

CZU: 616.127-005.8-07-089

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.04>

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMODYNAMICE ALE PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT CU ELEVAREA SEGMENTULUI ST SUPUȘI TRATAMENTULUI INTERVENȚIONAL TARDIV

^{1,2} Marcel ABRĂȘ, dr.șt.med., conf. univ.² Artiom SUREV, dr.șt.med.^{1,2} Andrei EȘANU, cardiolog^{1,2} Andrei GRIB, asistent univ.¹ Cristina VREME, studentă¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”;² IMSP Institutul de Cardiologie.*e-mail: marcel.abras@usmf.md*

Rezumat.

Pentru a salva viabilitatea miocardului ischemizat la un pacient cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea de segment ST și pentru a îmbunătăți supraviețuirea, fluxul sanguin coronarian trebuie restabilit cât mai curând posibil, de preferință în primele 12 ore de la debutul bolii. Dilema actuală a cardiologilor intervenționiști este decizia cu privire la posibilitatea efectuării reperfuziei miocardice intervenționale la pacienții cu prezentare întârziată (mai mult de 12 ore de la debut) și stabilirea factorilor predictivi ai procedurilor efectuate la această categorie de pacienți. În acest studiu au fost incluși 63 de pacienți cu STEMI, împărțiți în 2 grupe: primul a inclus 33 de pacienți prezentați la serviciul de urgență în primele 12 ore de la debutul STEMI, iar al doilea grup a fost format din 30 de subiecți cu STEMI la care primul contact medical a fost la mai mult de 12 ore de la apariția durerilor. Grupurile au fost comparate între ele conform criteriilor bine stabilite. Obiectivele principale au fost evaluarea evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), remodelării/invers-remodelării miocardului ventricular și predictorii procedurilor intervenționale. Îmbunătățirea funcției contractile miocardice a ventriculului stâng (FEVS) pare să fie asociată cu revascularizarea miocardică precoce. Prezentarea precoce în STEMI poate fi considerată un predictor independent al îmbunătățirii cineticii regionale afectate de IMA. Funcția contractilă a miocardului VS reprezentată de fracția de ejeție este considerată un predictor independent al mortalității pe termen lung și pe termen scurt la pacienții cu STEMI. Rezultatele preliminare ale cercetării evidențiază valoarea aplicativă a procedurilor PCI și pentru pacienții cu prezentare întârziată - peste 12 ore de la debutul bolii și primului contact medical.

Cuvintele cheie: infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST, revascularizare miocardică intervențională precoce și tardivă, evenimente cardiovasculare majore.

Summary. Clinical and hemodynamic particularities of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction subjected to late interventional treatment.

To save the viability of the ischemic myocardium in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and improve the survival, coronary blood flow must be restored as soon as possible, preferably within the first 12 hours after the onset of pain. The current dilemma of interventional cardiologists is the decision about the possibility of performing interventional myocardial reperfusion in the patients with delayed presentation (more than 12 hours from the onset) and establishing the predictive factors of the procedures performed in this category of patients. In this study 63 patients with STEMI were included, divided into 2 groups: the first one included 33 patients presented at the emergency department within the first 12 hours after the onset of STEMI, and the second group consisted of 30 subjects with STEMI in whom the first medical contact was more than 12 hours after the onset of symptoms. The groups were compared with each other according to the well-established criteria. The primary end points were the assessment of major cardiovascular events (MACE), as well of ventricular myocardium remodeling/reverse-remodeling and predictors of interventional procedures. The improvement of left ventricular myocardial contractile function (LVEF), seems to be associated with early myocardial revascularization. Early presentation in STEMI can be considered an independent predictor of the improvement of the regional kinetics affected by AMI. The contractile function of the LV myocardium represented by the ejection fraction is considered an independent predictor of long-term and short-term mortality in patients with STEMI. The preliminary results of the research highlight the applicative value of PCI procedures also for patients with delayed presentation - more than 12 hours from the onset of the disease and the first medical contact.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, early and late myocardial interventional reperfusion, major cardiovascular events.

Резюме. Клинико-гемодинамические особенности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих позднему интервенционному лечению.

