

## Ghidul roman pentru tratamentul in faza pre-spital a infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) 2009 – educatie, comunicare, colaborare

Gabriel Tatu-Chitoiu<sup>1a,4</sup>, Antoniu Petriș<sup>1a,7</sup>, Dan Deleanu<sup>1c</sup>, Maria Dorobantu<sup>1b,8</sup>, Raed Arafat<sup>2,4,9</sup>, Ovidiu Cismaru<sup>3,4,6</sup>, Diana Cimpoieșu<sup>2,4,7</sup>, Valentin Georgescu<sup>4</sup>, Mircea Oprișan<sup>3,4</sup>, Ioana Dimitriu<sup>4</sup>, Luiza Popescu<sup>4</sup>, Mihaela Costinaș<sup>4</sup>, Bogdan Oprita<sup>5\*</sup>

**Introducere:** de ce un ghid pentru tratamentul in faza pre-spital a infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI)?

Bolile cardiovasculare reprezinta o problema majora de sanatate in intreaga lume. Conform datelor furnizate de Organizatia Mondiala a Sanatatii in anul 2005 s-au inregistrat in Statele Unite și in Marea Britanie 17.500.000, respectiv, 208.000 de decese prin boli cardiovasculare, reprezentand 30%, respectiv, 36% din toate cauzele de deces din cele doua tari. In același an in intreaga Europa au decedat prin boli cardiovasculare 4,35 milioane de persoane, ceea ce reprezinta 46% din toate cauzele de deces (1). Pentru aria noastra geografica apare mai important faptul ca, in timp ce mortalitatea prin boli cardiovasculare a inregistrat in ultimii 20 de ani o tendinta de scadere in tarile Europei de Vest și Europei Centrale, ajungind la 3-5 la 1000 de locuitori in 2003, in Romania tendinta a fost diametral opusa ajungind

*\* 1 Societatea Româna de Cardiologie: a. Grupul de Lucru de Cardiologie de Urgenta; b. Grupul de Lucru de Cardiopatie Ischemica; c. Grupul de Lucru de Cardiologie Interventivă. 2 Societatea de Medicina de Urgenta și Catastrofa din România. 3 Asociația Serviciilor de Ambulanta din România. 4 Consiliul National Român de Resuscitare. 5 Asociația de Medicina de Urgenta și Dezastre. 6 Asociația Serviciilor Medicale de Urgenta Prespitalicești din România < 7 Universitatea de Medicina si farmacie „Gr. T. Popa” Iasi, 8 Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davilla” Bucuresti, 9 Universitatea de Medicina si Farmacie Cluj-Napoca*

la aproape 8 la 1000 de locuitori în același an. Aceasta tendință nu a fost depășită decât de Bulgaria, Ucraina și, mai ales, de țările din fosta Uniune Sovietică (2).

Cardiopatia ischemică detine primul loc în rândul bolilor cardiovasculare. În România, numărul pacienților cu această boală este în creștere. Conform datelor Ministerului Sănătății dacă în anul 2004 s-au înregistrat 819 cazuri la 100000 de locuitori numărul acestora a fost de 855,593 cazuri la 100.000 de locuitori în 2005 (3).

Infarctul miocardic acut este, de departe, principala cauză de deces a pacienților cu diagnosticul de cardiopatie ischemică. Riscul de deces este maxim în primele 2 ore de la debutul bolii. Din acest motiv, majoritatea deceselor se produc înainte ca pacientul să ajungă la spital. Conform datelor publicate de unele studii, **52% dintre decese se produc înainte ca pacientul să ajungă la spital**. Rata mortalității scade dramatic după internare: 19% în primele 24 de ore și doar 8% în a doua zi. În sfârșit, 21% dintre decese apar ulterior, până la 30 de zile (4).

Trei sunt cauzele răspunzătoare de riscul crescut de deces în primele ore de la debutul infarctului de miocard:

**1. Incidența mare a aritmiilor maligne (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară fără puls, asistola).**

Incidența maximă a acestor aritmii este în primele 3-4 ore de la debutul infarctului (5,6,7). Astfel, riscul de fibrilație ventriculară este maxim în primele 4 ore de la debut (8,9,10). Ulterior și odată cu internarea pacientului, riscul de fibrilație ventriculară scade spre 5% (11). Neasistarea promptă a acestor pacienți (practic neaplicarea unui șoc electric) duce, inevitabil, la decesul lor.

