

Fibrinolyysi STEMI:n hoidossa

JUHO VIKILÄ

Johdanto

Kansainvälisten hoitosuositusten mukaan akuutin ST-nousuinfarktin ensisijainen hoitomuoto on primaari PCI. Jos kokeneen työryhmän tekemä pallolaajennus ei ole järjestettävissä 90–120 minuutin kuluessa ensikontaktista suositellaan harkittavaksi fibrinolyysiä, etenkin jos kivun alusta ei ole kulunut pitkää aikaa (1). Selvitykset osoittavat että monin paikoin Euroopassa ja Yhdysvalloissa pallolaajennukseen päästään vain harvoin suositelluissa aikarajoissa (2). Valtakunnallista hoitoviiveiden selvitystä ei maassamme ole tehty primaari PCI:n aikakaudella.

Primaari PCI on pelkkää fibrinolyysia tehokkaampi vähentämään kuolleisuutta, uusintainfarkteja ja aivohalvauksia. Kun fibrinolyysiin yhdistetään varhainen sepelvaltimoiden varjoainokuvaus ja PCI ei hoitomuotojen välillä enää ole yhtä selvää eroa. Fibrinolyysin etuina on hyvä saatavuus ja lyhyt viive hoidon aloittamisessa. Viiveiden merkitys korostuu kun potilas tavoitetaan nopeasti kivun alkamisen jälkeen ja suuri sydänlihassetäisyys on uhattuna.

Fibrinolyysi

Fibrinolyysin teho STEMI:n hoidossa on dokumentoitu tuhansilla potilailla kymmenissä satunnaistetuissa tutkimuksissa. Lumelääkkeeseen verrattuna se estää noin 30 varhaista kuolemaa tuhatta hoidettua kohden kun viive kivun alusta on enintään 6 tuntia (3). Hoidon teho on vahvasti riippuvainen kivun alusta kuluneesta ajasta. Laajassa meta-analyysissä kuolleisuuden suhteellinen vähenemä lumehoitoon verrattuna oli 44 % kun kivun alusta oli kulunut enintään kaksi tuntia. Kuolleisuuden vähenemä oli

vain 20 % kun viive oli yli kaksi tuntia (4). Hoito on tehokkainta kun se annetaan jo ensikontaktin yhteydessä (pre-hospitaali trombolyyysi) (5).

Fibrinolyysi palauttaa normaalin TIMI 3 luokan virtauksen tukkeutuneeseen sepelvaltimeen noin 50 %:lla (6) ja rescue PCI joudutaan tekemään noin 30 %:lle hoidetuista. Vasta-aiheita hoidolle todetaan n. 10 %:lla STEMI-potilaista (7). Useimmille hoidetuista suoneen jää merkittävä ahtauma. Lisäksi ei ole harvinaista että fibrinolyysillä auennut suoni tukkeutuu uudestaan ensimmäisen vuorokauden kuluessa.

Fibrinolyysi lisää vuotokomplikaatioita. Pelätymän komplikaation, aivoverenvuodon saa noin 1 % hoidetuista. Muita merkittäviä vuotoja ilmaantuu noin 4–13 %:lle. Aivoverenvuodolle altistaa mm korkea ikä, alipainoisuus, naissukupuoli, aiemmat aivoverenkieron häiriöt ja verenpainetauti (8).

Fibrinolyysi vs primaari PCI

Fibrinolyysia on verrattu primaariin PCI:n kymmenissä satunnaistetuissa tutkimuksissa, useissa meta-analyysissä ja monissa rekisteritutkimuksissa. Näissä primaari PCI on todettu tehokkaammaksi vähentämään kuolleisuutta, sydän- ja verisuoniperäisiä haittatapahtumia ja vuotoja. Paljon siteeratusta Keeleyn 23 tutkimuksen (n=7739) meta-analyysissä primaariin PCI:n liittyi 47 % pienempi kuoleman, uusintainfarktin tai aivohalvauksen riski (p<0.0001). Suhteellinen kuolleisuuden alenema oli 27 % (absoluuttinen ero 7 % vs 9 %) primaarin PCI:n hyväksi (9). Näissä 90-luvulla ja vuosituhaten taitteessa tehdyissä tutkimuksissa PCI:tä on verrattu yleensä sairaalassa annettuun fibrinolyysiin eikä fibrinolyysin jälkeen ole tehty rutiinisti angiografiaa tai PCI:tä. Lisäksi rescue PCI:n käyttö on ollut vähäistä. Toisaalta kaikissa tutkimuksissa ei ole ollut käytössä stenttejä, eikä mekaaninen trombektomia kuulunut vielä hoitoon.