Для сохранения жизнеспособности миокарда у больного с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и улучшения выживаемости необходимо как можно быстрее восстановить коронарный кровоток, лучше всего в течение первых 12 часов. Актуальной дилеммой интервенционных кардиологов является решение вопроса о возможности выполнения интервенционной реперфузии миокарда у больных с отсроченным обращением (более 12 часов от начала заболевания) и установление прогностических факторов выполняемых у данной категории больных интервенционных вмешательств. В исследование были включены 63 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, разделенные на 2 группы: в первую вошли 33 пациента, поступивших в отделение неотложной помощи в течение первых 12 часов от начала заболевания, во вторую группу вошли 30 пациентов, у которых первый медицинский контакт был более чем через 12 часов после появления симптомов. Группы сравнивались между собой по хорошо определенным критериям. Первичными конечными точками (end points) были оценка больших сердечно-сосудистых событий (MACE), а также ремоделирования/обратного ремоделирования миокарда желудочков и предикторы интервенционных процедур. Улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка (ФВЛЖ), по-видимому, связано с ранней реваскуляризацией миокарда. Раннее обращение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST можно рассматривать как независимый предиктор улучшения кинетики миокарда левого желудочка, вызванной острой ишемией миокарда. Сократительная функция миокарда, представленная фракцией выброса, считается независимым предиктором отдаленной и краткосрочной смертности у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Предварительные результаты исследования подчеркивают практическую ценность интервенционных процедур также у пациентов с поздним обращением - более 12 часов от начала заболевания и первого медицинского контакта.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ранняя и поздняя интервенционная реперфузия миокарда, большие сердечно-сосудистые события.

Introducere

Patologia arterelor coronariene reflectă totalitatea mecanismelor fiziopatologice, morfometrice și funcționale care se rezumă la limitarea de diferit grad al fluxului sanguin (ischemie) distribuit miocardului și care inevitabil duce la dezvoltarea cardiopatiei ischemice [1]. Datele statistice cu privire la patologia cardiovasculară reflectate de Asociația Americană a Inimii (AHA) raportează că 15,5 milioane de persoane cu vârsta ≥ 20 de ani din SUA prezintă semne de cardiopatie ischemică (CPI), iar prevalența CPI crește odată cu vârsta atât pentru femei, cât și pentru bărbați [2, 3].

Etiologia patologiei bolii coronariene este una multifactorială. Cei mai importanți factori de risc sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul și dislipidemia. Depistarea precoce și tratamentul factorilor de risc previn apariția evenimentelor cardiovasculare majore [4, 5].

Pentru a salva viabilitatea miocardului și a îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST (STEMI), fluxul sanguin trebuie de restabilit cât mai curând posibil. Conform datelor propuse de Societatea Cardiologilor din Europa (ESC), angioplastia coronariană percutană (PCI) este strategia de reperfuție optimă la pacienții cu STEMI în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor [6]. Cu toate acestea, aproape o treime dintre pacienții cu STEMI (8-40%) nu primesc terapie de reperfuție precoce, din cauza prezentării întârziată după debutul simptomelor [7, 8]. Întârzierea abordării

PCI ce variază de la 2 la 60 de zile de la debutul simptomelor poate influența pronosticul pe termen lung al pacienților [9].

Problema actuală a cardiologilor intervenționiști este luarea deciziei despre posibilitatea reperfuției miocardice intervenționale în cazul pacienților cu prezentare întârziată (peste 12 ore de la debut) și totodată stabilirea factorilor predictivi ale procedurilor efectuate cu succes la această categorie de pacienți.

Materiale și metode

În studiul proiectat ca retrospectiv au fost incluși 63 de pacienți cu STEMI divizați în 2 loturi, (Tabelul 1). Lotul I a inclus 33 pacienți care s-au prezentat la unitatea de primiri urgente în primele 12 ore de la debutul STEMI, iar în lotul al II-lea au fost incluși 30 subiecți cu STEMI la care primul contact medical a fost peste 12 ore de la debutul simptomelor. Prima etapa a fost includerea pacienților în studiu conform următoarelor criterii: simptomele ischemiei miocardice, modificările electrocardiografice (ECG) specifice suferinței miocardului, evaluarea markerilor cardiaci. Au fost luate în considerare următoarele criterii de excludere: decedații înainte de PCI, indicație bypass aorto-coronarian, absența leziunilor coronariene, infarctul miocardic asociat cu tromboza intrastent (implantat anterior), deficiențe mintale și anemia. Etapa a II-a a presupus evaluări la 30 zile, 6 luni și 12 luni post-procedural. Loturile au fost comparate între ele după următoarele criterii: vârsta, sexul, localizarea, prezenta DZ și a dislipidemia în anamneză, vasul "culprit" – arter atribuită producerii IMA, pre-

dominanța plăcii aterosclerotice sau a maselor trombotice și folosirea tromboaspirației. Adicional în studiu au mai fost evaluați și indicii de predicție pentru mortalitatea post-infarct, cum ar fi indicele de șoc, scorul TIMI (thrombolysis in myocardial infarction), indicele De Ritis (ASAT/ALAT). Punctele finale primare presupuse pentru evaluare celor 2 loturi de pacienți au fost aprecierea evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) care au inclus: deces de o patologie cardiovasculară sau de alta patologie, IM repetat, revascularizare repetată, accident vascular cerebral (AVC), atac ischemic tranzitor, tromboza de stent, sângerare majoră și respitalizarea de patologie cardiovasculară.

Rezultate

Din toți 63 de pacienți diagnosticați primar cu STEMI, care au fost repartizați în două loturi (conform perioadei de adresare), revascularizarea miocardului prin procedura de PCI a fost efectuată cu succes în ambele grupuri (100%).

Reinfarctizarea este definită ca repetarea IMA în același teritoriu de vascularizare în primele 28 zile de la producerea IM anterior, iar recurența IM este definită ca repetarea IM mai peste 28 de zile după debutul primului eveniment coronarian acut. La etapa primu-

lui follow-up (până la 30 de zile după angioplastie) nimeni dintre participanți nu a prezentat semne de reinfarctizare – 0% (printre participanții ambelor grupuri), 2 subiecți din ambele grupuri (3,51%) au prezentat un episod din grupul evenimentelor cardiovasculare majore care a fost asociat cu IM repetat pe motivul trombozei intrastent. De menționat că un pacient din grupul celor prezentați precoce a fost reevaluat prin angioplastie coronariană la etapa urmăririi secundare - la 6 luni după PCI din cauza recurenței anginei pectorale instabile, iar investigația nu a determinat o progresie a leziunilor reziduale, stentul farmacologic implantat anterior fiind complet permeabil, iar alți 4 pacienți din ambele loturi (3 din grupul I și 1 subiect în grupul al II-lea) au fost respitalizați în mod programat pentru revascularizarea miocardică ale altor leziuni coronariene reziduale la 30 de zile post PCI primar.

Pe durata primului follow-up (în primele 30 zile) a studiului s-a evidențiat o tendință pozitivă cu privire la zonele de dereglare a cineticii regionale – normokinezia a fost înregistrată la 4 (12,1 %, $P < 0,05$) pacienți din grupul cu adresare precoce (<12 ore de la debut) care la examinarea primară au prezentat hipokinezia

Tabelul 1.

Caracteristicile de bază ale pacienților.

INDICATORUL	PARAMETRUL	Lotul I	Lotul II	Valoarea P
Vârsta la momentul angioplastiei	0. <45 ani	2 (40%)	3 (60%)	
	1. 45-54 ani	10 (58,82%)	7 (41,18%)	<0,001
	2. 55-64 ani	14 (53,85%)	12 (46,15%)	<0,001
	3. 65-74 ani	6 (42,86%)	8 (57,14%)	<0,001
	4. >75 ani	1 (100%)	0 (0%)	<0,001
Genul	1. Masculin	30 (58,82%)	21 (41,18%)	<0,06
	2. Feminin	3 (25%)	9 (75%)	<0,05
Locul de trai	1. Urban	25 (54,35%)	21 (45,65%)	<0,05
	2. Rural	8 (47,06%)	9 (52,94%)	<0,05
DZ	0.Nu	28 (63,64%)	16 (36,36%)	<0,05
	1.Da	5 (26,32%)	14 (73,68%)	0,07
Dislipidemie în anamneză	0.Nu	22 (66,67%)	11 (33,33%)	<0,05
	1.Da	11 (36,67%)	19 (63,33%)	<0,05
Culprit lesion (Artera vinovata)	0. LM	0 (0%)	1 (100%)	<0,01
	1. LAD I	9 (75%)	3 (25%)	<0,05
	2. LAD II	3 (33,33%)	6 (66,67%)	<0,01
	3. LAD III	0	0	>0,05
	4. DIA	2 (66,67%)	1 (33,33%)	<0,1
	5. aCX I	2 (65,67%)	1 (33,33%)	<0,1
	6. aCX II	3 (37,5%)	5 (62,5%)	<0,1
	9. RCA I	5 (83,33%)	1 (16,67%)	<0,1
	10. RCA II	6 (50%)	6 (50%)	<0,1
	11. RCA III	2 (25%)	6 (75%)	<0,1
	14. IR	1 (100%)	0 (0%)	<0,1

segmentelor bazale și medii ale peretelui inferior și totodată normokinezia la 30 de zile post PCI fost înregistrată la 3 bolnavi (10%, $P < 0,05$) din lotul al doilea (adresarea > 12 ore) cu hipokinezia segmentelor bazale a septului interventricular. În același timp akinezia miocardului VS (media pe toate segmentele miocardului) la momentul adresării s-a înregistrat la 13 subiecți (39,3%) printre pacienții cu adresare precoce și după 30 de zile akinezia a fost înregistrată

la 10 bolnavi (30,3%), pe când pentru lotul II acest parametru de dereglare a cineticii a fost înregistrat la 13 bolnavi anterior de PCI (43,3%) și la 12 subiecți după intervenție (40%), ($P, 0.05$). Numarul bolnavilor cu aneurism al VS anterior și după PCI în lotul I a fost 1 (3%) și respectiv 3 (9%), iar în lotul II acest parametru s-a înregistrat la 1 pacient (3,3%) și repectiv 2 cazuri (6,6), date expuse mai detaliat în Figura 1.

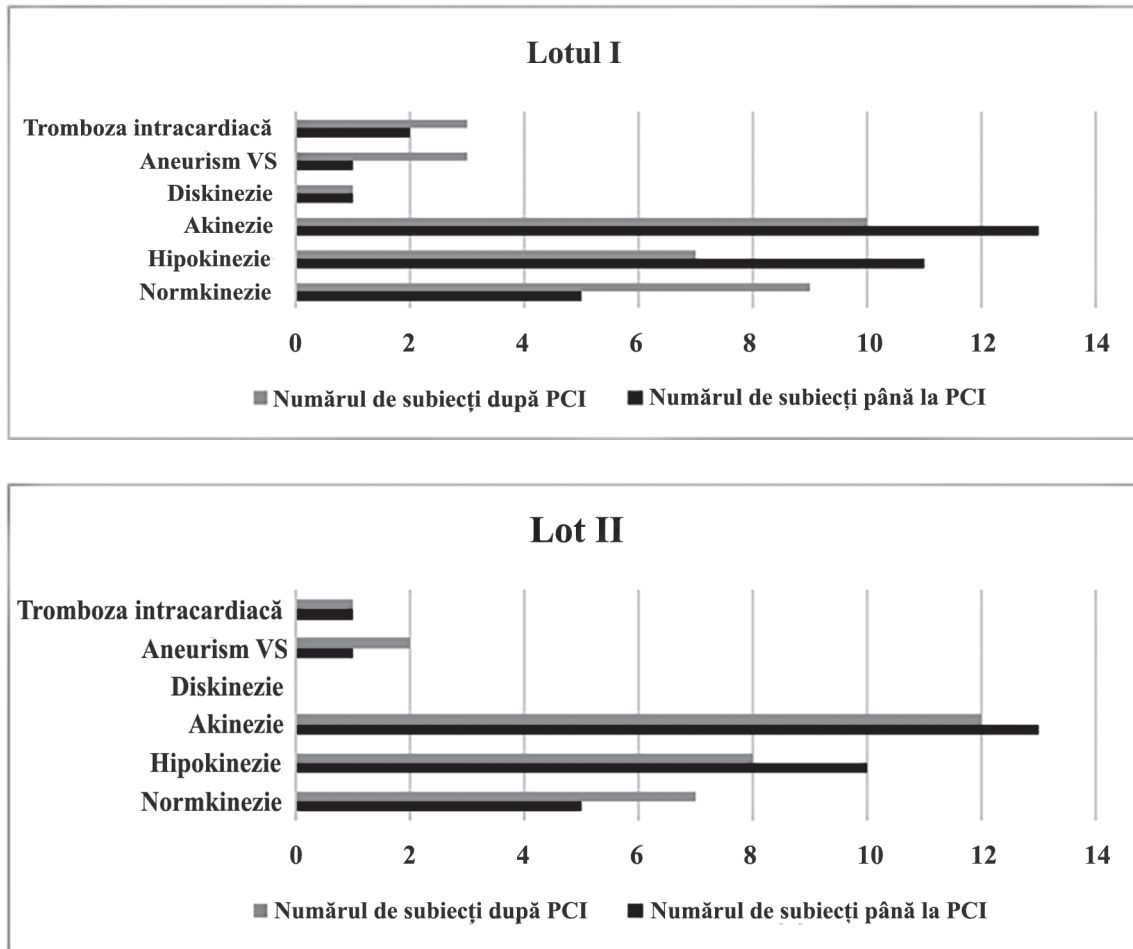


Figura 1. Dinamica zonelor de dereglare a cineticii regionale la 30 zile după angioplastia coronariană.

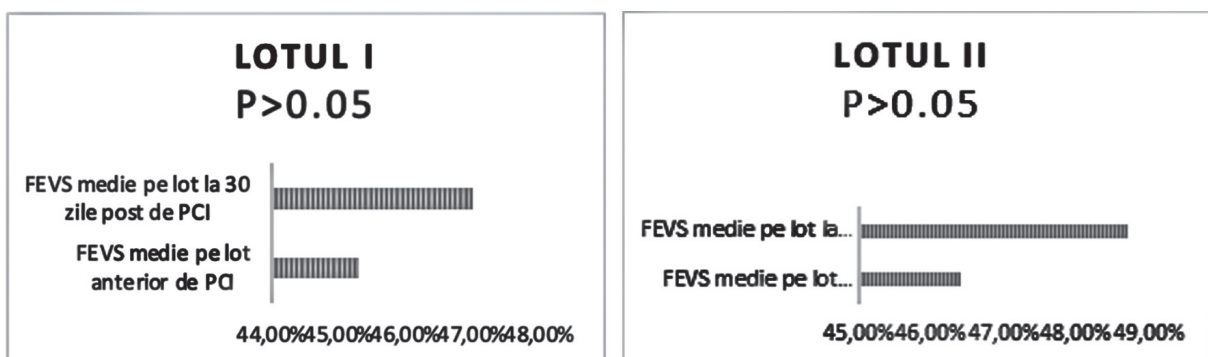


Figura 2. Dinamica pe loturi a funcției contractile al miocardului ventricolului stîng la 30 de zile după angioplastia primară la pacienții cu STEMI.

Ameliorarea funcției contractile a miocardului ventriculului stâng (FEVS), considerată ca funcție “bună” FEVS > 40%, pare a fi asociată cu revascularizarea miocardică precoce: la subiecții grupului I, FEVS medii de 46,4% la evaluarea primară a crescut până la valoarea medie 48,7% ($P > 0.05$) după angioplastia coronariană. În lotul al doilea de pacienți, FEVS medie la 30 zile post PCI de asemenea a fost observată tendința de creșterea a funcției de pompă al ventriculului stâng, însă cu un tempou mai mic: FEVS medie care a fost inițial estimată la 45,3% la 30 zile după angioplastie s-a majorat nesemnificativ – până la 47,2% ($P > 0.05$) FEVS medie pe lot. Datele expuse sunt reprezentate în diagramele din Figura 2.

Conform clasificării NYHA (New York Heart Association) a insuficienței cardiace, la pacienții supuși reperfuziei în primele 12 ore, rata dezvoltării insuficienței cardiace avansate este mai mică decât la revascularizații mai târziu. În grupul I clasa funcțională II NYHA a fost atribuită la 28 subiecți (84,8%), iar în grupul al II-lea NYHA aceasta s-a întâlnit la 25 subiecți (83,3%) și respectiv câte 5 subiecți (7,9%) din ambele loturi au fost clasificați ca III NYHA. Insuficiența cardiacă IV NYHA nu a fost atribuită niciunui subiect. Luând în considerație numărul mare de pacienți care au necesitat trombaspirația periprocedurală – 48 de cazuri per total (76,1%) (dintre care 21 de cazuri de trombaspirație s-a efectuat în lotul I și 17 proceduri în lotul II), deosebit de important a fost evaluarea bolnavilor cu privire la eventualele complicații impuse de această procedură și anume ictusul ischemic. În urma utilizării dispozitivelor de trombaspirație, atât la etapa urmăririlor precoce cât și la celelalte etape nici un subiect din ambele loturi nu a avut AVC – 0%. Din aspectele tehnice trebuie de menționat numărul de stenturi utilizate pentru revascularizarea miocardică primară: în subgrupul I, din cei 33 de subiecți, 24 au primit câte un singur stent, alții 7 au necesitat stentare cu câte un stent DES adițional, iar în alte 2 cazuri s-au aplicat per total 3 stenturi (cauza fiind disecția marginală pe vasul primar revascularizat). Din totalul de 30 de bolnavi ai lotului cu adresare tardivă, 23 au necesitat stentarea cu unicul stent DES, alții 6 au avut nevoie de încă câte un stent adăugător și un caz de disecție marginală care a necesitat implantarea în total a 3 stenturi.

Indicele de șoc s-a calculat ca raportul dintre frecvența contracțiilor cardiace și tensiunea arterială sistolică (FCC/TAS) cu valoare >0,7 fiind semnificativă statistic. Astfel, doar 9 pacienți din numărul total de subiecți au avut indicele de șoc mărit: 5 în lotul I (55,56%) și 4 în lotul II (44,44%). Din numărul total de subiecți doar 2 pacienți, ce făceau parte din lotul II, au avut TIMI-flow 2. Un alt scor predictiv al

mortalității este indicele De Ritis (ASAT/ALAT) cu o valoare semnificativă statistic >1,5. Acesta a fost prezent la 36 pacienți (57,14%) dintre care 19 (52,78) în lotul I și 17 (47,22%) în lotul II. Indicii de predicție a mortalității post-infarct au fost prezentați în Tabelul 2.

Tabelul 2.

Indicii de predicție a mortalității post-infarct.

INDICATORUL	PARAMETRUL	LOTUL I	LOTUL II
INDICILE DE ȘOC	> 0,7	5 (55,56%)	4 (44,44%)
TIMI FLOW	0. TIMI 0	0	0
	1. TIMI I	0	1 (3,3%)
	2. TIMI II	0 (0%)	2 (6,6%)
	3. TIMI III	33 (54,1%)	27 (90,0%)
INDICELE DE RITIS	> 1,5	19 (52,78%), $P > 0.05$	17 (47,22%), $P > 0.05$

Discuții

Ipoteza pe care ne-am propus s-o analizăm este că revascularizarea miocardică precoce (efectuată pînă la 12 ore de la debutul durerilor) cît și cea tardivă (peste 12 ore) are o valoare aplicativă în ambele grupuri de pacienți. Debutul durerii a fost considerat ca momentul ocluziei, iar timpul ischemic total a fost considerată perioada de la primul contact medical pînă la revascularizarea intervențională. Categorizarea pacienților în funcție de timpul intervenției coronariene percutanate a stabilit diferențe semnificative în caracteristicile inițiale și datele procedurale ale subiecților. Astfel, intervențiile coronariene efectuate după 12 ore de la debutul simptomelor au fost asociate cu pacienții mai în vîrstă ($P < 0,001$), mai frecvent femei ($P < 0,001$) și pacienții din mediul rural ($P < 0,05$); dislipidemia și hipertensiunea arterială au fost atribuite numărului mai mare de PCI efectuate tardiv ($P < 0,05$). Prin comparație, datele studiilor recente (Stiermaier din 2017) atribuie sexului feminin, localizării anterioare al IMA și preexistenței insuficienței cardiace congestive o adresabilitate mai tardivă [10].

Intervențiile coronariene efectuate peste 12 ore de la debutul STEMI mai frecvent au fost asociate cu leziunile culprit (responsabile de producerea IMA) pe artera descendentă anterioară (LAD) segmentul II ($P < 0,01$), artera coronariană dreaptă (RCA) în segmentul III și artera circumflexă (CX) segmentul II ($P < 0,1$) și cu obținerea TIMI I și TIMI II-flow ($P > 0.05$) după revascularizare. Din numărul total de evenimente cardiovasculare majore, cele 2 reinfarctizări cauzate de tromboza intrastent s-au produs în ambele loturi – câte 1 episod în fiecare grup. Adresarea precoce (primele 12 ore) poate fi considerată un predictor de sine stătător al îmbunătățirii cineticii regionale afectate de IMA – numărul de pacienți cu normokinezia miocar-

dului VS a fost întâlnită în mai multe cazuri la subiecții din lotul I. Ca urmare a afirmației anterioare, prin contrapunere, în lotul I numărul de bolnavi cu zone de hipokinezie a fost mai mic la urmările în dinamică după PCI. Aceleași rezultate au fost obținute și în cazul zonelor de akinezie a miocardului VS. Aceste date sunt întărite și de cercetarea efectuată de Rácz (2015), care a evaluat 57 de bolnavi diagnosticați primar cu STEMI și la care angiografic s-au depistat 341 de segmente ventriculare cu dereglarea cineticii regionale - ameliorarea disfuncțiilor de mișcare a peretelui VS urmărită în timp a fost dependentă de timpul ischemic ($p < 0,03$). Subgrupul de pacienți supuși angioplastiei coronariene precoce a prezentat o îmbunătățire semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) dar și un număr mai mare de investigații ecografice cu normokinezie (urmărirea de 30 zile și 6 luni după PCI, $p = 0,03$), în timp ce în subgrupul celor revascularizați târziu a fost observată o creștere semnificativă a diametrelor ventriculului stâng [11].

Funcția contractilă a miocardului VS reprezentată prin fracția de ejeție este considerat un predictor independent al mortalității pe termen lung și scurt la bolnavii cu STEMI, iar evaluarea acesteia ar părea a fi importantă pentru a stabili necesitatea efectuării reperfuziei miocardice la pacienții cu adrese întârziată. În cercetarea noastră, datele obținute până la etapa actuală nu sunt statistic semnificative, valoarea P fiind $> 0,005$ [12].

Concluzie

Rezultatele preliminare ale cercetării evidențiază valoarea aplicativă a procedurilor PCI și pentru pacienții cu prezentare întârziată- peste 12 ore de la debutul bolii și primului contact medical. Rezultatele clinice, cu tentă pozitivă obținute până în prezent, cum ar fi contractilitatea ventriculului stâng, datele cu privire la invers-remodelarea ventriculară dar și prezența și localizarea zonelor de dereglare a cineticii regionale fortifică convingerea noastră în necesitatea continuării acestui studiu.

Bibliografie

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. *Int J Cardiol* 2016;215:20-2.

2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447-54.

3. Knuuti A, et al. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407–

4. Braunwald, E., & Morrow, D. A. (2013). Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation*, 127(24), 2452–2457.

5. Abraș M., Grib L., Gheorghiu C., Grib A., Surev A. Factorii de risc și detectările angiografice la pacienții cu sindrom coronarian acut. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 51 (2), 107-111

6. Ibanez, et al. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 39(2), 119–177.

7. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lo'pez-Sendo'n J; GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002;359(9304):373-377.

8. Nepper-Christensen, et al Clinical outcome following late reperfusion with percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 204887261988631.

9. Xiu, et al. (2019). Delayed PCI 12 Hours after the Onset of Symptoms Is Associated with Improved Outcomes for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Real-World Study. *Journal of Interventional Cardiology*, 2019, 1–11.

10. Stiermaier T, Eitel I, de Waha S, et al. Myocardial salvage after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction presenting early versus late after symptom onset. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33:1571–1579

11. Rácz, Ildikó & Fülöp et al. (2014). Wall motion changes in myocardial infarction in relation to the time elapsed from symptoms until revascularization. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 15. 10.5152/akd.2014.5457.

12. Serrao GW., et al. Predictors of Left Ventricular Ejection Fraction Improvement After Primary Stenting in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol*. 2018 Mar 15;121(6):678-683. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.004. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29394998.