**2. Ignorarea sau interpretarea greșită a diferitelor tipuri de instabilitate hemodinamică existente în primele ore de la debut, fapt care poate conduce la atitudini terapeutice eronate.**

**3. Neaplicarea precoce a unei proceduri de reperfuție coronariană (respectiv angioplastie primară sau fibrinoliză).** Studiile publicate în ultimii 20 de ani au demonstrat fără dubiu că reperfuția coronariană precoce reduce semnificativ mortalitatea, reduce aria de infarct și determină o preservare mai bună a funcției contractile a cordului (12-20). Mai mult, reperfuția reduce semnificativ riscul de fibrilație ventriculară (19,21,22).

Datele acumulate în **Registrul român pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (RO-STEMI)** au indicat, pentru perioada 1997-2008, o mortalitate globală la pacienții RO-STEMI de 13,16%. S-a observat o mortalitate intraspitalicească mai redusă la pacienții la care s-a tentat deobstrucția coronariană (fibrinolitica sau prin angioplastie prima-

ra) în primele 6 ore de la debutul infarctului miocardic comparativ cu cea înregistrată la pacienții care au primit un tratament clasic. După primele 6 ore, diferențele de mortalitate dintre pacienții tratați cu fibrinolitice sau angioplastie primară și pacienții cu tratament clasic s-au estompat (23). Mortalitatea a fost semnificativ mai redusă la pacienții internați în primele 6 ore de la debutul simptomelor revelatoare de infarct (11,58 %) comparativ cu pacienții internați în intervalele 6-12 ore, 12-24 ore sau după 24 de ore. Mortalitatea prin infarct a fost semnificativ mai mare la pacienții internați în cursul nopții (15,29 %, orele 0:00 – 7:59) comparativ cu cei internați în cursul zilei (12,45% orele 8:00 – 23:59) (23).

De înfericire, etapa pre-spital, etapa în care se înregistrează cel mai mare risc de deces al pacientului, este și cea mai slabă verigă din lanțul de intervenții terapeutice adresate STEMI. Acest lucru se datorează cumulului a cel puțin trei factori:

a) **Lipsa de pregătire a populației generale pentru recunoașterea precoce a debutului unui infarct miocardic**, fapt care se materializează în apelarea tardivă a Serviciilor de Asistență Medicală de Urgență. Astfel, din cei 8008 de pacienți înrolați în registrul RO-STEMI în intervalul 1997-2006 la care a putut fi identificat timpul scurs de la debutul durerii toracice și până la inițierea tratamentului, numai 3191 (39,84%) au fost tratați în primele 3 ore de la debutul infarctului. Un număr relativ important de pacienți se internează după 6 ore, iar unii dintre aceștia chiar și după scurgerea a câtorva zile. De reținut faptul că în cazul a 1656 dintre pacienți (17%) nu a putut fi cuantificat timpul durere-tratament (24).

Aceeași tendință de solicitare tardivă a Serviciilor de Asistență Medicală de Urgență există și în alte zone geografice. Spre exemplu, timpul mediu scurs de la apariția simptomelor de infarct și până la solicitarea ajutorului medical a fost, în câteva studii, de 2 ore (25-27). În registrul GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) timpul mediu și mediana de timp de întârziere a reacției pacienților a fost de 4,7 și, respectiv, 2,3 ore (28). De reținut, femeile cu infarct de miocard conștientizează mai puțin riscul pe care îl au (29) și ajung la spital semnificativ mai târziu decât bărbații (28).

Multi dintre pacienți știu că infarctul de miocard se manifestă prin durere toracică, dar nu sunt familiarizați cu anumite aspecte particulare ale acesteia cum ar fi iradierea durerii în mandibulă sau în brațe precum și cu fenomenele însoțitoare (dispnee, transpirații reci) sau echivalentele de angină (30). Mai mult decât atât, pacienții se așteaptă ca durerea din infarct să fie deosebit de intensă, zdrobitoare, motiv pentru care nu dau importanța cuvenită aspectului progresiv al durerii după ocluzia coronariană sau durerilor toracice de mică intensitate (31), care apar în multe cazuri de infarct. Nu

de putine ori pacientii confunda durerea de infarct cu cea a unor afectiuni preexistente (cum ar fi boli digestive sau osteoarticulare) sau considera durerea pur și simplu indusa de o „raceala” (31–33). Chiar și pacientii care știu ca sufera de cardiopatie ischemica solicita, deseori, tardiv ajutorul medical încercând initial sa-și calmeze durerea prin autoadministrare repetata de nitroglicerina sau de alte antiangice, inclusiv de antiacide gastrice (34,35) sau aspirina (36).