Vuosituhaten alussa julkaistussa CAPTIM-tutkimuksessa asetelma oli hieman toisenlainen (10). Potilaat satunnaistettiin joko ensihoidon antamaan fib-



rinolyysiin tai primaariin PCI:n. Kivun alusta oli saanut kulua korkeintaan 6 tuntia. Kaikki potilaat kuljetettiin päivystävään PCI-sairaalaan. Fibrinolyysiryhmässä rescue PCI tehtiin 26 %:lle ja kiireellinen PCI 33 %:lle. Kuukauden kuluessa angiografia tehtiin 85 %:lle ja PCI 70 %:lle fibrinolyysin saaneista. Ensisijaisena päätetapahtumamuuttujana olleen kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen yhdistelmän suhteen ryhmät eivät eronneet toisistaan 30 vrk:n seurannassa (fibrinolyysi 8.2 % vs pPCI 6.2 % $p=0.29$). Viiden vuoden seurannassa ryhmien välillä ei todettu kuolleisuuseroa (11).

Eräiden satunnaistettujen tutkimusten ala-analyysien tulokset viittaavat siihen että primaari PCI olisi fibrinolyysia parempi hoito vain pidemmän viiveen potilailla. Primaarin PCI:n hyödyllisyyttä toisesta sairaalasta PCI-keskukseen kuljetetuilla potilailla selvittäneessä Prague-2 tutkimuksessa kuolleisuusero pPCI:n hyväksi todettiin vain silloin kun aikaa kivun alusta satunnaistamiseen oli kulunut yli kolme tuntia (12). CAPTIM-tutkimuksessa kahden tunnin sisällä hoitoon hakeutuneiden ryhmässä kuolleisuus oli 5.8 % vs 11.1 % ($p=0.04$) viiden vuoden seurannassa fibrinolyysiryhmän hyväksi (11). Vastaava tulos saatiin myös CAPTIM- ja WEST-tutkimusten yhdistetyssä aineistossa (13). Toisaalta, laajassa 22 satunnaistetun tutkimuksen ($n=7743$) meta-analyysissä primaari PCI vähensi fibrinolyysia tehokkaammin sydän-verisuonihaittatapahtumia myös lyhyen viiveen potilailla (14). Valta-osassa näistä tutkimuksista ei tehty rutiiniomaista angiografiaa tai PCI:tä fibrinolyysin jälkeen. Näiden post hoc -analyysien tulokset ovat kuitenkin vain suuntaa antavia. Vastikään valmistunut STREAM-tutkimus on toistaiseksi ainoa spesifisesti lyhyen viiveen potilailla tehty fibrinolyysin ja pPCI:n randomoitu vertailu (15). Tutkimus esitellään farmako-invasiivisen strategian yhteydessä.

Yksittäisissä satunnaistetuissa tutkimuksissa ei pääsääntöisesti ole kyetty osoittamaan primaari-PCI:n vähentävän kuolleisuutta fibrinolyysin verrattuna. Danami-2 aineistosta tehty analyysi viittaa siihen että primaari-PCI olisi fibrinolyysia tehokkaampi alentamaan kuolleisuutta vain korkean riskin potilailla. Kuolleisuus oli kolmen vuoden seurannassa fibrinolyysiryhmässä 5.6 % ja pPCI ryhmässä 8.0 % ($p=0.11$) kun TIMI-riskiluku oli 0–4. Vastaavasti kuolleisuus oli 36.2 ja 25.3 % kun TIMI oli 5 tai enemmän (16).

