delay in performing direct coronary 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-II b) trial. *Circulation*. 1999, 100 (1):14-20. doi: 10.1161/01.CIR.100.1.14.
2. Bersma E, Maas DC, Deckers JW, Simoons ML.

- Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348(9030):771-5. doi: 10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
3. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, et al. 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(5):1312-9.
 4. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French W, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283(22):2941-7.
 5. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004; 109:1223-5.
 6. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV Jr, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1035-44. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.029.
 7. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305(16):1677-84. doi: 10.1001/jama.2011.522.
 8. Juliard JM, Feldman LJ, Golmard JL, Himbert D, Benamer H, Haghighat T, et al. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) time. *Am J Cardiol*. 2003;91(12):1401-5.
 9. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
 10. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003;92(7):824-6.
 11. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003;108(23):2851-6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103122.10021.F2.
 12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in

patients presenting with ST-segment elevation. The task force on management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

13. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without aciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346(13):957-66. doi: 10.1056/NEJMoa013404.
14. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. 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(1):94-104.
15. Pride YB, Giuseffi JL, Mohanavelu S, Harrigan CJ, Manning WJ, Gibson CM, et al. Relation between infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction treated successfully by percutaneous coronary intervention and left ventricular ejection fraction three months after the infarct. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):635-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.012.
16. Zahn R, Vogt A, Zeymer U, Gitt AK, Seidl K, Gottwik M, et al. In-hospital time to treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: determinants and outcome. Results from the registry of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. *Heart*. 2005;91(8):1041-6. doi: 10.1136/hrt.2004.045336.