**b) Lipsa de pregătire a populației în recunoașterea și intervenția promptă în stopul cardiac generat de aritmiile maligne specifice fazei de debut a infarctului de miocard.**

O intervenție promptă la acești pacienți în conformitate cu protocoalele de resuscitare existente (suport de baza și suport avansat al vieții) (37) triplează șansele de supraviețuire ale acestora și pot reduce cu peste 50% riscul de dezvoltare a sechelelor neurologice post-resuscitare (38). Din păcate, la data redactării acestui text, în România nu există un program de instruire a populației în aplicarea suportului de baza al vieții.

**c) Gradul variabil de dotare tehnică și de antrenament specific al echipelor Serviciilor de Asistență Medicală de Urgență, înțelegând prin acestea atât Serviciul de Ambulanță de stat, Serviciile Mobile de Urgență, Resuscitare și Descarcerare (SMURD) cât și diferitele servicii de urgență private.**

În ultima decada tratamentul intraspitalicesc al pacienților cu infarct de miocard s-a ameliorat substanțial ca urmare a eforturilor făcute de către Societatea Română de Cardiologie pentru implementarea progreselor în domeniu în conformitate cu ghidurile internaționale (39). În același timp s-au făcut eforturi pentru ameliorarea asistenței medicale pre-spitalicești prin refacerea parcului de ambulante, organizarea Serviciilor Mobile de Urgență, Resuscitare și Descarcerare (SMURD) după modelul de pionierat din anii 1990–1995 al SMURD Târgu Mureș, apariția specialității de medicină de urgență și a Unităților de Primiri Urgente în cadrul spitalelor. Există încă o mare neomogenitate în modul de abordare prehospitalicească a pacienților cu STEMI de către personalul medical care își desfășoară activitatea în acest sector. Astfel, în experiența Spitalului de Urgență „Floreasca” alături de pacienți cu STEMI tratați impecabil în faza pre-spital (inclusiv resuscitare prin aplicarea protocolului de suport avansat al vieții și cazuri de fibrinoliză administrată în pre-spital) se înscriu și pacienți la care simptomatologia și traseele electrocardiografice tipice de STEMI au fost în mod greșit interpretate drept afectiuni extracardiace de către personalul medical care acționează în pre-spital, aparținând Serviciilor de Ambulanță de stat sau celor private, fapt care a condus la neinternarea acestor pacienți. Au existat și pacienți diagnosticați corect cu STEMI în provincie, dar transportați la spitale din

capitala fara o monitorizare și un tratament pre-spitalicesc corespunzator. In plus, cu exceptia unei experiente limitate in Municipiul București in intervalul 1995 – 2001 (40) și a altor câtorva cazuri raportate la Timișoara, Iași și Braila fibrinoliza pre-spital (modalitate terapeutica capabila sa amelioreze semnificativ prognosticul și evolutia pacientilor cu STEMI) nu este practicata decât sporadic. De asemenea, numarul centrelor din România capabile sa efectueze angioplastie primara (modalitatea de tratament ideala a pacientilor cu STEMI) este foarte redus și nu exista, practic, un program de eficientizare maxima a activitatii acestor centre in tratamentul STEMI.

In prezent exista trei ghiduri referitoare la tratamentul STEMI cu o larga recunoaștere internationala:

- Ghidul Societatii Europene de Cardiologie - publicat in 2008 (41).
- Ghidul comun al Colegiului American de Cardiologie (American College of Cardiology) și al Asociatiei Americane de Cardiologie (American Heart Association) - publicat in anul 2004 și reactualizat la sfârșitul anului 2007 (42);
- Ghidului Universal de Resuscitare Cardiorespiratorie și Cerebrala - publicat in anul 2005 (43).

La acestea se cuvine adaugat ghidul românesc publicat in anul 2002 in Colectia de ghiduri de practica medicala a Colegiului Medicilor din România (44).