Myös pPCI:sta saatava hyöty on riippuvainen kivun alusta kuluneesta ajasta. Hyöty ei kuitenkaan heikenne yhtä nopeasti kuin fibrinolyysillä viiveen pidetessä. Primaari-PCI:stä saatava lisähyöty fibrinolyysiin nähden kuitenkin väijäämättä heikkenee PCI:n järjestämisestä aiheutuvan lisäviiveen pidetessä (PCI:stä johtuva viive, PCI-related delay). Se kuinka pitkä tämä lisäviive saa enimmillään olla ennen kuin PCI:n etu fibrinolyysiin nähden menetetään on ollut monen meta-analyysin ja rekisteritutkimuksen kohteena. Näissä tämä

viiveen pituus on vaihdellut noin 1–3 tunnin välillä. Esimerkiksi laajassa amerikkalaisessa NRMI-rekisterisessä ($n=192509$) hoidot olivat saman arvoisia kun PCI:stä johtuva viive oli 114 minuuttia (17).

PCI:stä aiheutuvan lisäviiveen vaikutus ei ole samanlainen kaikilla potilailla. Asiaan vaikuttavat mm. oireiden kesto, potilaan ikä ja infarktin paikka. Esimerkiksi NRMI-rekisteriselvityksessä suurin sallittu lisäviive oli 94 minuuttia kun oireen alusta oli alle kaksi tuntia ja toisaalta 190 minuuttia kun oireiden kesto oli pidempi. Vastaavat luvut olivat 71 minuuttia ja 155 minuuttia kun potilaan ikä oli alle tai yli 65 vuotta. Alle kaksi tuntia oireelleen alle 65 vuotiaan uhkaavan etuseinämäinfarktin yhteydessä suurin sallittu lisäviive oli 40 minuuttia ja toisaalta yli 65 vuotiaan yli kaksi tuntia oireelleen muun alueen infarktin 179 minuuttia. Hoitosuosituksen mukaan fibrinolyysia on harkittava jos PCI:tä ei pystytä järjestämään kahden tunnin kuluessa ensikontaktista. Mikäli laaja sydänlihaskasvotus on uhattuna varhain hoitoon tulleella lyhenee tuo aika 90 minuuttiin (1).

Fasilitoitu PCI

Fasilitoitu PCI tarkoittaa strategiaa jossa kaikki potilaat ohjataan fibrinolyysin jälkeen mahdollisimman pikaiseen angiografiaan ja PCI:n. Teoriassa näin yhdistettäisiin molempien hoitojen parhaita puolia. Fibrinolyysilla pyrittäisiin nopeasti palauttamaan virtaus sepelvaltimoon mikä rajoittaisi infarktiviaurion ja helpottaisi ("fasilitoisi") PCI toimenpidettä. PCI:llä varmistettaisiin suonien aukiolo, stabiloitaisiin epävakaat plakki ja siten vähennettäisiin uusien infarktien ja toimenpiteiden määrää. Satunnaistetut kliiniset tutkimukset ovat kuitenkin olleet tässä suhteessa pettymyksiä eikä fasilitoitua PCI:tä yleisesti pidetä suositeltavana strategiana. ACCENT-4 PCI -tutkimuksessa potilaat ($n=1667$) satunnaistettiin joko fibrinolyysiin tenekteplaasilla ja kiireelliseen PCI:n tai suoraan PCI:n (18). Mediaaniaika kivun alusta satunnaistamiseen oli noin 140 minuuttia molemmissa ryhmissä. Mediaaniaika fibrinolyysista PCI:n oli 104 minuuttia. Tutkimus keskeytettiin ennen aikaisesti fibrinolyysiryhmän ylikuolleisuuden johdosta. Lopullisessa analyysissä kuoleman, sydämen vajaatoiminnan ja shokin yhdistelmätahtuma oli merkitsevästi yleisempi tenekteplaasia saaneilla 90 vrk:n seurannassa vaikka tenekteplaasiryhmässä suoni oli useammin auki angiografiaan tullessa (TIMI 3 virtaus 43 % vs 15 %). Sairaalahoidon aikaiset aivoverenvuodot ja iskeemiset halvaukset olivat yleisempiä tenekteplaasiryhmässä. Muiden vuotojen osalta ryhmien välillä ei ollut eroa.