Toate aceste ghiduri sunt axate pe terapia infarctului de miocard in spital. Toate cuprind și paragrafe referitoare la modul de abordare a STEMI in faza pre-spital. Totuși, detalierea modului de abordare a acestei faze, de cele mai multe ori, hotărâtoare pentru șansa de supravietuire și evolutia ulterioara a pacientului este mult sub atentia acordata tratamentului STEMI in spital. In aceste conditii, prezentul ghid își propune sa contribuie la ameliorarea in Romania a asistentei prespitalicești a pacientilor cu STEMI. Identificarea modalitatilor prin care se poate reduce mortalitatea prin STEMI in faza prespital (reducerea drastica a timpului scurs de la debutul STEMI și pâna la interventia medicala specializata, controlul aritmiilor maligne, echilibrarea hemodinamica și reperfuzia coronariana precoce) au impus axarea prezentului ghid pe aceste patru directii. Pe aceasta baza, prezentul Ghid este o adaptare pentru faza prespital și la conditiile Romaniei a datelor cuprinse in ghidurile mai sus prezentate.

In acest scop prezentul ghid respecta clasificare recomandarilor cuprinse in cele trei ghiduri mai sus amintite și anume:

**Clasa I.** Procedura/tratament dovedite drept benefice și care ar trebui aplicate.

**Clasa IIa.** Procedura/tratament pentru care exista dovezi conform carora

aplicarea lor este rezonabila deoarece beneficiul este mai mare decit riscul.

**Clasa IIb.** Procedura/tratament pentru care exista dovezi conform carora aplicarea lor poate fi luata in considerare deoarece beneficiul este mai mare sau cel putin egal cu riscul.

**Clasa III.** Procedura/tratament la care riscul depășește beneficiul și care nu trebuie aplicate (practic o contraindicație).

Recomandarea sau nerecomandarea unei proceduri-tratament a fost stabilita, in ghidurile mentionate, pe trei nivele de evidenta:

**Nivelul A.** Exista suficient de multe studii randomizate sau meta-analize a caror concluzii converg.

**Nivelul B.** Dovezi furnizate de un singur studiu randomizat sau de studii nerandomizate.

**Nivelul C.** Opinii ale expertilor sau dovezi furnizate de prezentari de caz.

Ghidul abordeaza urmatoarele subiecte:

I. Diagnosticul pre-spital al infarctului de miocard cu supradenivelare de segment ST in contextul definitiei sale „universale” (2007)

I.1. Definitia "universala" a infarctului de miocard.

I.2. Criteriile de diagnostic ale infarctului de miocard.

I.2.1. Criterii clinice.

I.2.2. Criterii electrocardiografice.

I.2.3. Criterii biologice.

I.2.4. Criterii imagistice.

II. Diagnosticul diferential al infarctului de miocard cu supradenivelare de segment ST in faza pre-spital (disectia de aorta, pericardita acuta, tromboembolismul pulmonar, pneumotoraxul, boli ale esofagului, stomacului sau ale colecistului, cordul neurogen și sindromul tako-tsubo, atacul de panica si alte situatii clinice in care electrocardiograma poate inregistra supradenivelare de segment ST)

II.8.1. Aspecte ECG normale cu supradenivelare de segment ST

II.8.2. Supradenivelari de segment ST in cardiopatii non-coronariene

III. Recomandari pentru managementul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la locul sau de debut

III.1. Administrarea de nitroglicerina și apelarea prompta a Serviciilor de Asistenta Medicala de Urgenta

III.2. Resuscitarea cardio-respiratorie.

III.2.1 Suportul vital de baza la un pacient cu infarct miocardic acut

III.2.2. Utilizarea defibrilatorului extern semiautomat (DEA)

#### IV. Recomandari pentru dispecerii Serviciilor de Asistenta Medicala de Urgenta

##### V. Recomandari pentru Serviciile de Asistenta Medicala de Urgenta (SAMU)

- V.1. Diagnosticul rapid al infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
- V.2. Monitorizarea in pre-spital a pacientului cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
  - V.2.1. Monitorizarea clinica
  - V.2.2 Monitorizarea electrocardiografica
  - V.2.3. Monitorizarea paraclinica
- V.3. Evaluarea riscului vital al pacientului cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST in pre-spital
  - V.3.1. Criterii clinice de risc
  - V.3.2. Criterii electrocardiografice de risc
  - V.3.3. Criterii paraclinice de risc
- V.4 Evaluarea riscului de hemoragie pe care il poate induce o eventuala initiere a terapiei cu fibrinolitice, anticoagulante sau antiagregante plachetare
- V.5. Oxigenoterapia
- V.6. Nitroglicerina
- V.7. Aspirina și/sau clopidogrelul
- V.8. Sedarea durerii
- V.9. Tratamentul aritmiilor
  - V.9.1. Aritmiile maligne (fibrilatia ventriculara, tahicardia ventriculara fara puls, asistola, disociatia electromecanica)
  - V.9.2. Tahiaritmiile (altele decit fibrilatia ventriculara și tahicardia ventriculara fara puls)
  - V.9.3. Bradiaritmiile
  - V.9.4. Extrasistolele
- V.10. Tratamentul instabilitatii hemodinamice
  - V.10.1. Starea hiperdinamica
  - V.10.2. Sindromul bradicardie-hipotensiune arteriala
  - V.10.3. Hipovolemia
  - V.10.4. Hipotensiunea necorectata prin umplere volemica
  - V.10.5. Sindromul de debit cardiac scazut și șocul cardiogen
  - V.10.6. Edemul pulmonar acut
  - V.10.7. Infarctul miocardic de ventricul drept
- V.11. Reperfuzia coronariana la pacientii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
  - V.11.1. Reperfuzia farmacologica (indicatiile și

contraindicațiile terapiei fibrinolitice în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, agenții fibrinolitici, criteriile de reperfuzie coronariană la pacienții cu fibrinoliza pre-spital, beneficiile și riscurile fibrinolizei în-spital și pre-spital)

V.11.2. Reperfuzia interventională la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

V.11.3. Fibrinoliza pre-spital versus angioplastie primară la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

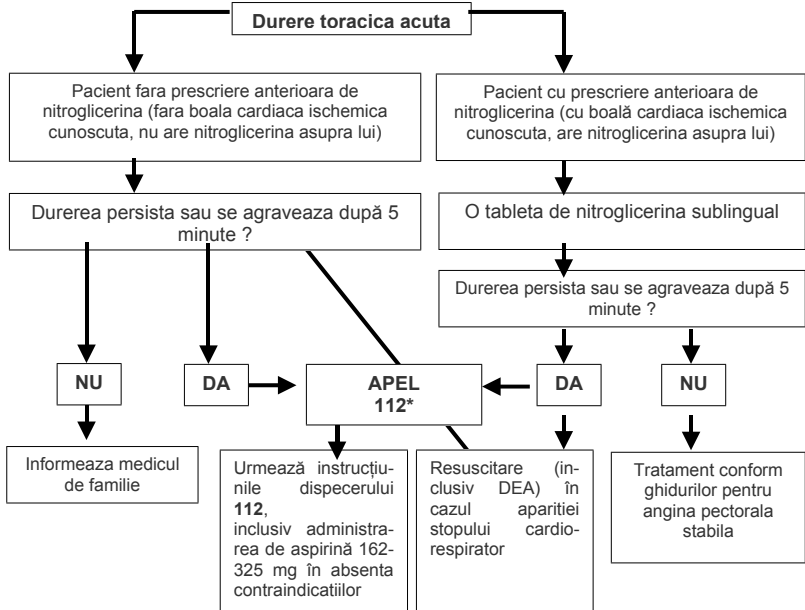
V.11.4. Reperfuzia coronariană în pre-spital – atitudinea practică

V.12. Anticoagulantele la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

V.13. Beta-blocantele la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

V.14. Tratamentul fenomenelor însoțitoare infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

Fig. 1. Recomandări pentru managementul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la locul sau de debut.





## I. Diagnosticul pozitiv al infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST in faza pre-spital.

### I.1. Criterii clinice (simptome de ischemie miocardica acuta):

- durere intensa, prelungita (peste 15–20 de minute) localizata, de obicei, retrosternal sau epigastric **cu sau fara** iradiere in umarul si/sau membrul superior stang si/sau in gat si/sau interscapulovertebral stang si care nu cedeaza la administrarea de nitroglicerina.
- simptome asociate durerii toracice: transpiratii reci, la nivelul capului sau cu caracter difuz, greturi/varsaturi, astenie fizica, dispnee, ameteli, hipotensiune arteriala.

### I.2. Criterii electrocardiografice

- noua supradenivelare de segment ST de  $\geq 0,2$  mV la barbati sau de  $0,15$  mV la femei masurata la nivelul punctului J in  $V_2$ - $V_3$  si / sau de  $0,1$  mV in alte derivatii;
- noua subdenivelare de segment ST orizontala sau descendenta de  $0,05$  mV in doua derivatii corespondente; si/sau inversarea undei T  $0,1$  mV cu unda R proeminenta sau cu raport  $R/S > 1$ ;
- bloc de ramura stanga nou aparut.

### I.3. Criterii biologice

Cresteri patologice ale troponinei si/sau mioglobinei (teste calitative).

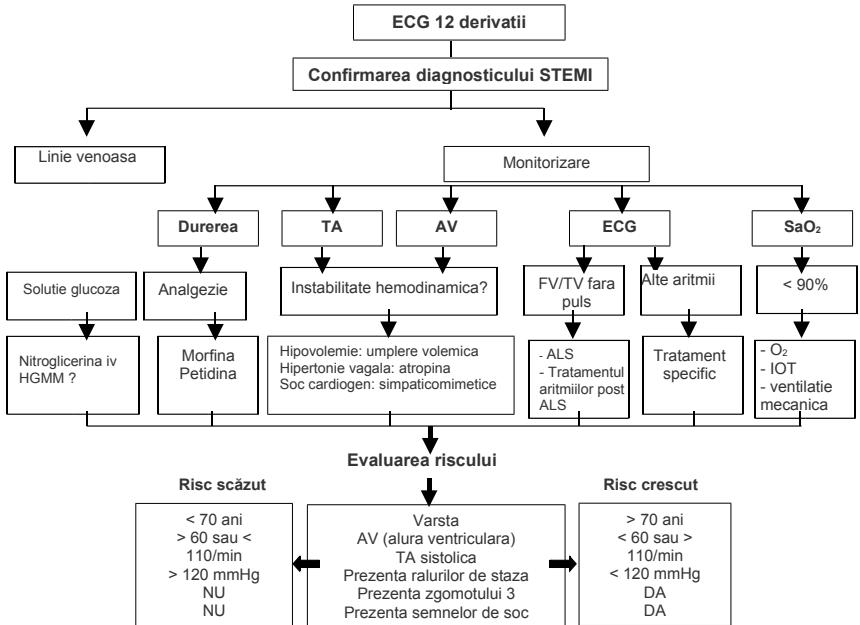
*Tabelul 1. Markeri de necroza miocardica detectabili in faza pre-spital a infarctului de miocard*

	Debut	Virf	Normalizare
Mioglobina	1 – 4 ore	6 – 7 ore	24 ore
Troponina I	3 – 12 ore	24 ore	5 – 10 zile
Troponina T	3 – 12 ore	12 ore – 2 zile	5 – 14 zile

### I.4. Criterii imagistice (ecocardiografie)

Anomalii regionale de motilitate (hipokinezie, akinezie, diskinezie) a peretilor ventriculari, care, coroborate cu datele clinice, pot fi sugestive pentru diagnosticul de infarct de miocard.

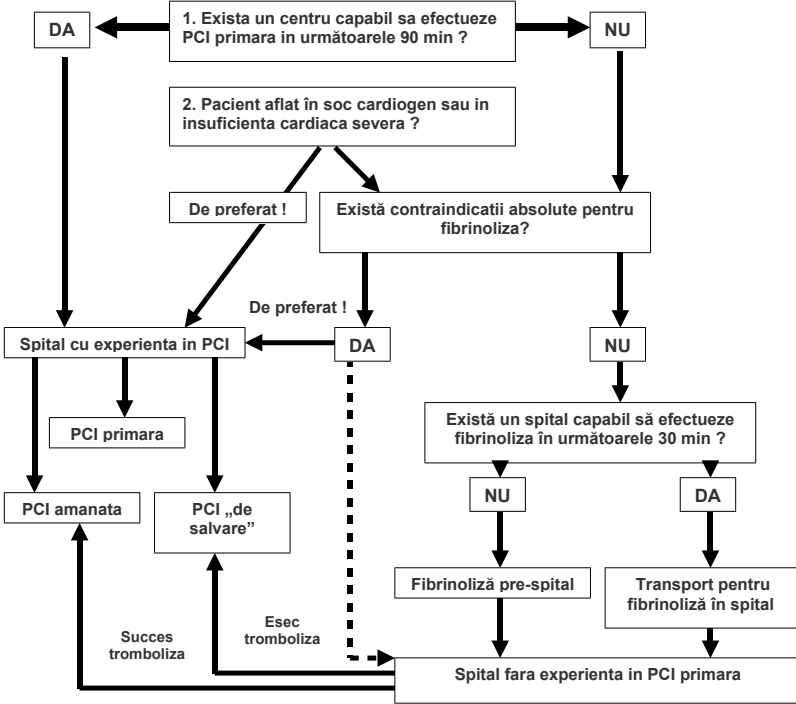
Fig. 2. Conduita Serviciului Mobil de Asistenta Medicala de Urgenta.



Legenda: DEA – defibrilator extern semiautomat; AV – alura ventriculara; TA – tensiunea arteriala; ALS – advanced life support; IOT – intubare oro-traheala.

La elaborarea prezentului ghid (45) au colaborat specialisti cu experienta in domeniu proveniti din cadrul Societatii Romane de Cardiologie (Grupul de Lucru de Cardiologie de Urgenta, Grupul de Lucru de Cardiopatie Ischemica, Grupul de Lucru de Cardiologie Interventionala), Asociatiei Serviciilor de Ambulanta din Romania, Societatii Romane de Medicina de Urgenta si Catastrofa, Consiliului National Roman de Resuscitare, al Asociatiei de Medicina de Urgenta si Dezastre si al Asociatiei Serviciilor Medicale de Urgenta Prespitalicesti din Romania.

ig. 3. Conduita Serviciului Mobil de Asistenta Medicala de Urgenta (continuarea fig. 2).



BIBLIOGRAFIE

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Circulation. 2008;117:e25-e146.
- Scholte W, Simoons L, Boersma E, Gitt AK. Cardiovascular diseases in Europe. Euro Heart Survey 2006, Sophia Antipolis, France, 2006.
- Date statistice publicate pe site-ul Ministerului Sanatatii Publice.
- International Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care-An International Consensus on Science, Resuscitation 2000, 46 (1-3).
- Pantrige JF, Geddes JS. A mobile intensive-care unit in the management of myocardial infarction. Lancet. 1967;2:271-273.
- Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Metaanalysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden death [published erratum appears in Am J Cardiol. 1998; 81:260]. Am J Cardiol. 1997;79:1512-1516.
- Colquhoun MC, Julien DG. Sudden death in the community: the arrhythmia causing cardiac arrest and results of immediate resuscitation. Resuscitation. 1992;24:177A.
- Rose LB. The Oregon Coronary Ambulance Project: an experiment. Heart Lung. 1974;3:753-755.
- Campbell, RW, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction: natural history study. Br Heart J. 1981;46:351-357.
- O'Doherty M, Taylor DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial

- infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J*. 1983;286:1405-1408.
11. Chiriboga D, Yarbzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective [see comments]. *Circulation*. 1994; 89:998-1003.
  12. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Efficacy of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;1: 397-402.
  13. Baigent C, Collins R. ISIS-2 4-year mortality follow-up of 17,187 patients after fibrinolytic and antiplatelet therapy in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;8:1-291.
  14. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
  15. The International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase versus anistreplase and of aspirin plus heparin versus aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70
  16. The GUSTO investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
  17. International Joint Efficiency Comparison of Thrombolytics. Randomised double blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;346 :329.
  18. GUSTO III: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction- The GUSTO III Investigators *N Engl J Med* 1997; 337(October 16):1118.
  19. International Resuscitation Guidelines 2000 - A Consensus on Science. *Resuscitation* 2000;46:1-447.
  20. Baigent C, Collins R. ISIS-2: 4-year mortality follow-up of 17,187 patients after fibrinolytic and antiplatelet therapy in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;8:1-291.
  21. Goff Jr DC, Feldman HA, McGovern PG, Goldberg RJ, Simons-Morton DG, Cornell CE, Osganian SK, Cooper LS, Hedges JR. Rapid early action for Coronary Treatment (REACT) Study Group. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. *Am Heart J*. 1999; 138:1046-1057.
  22. den Heijer P, Vermeer F, Ambrosioni E, Sadowski Z, Lopez-Sendon JL, von Essen R, Beaufi Is P, Thadani U, Adgey J, Pierard L, Brinker J, Davies RF, Smalling RW, Wallentin L, Caspi A, Pangerl A, Trickett L, Hauluck C, Henry D, Chew P. Evaluation of a weight-adjusted singlebolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction: a double-blind, randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase. *Circulation*. 1998;98:2117-2125.
  23. Tatu-Chitoiu G (coordonator RO-STEMI), Catalina Arsenescu-Georgescu, Katalin Babes, Mircea Cinteza, Elvira Craiu, Dan Mihai Datcu, Dan Deleanu, Maria Dorobantu, Stefan I. Dragulescu, Victor Firastrau, Carmen Ginghina, Dan Dominic Ionescu, Constantin Luca, Cezar Macarie, Ioan Manitiu, Sorin Marinescu, Bogdan Minescu, Codin Olariu, Ilie Petrescu, Antoniu Petris, Calin Pop, Mariana Radoi, Luminita Serban, Crina Sinescu, Dragos Vinereanu, Marius Vintila, Mircea Vladoianu (din partea investigatorilor RO-STEMI). Raportul Registrului Român pentru infarctul miocardic acut cu supra-denivelare de segment ST (RO - STEMI) (1997-2008). *Rev Romana Cardiol* 2009; XXIV (3): 182-206.
  24. Tatu-Chitoiu G. Registrul roman pentru infarctul miocardic acut cu supra denivelare de segment ST (RO-STEMI). Prezentare la Filiala Bucuresti a Societatii Române de Cardiologie, 28 februarie 2007.
  25. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 2056-63.
  26. Goff DC, Feldman HA, McGovern PG, et al, for the Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Study Group. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. *Am Heart J* 1999;138: 1046-57.
  27. Welsh RC, Ornato J, Armstrong PW. Prehospital management of acute ST-elevation myocardial infarction: a time for reappraisal in North America. *Am Heart J* 2003;145:1-8.
  28. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002; 89:791-6.
  29. Goldberg R, Goff D, Cooper L, et al. Age and sex differences in presentation of symptoms among patients with acute coronary disease: the REACT Trial. Rapid Early Action for Coronary Treatment. *Coron Artery Dis* 2000;11:399-407.
  30. Goff DC, Sellers DE, McGovern PG, et al. Knowledge of heart attack symptoms in a population survey in the United States: the REACT Trial. Rapid Early Action for Coronary Treatment. *Arch Intern Med* 1998;158:2329-38.
  31. Finnegan JR, Meischke H, Zapka JG, et al. Patient delay in seeking care for heart attack symptoms: findings from focus groups conducted in five U.S. regions. *Prev Med* 2000;31:205-13.