Tutkimuksessa oli merkittäviä heikkouksia. Valtaosalle tenekteplaasia saaneista PCI tehtiin varhaisessa protromboottisessa vaiheessa ilman tehokasta anti-

tromboottista hoitoa (ei edeltävää ADP-estäjän antoa). Vastoin alkuperäistä suunnitelmaa suuri osa potilaista (45 %) satunnaistettiin PCI-sairaalaan ja itse asiassa vähemmistö potilaista edusti fasilitoitun PCI:n ideaalista kohdepopulaatiota (ensikontakti etäällä pPCI-keskuksesta, pitkä PCI:n järjestämisiivie). Tutkijoiden julkaisemassa jälkianalyysissä kuolleisuus tenekteplaa-siryhmässä oli suurinta juuri silloin kun satunnaistamispaikkana oli pPCI-keskus (19).

FINESSE-tutkimuksessa (n=2452) verrattiin ennen PCI:tä annettavaa absiksimabia ja absiksimabin ja reteplaasin yhdistelmää primaariin PCI:n (20). Tutkimus keskeytettiin ennaikaisesti hitaan rekrytoinnin johdosta. Absiksimabia ja reteplasia saaneilla todettiin parempi ST-resoluutio, useammin TIMI 3 -virtaus ja pienempi infarktin koko. Ensisijaisena päätetapah-tumamuuttujana olleen kuoleman, kammiovärinän, shokin, sydämen vajaatoiminnan ja ensiapukäyntien yhdistelmän suhteen ei hoitoryhmien välillä kuitenkaan todettu eroa. Mediaaniaika fibrinolyysistä PCI:n oli 90 minuuttia. Vakavat vuototapahtumat olivat yleisimpiä absiksimabia ja reteplasia saaneilla.

Farmako-invasiivinen strategia

Kiinnostus fibrinolyysin ja varhaisen PCI:n yhdistelmää kohtaan on viime vuosina lisääntynyt huolimatta fasilitoivan PCI:n epäonnistumisesta. Farmako-invasiivisessa strategiassa potilaat ohjataan fibrinolyysin jälkeen varhaiseen koronaariangiografiaan ja PCI:n riippumatta fibrinolyysin välittömästä tuloksesta. Mikäli fibrinolyysi epäonnistuu pyritään välittömään rescue-toimenpiteeseen. Erona fasilitoivaan PCI:n farmako-invasiivista strategiaa koskevissa tutkimuksissa ensikontaktipaikka on pääsääntöisesti ollut muu kuin PCI-sairaala, ADP-estäjien käyttö on ollut yleisempää ja viive fibrinolyysistä PCI:n on ollut pidempi. Lisäksi strategiaa on verrattu pääasiassa fibrinolyysin ja iskemiaohjatun PCI:n yhdistelmään eikä primaariin PCI:n. Näissä tutkimuksissa farmako-invasiivisen strategian on todettu vähentävän uusintainfarkteja ja iskemiaa ilman ylimäärää vuotoja tai aivohalvauksia (21).

Rekisteritutkimuksissa fibrinolyysillä on saatu primaariin PCI:n veroisia tuloksia kun suuri osa potilaista on ohjattu kiireelliseen invasiiviseen arvioon ja hoitoon.

Ranskalaisissa FAST-MI-rekisterierissä 96 %:lle tehtiin koronaariangiografia fibrinolyysin jälkeen. PCI tehtiin 84 %:lle (58 %:lle 24h sisällä) (22). Vuoden kuolleisuudessa ei fibrinolyysi- ja pPCI ryhmien välillä todettu eroa (6 vs 8 %, p=0.31). Tuoreemmassa belgialaisessa rekisteritutkimuksissa saatiin vastaavia tuloksia. Sairaalakuolleisuus fibrinolyysin jälkeen oli 6.6 % ja pPCI ryhmässä 5.9 % (p=0.40) (23). Fibrinolyysiryhmässä koronaariangiografia tehtiin 84 %:lla. Korkean

riskin ryhmässä todettiin kuitenkin merkittävä kuolleisuusero pPCI:n hyväksi (23.7 vs 30.6 % p=0.03).

Toistaiseksi ainoan farmako-invasiivista strategiaa primaariin PCI-strategiaan vertailevan satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset julkaistiin aivan hiljattain (15). STREAM-tutkimuksessa satunnaistettiin 1892 kivun alusta kolmen tunnin kuluessa tavoitettua potilasta joko fibrinolyysiin ennen kuljetusta PCI-sairaalaan tai primaariin PCI:n. Edellytyksenä oli että oletettu viive PCI:n järjestämiseksi oli yli 60 minuuttia. Fibrinolyysin ohessa annetaan aspiriinia, klopido-greelia ja enoksapariinia ja kaikille tuli tehdä koronaariangiografia 6–24 tunnin kuluessa fibrinolyysin jälkeen. Mediaaniaika satunnaistamisesta koronaariangiografi-an alkuun oli 77 minuuttia pPCI-ryhmässä. Farmako-invasiivisen hoidon ryhmässä rescue-angiografia tarvittiin 36.5 %:lla, muilla mediaaniaika fibrinolyysistä angiografiaan oli 17 tuntia. Ensisijaisena päätetapah-tumamuuttujana olleen kuoleman, shokin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai uusintainfarktin yhdistelmämuuttujan suhteen ryhmät eivät eronneet toisistaan 30 vrk:n seurannassa (12.4 % vs 14.3 % farmako-invasiivinen hoito vs pPCI, p=0.21). Kallonsisäiset vuodot olivat farmako-invasiivisen hoidon ryhmässä merkittävästi yleisempiä (1.0 % vs 0.2 %, p=0.04). Vuodot keskittyivät 75 vuotta täyttäneiden ryhmään. Muiden vuotojen suhteen ryhmien välillä ei ollut eroa. Kun viidenneksen lopullisesta potilasmäärästä oli rekrytoitu protokollaa muutettiin siten että 75 vuotta täyttäneet saivat puolet painonmukaisesta tenekteplasiannoksesta. Protokollamuutoksen ei kallonsisäisissä vuodoissa todettu ryhmien välille merkitsevää eroa (0.5 % vs. 0.3 %, p=0.45).

STREAM-tutkimuksen perusteella farmako-invasiivinen strategia on vaihtoehto primaari PCI:lle silloin kun tämä ei ole välittömästi järjestettävissä. Vuotoriski tulee kiinnittää erityistä huomiota varsinkin vanhuksilla joiden kohdalla fibrinolyytin annoksen pienentämistä tulee harkita.

Tutkimukseen ei otettu mukaan niitä lyhyen viiveen potilaita joilla oli välitön pääsy PCI:n. Tämän ryhmän ensisijainen hoitomuoto on pPCI. Toteutunut ”door-to-balloon” aika oli pPCI ryhmässä edelleen suhteellisen lyhyt. Tuloksia ei siksi voi yleistää olosuhteisiin joissa PCI:n järjestämiseen kului selvästi pidempi aika (>120 min).

Optimaalinen PCI:n ajankohta fibrinolyysin jälkeen on epäselvä. Nykyisten hoitosuosittelujen mukaan tämä väli tulisi olla 3–24 tuntia. Farmako-invasiivista strategiaa selvittävissä tutkimuksissa aika fibrinolyysistä angiografiaan on vaihdellut n 1.5–17 tuntiin. Tuoreimmassa ja suurimmassa asiaa selvittäneessä TRANSFER-AMI-tutkimuksessa viiveen mediaani oli 2.8 tuntia (24). Fasilitoitun PCI:n tutkimuksissa aikaväli oli noin 1.5 tuntia.



Fibrinolyysi osana STEMI-strategiaa

Viiveitä on pidettävä keskeisimpinä tekijöinä STEMI-strategioita suunniteltaessa. Käytännössä primaarin PCI:n järjestäminen suositusten mukaisissa aikarajoissa kaikkialla ja kaikkina aikoina on lähes mahdotonta. Ympäri vuorokautisen päivystyksen mahdollistamiseksi ja riittävän osaamisen ylläpitämiseksi päivystävät PCI-sairaalat sijaitsevat suurissa asutuskeskuksissa. Esimerkiksi Yhdysvalloissa on hyviä kokemuksia strategioista joissa invasiivisen keskuksen ympäristössä toteutetaan pPCI strategiaa ja etäisillä alueilla farmako-invasiivista strategiaa. Minneapoliksen alueella strategiana on pPCI mikäli etäisyys invasiiviseen keskuksen on enintään n. 100 km (60 mailia) Kauempaa tuleville annetaan fibrinolyysi puolikkaalla annoksella ja heidät kuljetetaan invasiiviseen keskuksen koronaariangiografiaa varten. Tuoreen rekisteriselvityksen mukaan kuolleisuuden, uusivan iskemian, aivohalvausten tai vuotojen suhteen nämä ryhmät eivät poikkea toisistaan (25). Kuolleisuus 30 vrk:n seurannassa oli farmakoinvasiivisesti hoidetuilla 5.5 % ja pPCI:llä hoidetuilla 5.6 %.