32. McKinley S, Moser DK, Dracup K. Treatment-seeking behavior for acute myocardial infarction symptoms in North America and Australia. *Heart Lung* 2000;29:237-47.
33. Rucker D, Brennan T, Burstin H. Delay in seeking emergency care. *Acad Emerg Med* 2001;8:163-9.
34. Leslie WS, Urie A, Hooper J, Morrison CE. Delay in calling for help during myocardial infarction: reasons for the delay and subsequent pattern of accessing care. *Heart* 2000;84:137-41.
35. Simon AB, Feinleib M, Thompson HK. Components of delay in the pre-hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972;30:476-82.
36. Brown AL, Mann NC, Daya M, et al. Demographic, belief, and situational factors influencing the decision to utilize emergency medical services among chest pain patients: Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) study. *Circulation* 2000;102: 173-8.
37. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* dec. 2005 (suppl): S1-S190.
38. Herlitz J, Ekstran L, Wennerblom B, et al. Effect of bystander initiated cardiopulmonary resuscitation on ventricular fibrillation and survival after witnessed cardiac arrest outside hospital. *Br Heart J*. 1994 November; 725: 408-412.
39. Tatu-Chitoiu G. Registrul roman pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (RO-STEMI). Prezentare Congresul Societatii Române de Cardiologie, Sinaia, 2007
40. Tatu-Chitoiu GP, M. Oprisan, O. Cismara, R. Marinescu, A. Marinescu. Streptokinase and Enoxaparin in the Pre-hospital Management of the ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction, *Rom J Intern Med* 2002,40 (1-4):11-25
41. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2003) 24, 28-66.
- 41b. Van de Werf, F. 2008 ESC Guidelines: management of STEMI. Prezentare webcast, Congress of the European Society of Cardiology, septembrie 2008, sesiunea "Acute Coronary Syndromes (ACS) with ST-elevation", [www.escardio.org](http://www.escardio.org).
42. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. ACC - [www.acc.org](http://www.acc.org); AHA - [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org).
43. Cinteza M, Ginghina C, Parvu O, Tatu-Chitoiu G, Vinereanu D, Vintila M. Infarctul miocardic acut - Ghiduri de practica medicala, Colegiul Medicilor din Romania, Ed. InfoMedica, 2001:443-540.
44. De Wood, M.A.; Spores, J.; Notsche, et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. England J. Med.* 1980,303/897.
45. Tatu-Chitoiu G, Petris A (sub redactia). Ghid de diagnostic si tratament in faza pre-spital al infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Ed. Curtea Veche, Bucuresti 2009.