HUS-alueen kokemukset

Helsinki-Uudenmaan sairaanhoitopiiriin (HUS) alueella on vuosien ajan ollut voimassa STEMI-protokolla jonka mukaan alle kolme tuntia kivun alusta hoitoon tulleet potilaat voidaan hoitaa fibrinolyysillä mikäli hemodynaaminen tila on vakaa. Muut ohjataan primaariin pallolaajennukseen. Kaikki fibrinolyysillä hoidetut potilaat ohjataan suoraan Meilahden sairaalaan jossa on 24/7 kardiologipäivystys ja PCI-valmius. Kaikille tehdään sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen vuorokauden kuluessa. Rescue toimenpide tarvitaan noin kolmasosalle.

Käytännössä fibrinolyysillä hoidetaan noin 40 % STEMI-potilaista. Heidän ennusteensa on ollut hyvä. Vuoden kuolleisuus on noin 5 %. Primaarilla PCI:llä hoidettujen ennuste on ollut huonompi johtuen siitä että hoitoon ohjautuu epävakaampia ja pidemmän viiveen potilaita.

Lopuksi

Fibrinolyysihoito on viimeisen vuosikymmenen aikana kehittynyt osaksi farmako-invasiivista strategiaa jossa varhainen angioplastia täydentää monia sen aikaisempia puutteita. Sellaisena fibrinolyysi on edelleen käypä STEMI:n revaskularisaatiohoito kun viive kivun alusta on lyhyt eikä nopea pääsy pallolaajennukseen ole mahdollista. Primaarin PCI:n järjestäminen suositelluissa aikarajoissa on usein vaikeaa eikä fibrinolyysia kannata unohtaa alueellisia hoitostrategioita suunniteltaessa. Fibrinolyysille on edelleen käyttöä.

Kirjallisuusviitteet

1. Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC GUIDELINES for the MANAGEMENT of acute myocardial infarction in PATIENTS presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the MANAGEMENT of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
2. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999–2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J*. 2008;29:609–617.
3. Fibrinolytic Therapy Trialists` (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.
4. Boersma E, Maas A, Deckers J, Simoons M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771–75.
5. Morrison J, Verbeek P, McDonald A, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2686–2692.
6. The Gusto Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615–1622.
7. Harvey D. White and Frans J. J. Van de Werf. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998;97:1632–1646.
8. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:2253–2261.
9. Keeley E, Boura J, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.

10. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study,group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825–829.
11. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598–1606.
12. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
13. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011;161:283–290.
14. Boersma E and The Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–788.
15. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-Segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; DOI:10.1056/NEJMoa1301092. <http://www.nejm.org>.
16. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112:2017–2021.
17. Pinto D, Kirtane A, Nallamothu B, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019–2025.
18. ACCENT-4 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI) : a randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–78.
19. Ross A, Huber K, Zeymer U, et al. The impact of place of enrollment and delay to reperfusion on 90-day post-infarction mortality in the ASSENT-4 PCI trial. *JACC: Cardiovasc Int* 2009;2:925–30.
20. Ellis S, Tendera M, De Belder M, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
21. Borgia F, Goodman S, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156–2169.
22. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. FAST-MI I. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268–276.
23. Claeys MJ, de Meester A, Convens C, et al. Contemporary mortality differences between primary percutaneous coronary intervention and thrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2011;171:544–549.
24. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al, TRANSFER-AMI trial investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705–2718.
25. Larson D, Duval S, Sharkey S, et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J* 2012;33:1232–1240. ■

Juho Viikilä
 LL, kardiologian erikoislääkäri
 HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus