

Coordinamento Regionale della Rete integrata interospedaliera per il trattamento in emergenza dell'infarto miocardico acuto (IMA)

(Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 30.4.2019, n. 46)

Linee di indirizzo per la gestione del paziente con IMA STEMI o con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST a rischio molto alto

Versione del 23.11.2020

Premessa

L'angioplastica primaria rappresenta la strategia ripercussiva di riferimento in pazienti con STEMI entro le 12 ore dall'insorgenza dei sintomi se eseguita in tempi rapidi. Infatti, studi clinici randomizzati hanno dimostrato che a parità di ritardo di trattamento l'angioplastica primaria è superiore alla terapia fibrinolitica nel ridurre la mortalità, il reinfarto e lo stroke.

La Regione Veneto con la Deliberazione della Giunta Regionale n. 4550 del 28.12.2007 ha istituito la "Rete integrata interospedaliera per il trattamento in emergenza dell'infarto miocardico acuto" secondo un modello "Hub & Spoke" caratterizzato dai seguenti obiettivi:

- garantire una precoce diagnosi di STEMI, attraverso l'utilizzo di elettrocardiografia preospedaliera
- raggiungere il numero più elevato possibile di ripercussione (con angioplastica primaria o fibrinolisi)
- rendere disponibili, nel minor tempo possibile, trattamenti adeguati per tutti i pazienti con STEMI, indipendentemente dal luogo in cui è stata formulata la diagnosi
- ottimizzare le risorse attraverso la codifica di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi

La rete interospedaliera coinvolge tutte le strutture secondo un modello organizzativo che prevede la presenza di centri di riferimento per angioplastica primaria H24, centri non H24 e centri senza emodinamica coordinati tra loro secondo protocolli diagnostico-terapeutici e percorsi interospedalieri condivisi.

Secondo la medesima deliberazione Regionale:

- 1) I centri di emodinamica H24 della Regione sono tenuti ad accogliere tutti i pazienti STEMI con indicazione all'effettuazione dell'angioplastica coronarica primaria trasportati dal SUEM-118 e provenienti dai comuni compresi nel bacino di afferenza;
- 2) I pazienti devono essere accolti nel centro di riferimento per angioplastica primaria anche in assenza di disponibilità di posti letto in terapia intensiva;
- 3) Solo qualora il centro di riferimento sia impegnato in altro intervento che non consenta di eseguire l'angioplastica nei tempi compatibili con le condizioni cliniche del paziente questi potrà essere fatto afferrare ad altro centro;
- 4) Qualora il centro di riferimento sia impossibilitato ad accogliere il paziente, per i motivi di cui al punto precedente, il centro di emodinamica di afferenza alternativa *di cui alla tabella 2 Allegato C del Decreto Regionale n. 4550 del 28/12/2007* è tenuto ad accoglierlo;
- 5) L'afferenza stabilita dalle tabelle si applica esclusivamente ai pazienti con indicazione all'effettuazione dell'angioplastica coronarica primaria trasportati dal SUEM-118;
- 6) I pazienti sottoposti ad angioplastica primaria presso i Centri Hub devono essere sistematicamente ritrasferiti alla Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC) di riferimento, intesa come il centro presente presso l'Azienda Sanitaria territorialmente competente o più vicina alla residenza del paziente, entro le 24 ore successive alla procedura, a meno di non presentare complicanze; è compito dell'Azienda sede del centro Hub provvedere all'organizzazione del trasporto presso l'UTIC di riferimento prevedendo l'eventuale medicalizzazione del trasporto secondario;



Con Decreto del Direttore Regionale Area Sanità e Sociale n.46 del 30.04.2019 è stato istituito il *Coordinamento Regionale della 'Rete integrata interospedaliera per il trattamento in emergenza dell'infarto miocardico acuto (IMA)'* che ha identificato come obiettivo la revisione del precedente protocollo, risalente al 2007 come documento d'indirizzo da fornire alle Aziende ULSS al fine di armonizzare i protocolli locali. Il gruppo di lavoro si è inoltre proposto di rivedere il protocollo di terapia antitrombotica pre-procedura alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

Criteri di inclusione

I pazienti che accedono alla rete integrata interospedaliera per il trattamento in emergenza dell'infarto miocardico acuto sono quelli che presentano un quadro clinico-strumentale di STEMI o di Sindrome Coronarica Acuta senza soprasslivellamento persistente del tratto ST (SCA-NSTE) a rischio molto alto che giungono all'osservazione medica in un arco temporale in cui sono stati documentati i benefici della strategia riperfusiva.

Secondo le Linee Guida ESC 2017 sulla gestione dello STEMI (1) la diagnosi di STEMI prevede dolore toracico o sintomi suggestivi di ischemia miocardica in presenza delle seguenti alterazioni elettrocardiografiche all'elettrocardiogramma (ECG) standard:

- Soprasslivellamento del tratto ST al punto J in almeno due derivazioni contigue, ≥ 1 mm in tutte le derivazioni eccetto che in V2-V3 dove il soprasslivellamento ST dovrà essere ≥ 1.5 mm nelle donne, ≥ 2 mm nei maschi ≥ 40 anni, ≥ 2.5 mm nei maschi < 40 anni (in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra o di blocco di branca sinistro)
- Sottoslivellamento del tratto ST in V1-V3 con onda T positiva confermato dal soprasslivellamento del tratto ST ≥ 0.5 mm in V7-V9
- Sottoslivellamento ST ≥ 1 mm in 6 o più derivazioni associato a soprasslivellamento ST in aVR e/o V1.

La diagnosi ECG può essere difficile in casi particolari come ad esempio in presenza di blocco di branca sinistra o di blocco di branca destra. In tali casi quando vi è un alto sospetto clinico di ischemia miocardica acuta una strategia riperfusiva emergente con coronarografia ed eventuale angioplastica coronarica è suggerita.

Indicazioni alla terapia riperfusiva emergente

Secondo le Linee Guida ESC 2017 sulla gestione dello STEMI (1) la terapia riperfusiva emergente è raccomandata in tutti i pazienti con sintomi di ischemia miocardica entro 12 ore dall'esordio e soprasslivellamento ST persistente (Classe I, Livello di evidenza A). La strategia riperfusiva con angioplastica primaria è raccomandata rispetto alla fibrinolisi se eseguibile entro 120 min. dalla diagnosi di STEMI (Classe I, Livello di evidenza A). Qualora l'angioplastica primaria non sia eseguibile entro questo tempo la terapia fibrinolitica è raccomandata entro 12 ore dall'inizio dei sintomi in pazienti senza controindicazioni alla stessa (Classe I, Livello di evidenza A). In tal caso la trombolisi dovrebbe essere effettuata entro 10 minuti dalla diagnosi di STEMI ed il paziente trasferito appena possibile al centro di riferimento per la PTCA primaria. L'angioplastica di salvataggio è indicata in caso di insuccesso della fibrinolisi (riduzione del soprasslivellamento di ST inferiore a 50% entro 60-90 minuti dal bolo di fibrinolitico) o in presenza di instabilità emodinamica, instabilità elettrica, peggioramento dell'ischemia miocardica o infine dolore toracico persistente. La strategia riperfusiva con coronarografia ed eventuale angioplastica primaria è inoltre raccomandata oltre le 12 ore dall'inizio dei sintomi in pazienti con persistenza di sintomi suggestivi di ischemia miocardica, instabilità emodinamica o aritmie minacciose anche se con un livello di evidenza più basso (Classe I, Livello di evidenza C) (1).

Secondo le suddette linee guida europee sullo STEMI la strategia riperfusiva con coronarografia ed eventuale angioplastica primaria dovrebbe essere considerata in pazienti che si presentano tra le 12 e le 48 h

dall'esordio dei sintomi (Classe IIa, Livello di evidenza C) mentre l'angioplastica di routine dell'arteria coronarica responsabile dell'infarto oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi se il paziente è asintomatico non è raccomandata (Classe III, Livello di evidenza A) (1).

In assenza di soprasslivellamento persistente del tratto ST la strategia ripercussiva con coronarografia immediata (entro le 2 ore) ed eventuale angioplastica primaria è raccomandata (Classe I, Livello di evidenza C) in pazienti con sintomi sospetti per ischemia miocardica e almeno uno dei seguenti criteri (SCA-NSTE a rischio molto alto) (2):

- instabilità emodinamica o shock cardiogeno
- dolore toracico ricorrente/refrattario nonostante la terapia medica
- aritmie a rischio di vita
- complicanze meccaniche dell'IMA
- Insufficienza cardiaca acuta chiaramente correlata alla SCA-NSTE
- Sottoslivellamento del tratto ST >1 mm in 6 derivazioni associato a soprasslivellamento di ST in AVR e/o V1.

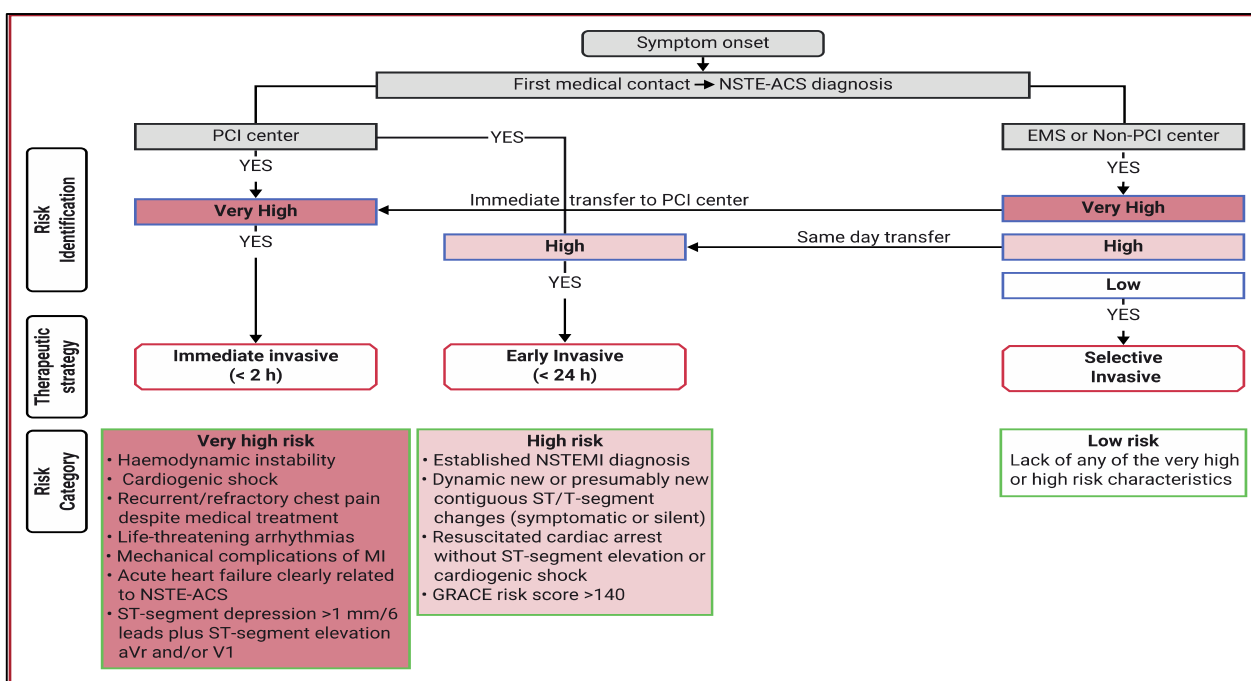


Figura tratta da Collet et al. LG ESC NSTEMI - Agosto 2020

Percorsi pre- ed intra-ospedalieri del paziente con STEMI e SCA-NSTE a rischio molto alto

Prima Fase: Accesso alla Rete

Il paziente con i criteri di inclusione accede alla rete regionale con tre modalità:

- richiesta di soccorso alla Centrale Operativa SUEM 118
- accesso con mezzi propri al Pronto Soccorso (PS) o ai Punti di Primo Intervento (PPI)
- durante una degenza ospedaliera

Al fine di ridurre il ritardo nella gestione del paziente con IMA in presenza di sintomi suggestivi è

raccomandata la richiesta di soccorso diretta alla Centrale Operativa 118 e le modalità di accesso alla rete con mezzi propri andrebbero scoraggiate. La richiesta di soccorso territoriale per un dolore toracico di sospetta origine cardiaca deve essere classificata come codice Giallo o Rosso a seconda dell'interessamento o meno delle funzioni vitali come previsto da sistema regionale di Dispatch.

Tutte le strutture ospedaliere devono essere dotate di un protocollo per l'identificazione e gestione del paziente con IMA già presente nella struttura da sottoporre a strategia con angioplastica primaria.

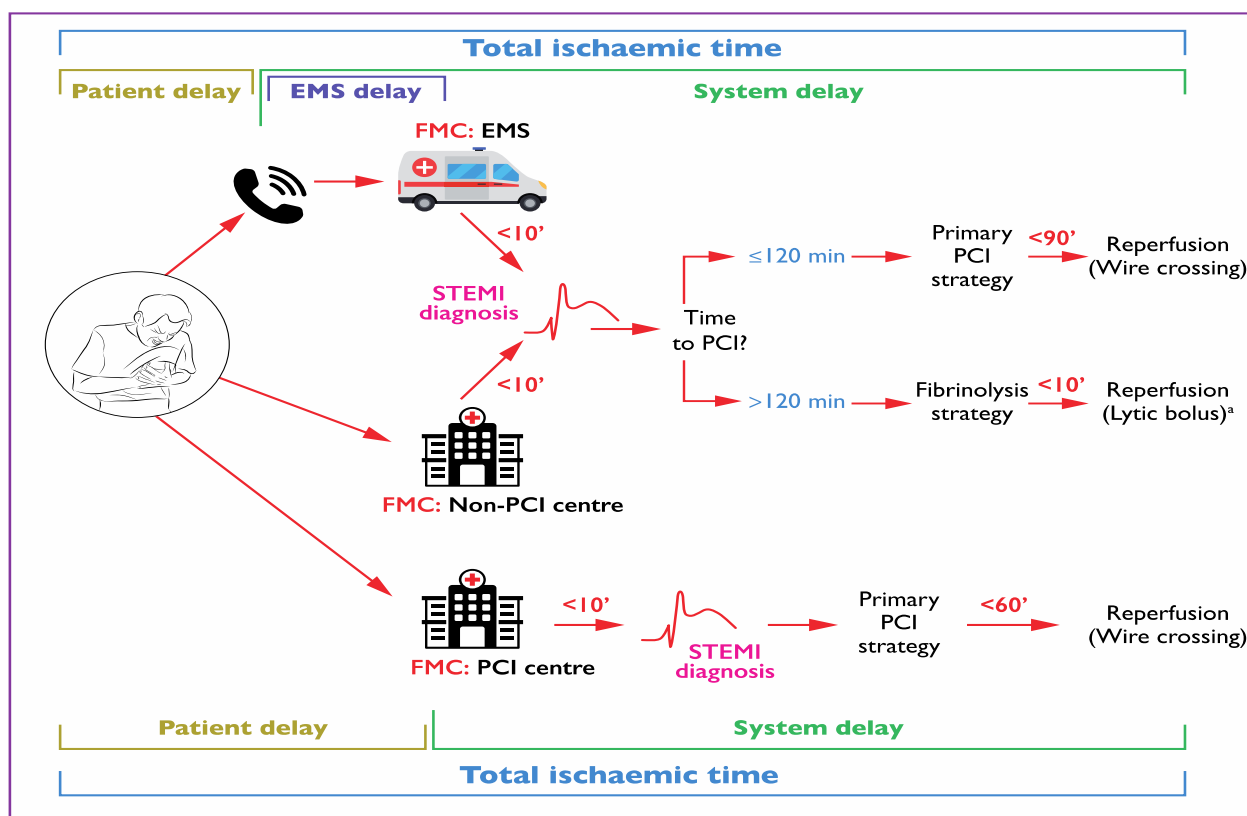


Figura tratta dalle linee guida Europee ESC STEMI 2017

Seconda Fase: Registrazione ECG e diagnosi

Al fine di ridurre il ritardo nel trattamento l'ECG standard a 12 derivazioni di un paziente con dolore toracico dovrebbe essere registrato entro 10 minuti dal primo contatto medico e l'interpretazione eseguita immediatamente dal cardiologo dell'UTIC di competenza territoriale che pone la diagnosi e dà indicazione a strategia ripercusiva con angioplastica primaria.

In relazione a dove avviene la registrazione dell'ECG, il cardiologo deputato della diagnosi è:

- il Cardiologo che riceve l'ECG tramite sistema telematico qualora l'ECG sia registrato sul territorio da parte del personale del SUEM e trasmesso alle centraline riceventi di competenza per territorio ed alla Centrale Operativa 118. Il Cardiologo pone la diagnosi e dà indicazione all'angioplastica primaria. Qualora l'ECG non sia trasmissibile per limiti tecnici l'interpretazione sarà deputata al personale del SUEM adeguatamente formato che contatterà il centro di riferimento per l'angioplastica primaria.
- il Cardiologo di guardia della medesima struttura ospedaliera, qualora l'ECG sia eseguito in PS o eseguito in un altro reparto ospedaliero, pone la diagnosi e dà indicazione all'angioplastica primaria

Terza Fase: Terapia ripercussiva

I pazienti trasferiti al centro di riferimento per l'angioplastica primaria devono evitare di sostare in PS o transitare in UTIC ma essere trasferiti direttamente in emodinamica con l'obiettivo di ridurre i tempi alla ripercussione.

Considerato che allo stato attuale alla rete integrata interospedaliera afferiscono pazienti provenienti dal territorio o da ospedali con e senza emodinamica sono prevedibili i seguenti scenari:

Scenario A: paziente sul territorio

Il SUEM provvede di norma al trasporto del paziente presso la sala del centro H24 di primo riferimento, qualora la sala sia disponibile.

La sala di emodinamica viene attivata dal Medico di guardia della Cardiologia dopo che ha posto egli stesso la diagnosi o dopo che tale diagnosi è stata posta da un cardiologo di uno dei centri non H24 di competenza, dopo essere stato informato dal SUEM.

Nel caso in cui la sala di Emodinamica del centro H24 di primo riferimento non sia disponibile, il SUEM provvede al trasferimento del paziente presso il centro di secondo riferimento, previ accordi con quest'ultimo.

Scenario B: paziente presso PS/reparto di un Ospedale con Emodinamica

Il Cardiologo che pone la diagnosi attiva la sala di Emodinamica del proprio ospedale e concorda con il medico curante del paziente la terapia medica iniziale e l'adeguato monitoraggio clinico fino all'arrivo in Emodinamica. Qualora quest'ultima non sia disponibile entro tempi utili, il SUEM provvederà a trasferire il paziente presso il centro H24 di riferimento/centro di afferenza alternativo, previ accordi con il medesimo.

Scenario C: paziente presso PS/reparto di un Ospedale senza Emodinamica

Il Cardiologo che pone la diagnosi avvisa il SUEM per organizzare il trasporto del paziente presso il centro H24 di riferimento. Il medico di guardia della Cardiologia del centro H24, allertato dal SUEM, provvede ad attivare la sala di Emodinamica, con le stesse modalità di cui allo scenario A.

Scenario D: Paziente sottoposto a Terapia Fibrinolitica

Qualora, per ragioni particolari di difficoltà a garantire la terapia ripercussiva meccanica nei tempi previsti dalle linee guida (entro i 120 minuti dalla diagnosi di STEMI), viene eseguita la terapia fibrinolitica, l'infusione in bolo di quest'ultima va eseguita entro 10 minuti dalla diagnosi di STEMI ed il paziente viene immediatamente dopo trasferito presso il Centro H24 di riferimento per eventuale angioplastica di salvataggio attivando il Centro di riferimento secondo lo scenario A/C.

Va sottolineato che in Veneto la distribuzione capillare dei centri con Emodinamica ha consentito di garantire alla quasi totalità dei pazienti una immediata risposta in caso di STEMI ed il trattamento con angioplastica primaria; pertanto, il ricorso alla terapia fibrinolitica è sporadico e tale scenario è da considerarsi residuale.

Quarta Fase: ricovero del paziente in UTIC

Dopo la rivascolarizzazione il paziente va ricoverato in UTIC/Rianimazione in grado di eseguire monitoraggio elettrocardiografico e clinico continuo e con capacità di fornire cure specifiche in caso di complicanze.

In tutti gli STEMI il monitoraggio ECG per le complicanze aritmiche è raccomandato almeno nelle prime 24 ore (classe I C). In caso di ripercussione efficace e decorso clinico non complicato il monitoraggio elettrocardiografico deve essere proseguito per ulteriori 24-48 anche in Reparto di Cardiologia (Classe I C). Un monitoraggio più prolungato deve essere considerato nei pazienti a rischio intermedio e alto di aritmie (pazienti con uno o più dei seguenti criteri: instabilità emodinamica, aritmie maggiori, frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%, mancata ripercussione, persistenza di lesioni coronariche critiche addizionali, complicanze correlate alla procedura di rivascolarizzazione).

**Criteria per il trasferimento del paziente presso l'Ospedale Spoke dal centro Hub dopo PTCA primaria**

Come già indicato nella Delibera 4550 del 28/12/2007, i pazienti sottoposti a PTCA devono essere ritrasferiti preferibilmente entro 24 ore dall'angioplastica primaria nell'UTIC del centro competente per il territorio di residenza, se clinicamente stabili. Comunque superata la fase critica i pazienti devono essere sistematicamente trasferiti il prima possibile nel centro competente per territorio di residenza.

Modalità di trasporto per il trasferimento del paziente presso l'Ospedale Spoke dal centro Hub dopo PTCA primaria

Si ribadisce la necessità che tutti i centri Hub abbiano la disponibilità di una ambulanza con infermieri a bordo al fine di agevolare il trasferimento del paziente verso il centro spoke, qualora le condizioni emodinamiche lo consentano. Nella finestra temporale in cui il paziente necessita di monitoraggio elettrocardiografico continuo, i trasferimenti devono essere eseguiti da personale addestrato e con equipaggiamento necessario per la gestione dell'arresto cardiaco e delle aritmie a rischio di vita.

Si ribadisce inoltre la necessità che le Aziende ULSS/Ospedaliere agevolino il trasferimento dei pazienti trasferibili dai centri Hub ai centri Spoke al fine di garantire la disponibilità di posti letto per PTCA primaria nei centri Hub.

Qualora presso il centro che ha eseguito la procedura non ci fosse disponibilità di posti letto, il medico curante dovrà contattare la Centrale Operativa 118 per concordare il trasferimento protetto in un UTIC in cui ve ne sia disponibilità.



Trattamento antitrombotico nello STEMI/SCA-NSTE a rischio molto alto

Per antagonizzare l'attivazione trombotica spontanea e quella indotta dai materiali utilizzati nelle procedure di angioplastica coronarica e, di conseguenza, coadiuvare le strategie di rivascularizzazione, facilitare la riperfusione e ridurre le recidive a breve e a lungo termine, sono disponibili molteplici trattamenti a base di farmaci antiaggreganti ed anticoagulanti. I pazienti in procinto di sottoposti ad angioplastica primaria dovrebbero essere trattati con duplice antiaggregazione piastrinica e con un anticoagulante per via parenterale.

L'acido acetilsalicilico (ASA) rappresenta il primo farmaco antiaggregante generalmente somministrato appena possibile per via orale (in formulazione senza rivestimento gastroprotettivo per evitarne un rallentato assorbimento e conseguentemente un'azione più tardiva) al dosaggio di 150-300 mg oppure per via endovenosa. Il dosaggio ottimale della somministrazione di ASA ev non è ben definito. Tuttavia, uno studio randomizzato ha mostrato che una singola somministrazione di ASA ev al dosaggio di 250 o 500 mg ev, confrontata con la somministrazione orale di 300 mg, era associata ad una più rapida e completa inibizione dell'aggregazione piastrinica Trombossano A2-dipendente a 5 min dalla somministrazione senza aumentare il rischio di complicanze emorragiche (3).

Gli inibitori del recettore P2Y12 da preferire sono il prasugrel ed il ticagrelor in quanto rispetto al clopidogrel hanno una maggiore rapidità di azione, una maggior potenza e si sono dimostrati superiori per quanto riguarda i risultati clinici (1).

Il prasugrel va somministrato con una dose di carico di 60 mg seguito da una dose di mantenimento di 10 mg 1 volta al giorno, mentre il ticagrelor va somministrato con una dose di carico di 180 mg seguito da una dose di mantenimento di 90 mg per due volte al giorno.

Il prasugrel è controindicato in pazienti con precedente stroke/TIA ed il suo utilizzo generalmente non è raccomandato in pazienti con età maggiore o uguale a 75 anni o in pazienti con peso corporeo < 60Kg in quanto non associato ad un beneficio clinico netto in questi soggetti. Sia il prasugrel che il ticagrelor non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con un precedente stroke emorragico o in pazienti con patologia epatica moderata-severa.

Il cangrelor è un potente inibitore reversibile del recettore P2Y12 somministrato per via endovenosa e caratterizzato, rispetto al prasugrel, ticagrelor o clopidogrel, da un rapido inizio e fine della sua azione. Infatti, l'inibizione delle piastrine comincia entro 2 minuti dall'inizio della somministrazione del farmaco mantenendosi costante per la durata dell'infusione e ritorna alla normalità entro 1 ora dal termine della stessa. Tale farmaco è stato testato contro il clopidogrel o il placebo in trial clinici randomizzati ed ha dimostrato di ridurre le complicanze ischemiche periprocedurali al costo di un aumentato rischio emorragico (4). Limiti all'utilizzo di tale farmaco nei pazienti con STEMI sono rappresentati dal fatto che la popolazione in cui è stato studiato è rappresentata da pazienti candidati ad angioplastica per angina instabile o sindrome coronarica acuta e solo il 18% dei pazienti arruolati presentava uno STEMI. Inoltre tale farmaco non è stato confrontato con potenti inibitori orali del recettore P2Y12 quali prasugrel e ticagrelor.

Nella pratica clinica sono state adottate varie strategie terapeutiche riguardanti soprattutto il timing dell'inizio del trattamento con l'inibitore del recettore P2Y12: il più presto possibile o nel momento in cui vengono prese le scelte terapeutiche (terapia medica, angioplastica percutanea, by-pass aorto-coronarico). Le evidenze relative al timing della somministrazione dell'inibitore del recettore P2Y12 sono limitate e gli studi disponibili non hanno dimostrato complessivamente un chiaro vantaggio del pretrattamento con inibitori del recettore P2Y12 (inteso come somministrazione prima della angiografia coronarica quando l'anatomia coronarica non è nota) (5-9).

Le linee guida ESC 2017 sul trattamento dei pazienti con STEMI (1) rilevano la mancanza di chiare evidenze relative al beneficio clinico del pretrattamento con inibitori del recettore P2Y12 in tali pazienti candidati a strategia riperfusiva precoce con eventuale PTCA primaria. Tali linee guida non si esprimono chiaramente sul timing della somministrazione dell'inibitore orale del recettore P2Y12 e danno l'indicazione di iniziare la



somministrazione di tali farmaci comunque prima della angioplastica. Esse suggeriscono che la somministrazione precoce può essere preferibile per raggiungere più presto l'efficacia in particolare quando c'è un ritardo nel trattamento con angioplastica primaria. Aggiungono, inoltre, che nei casi in cui la diagnosi di STEMI non è chiara un ritardo nella somministrazione dell'inibitore del recettore P2Y12 successivamente allo studio angiografico che definisca l'anatomia coronarica dovrebbe essere considerato.

Le linee guida ESC 2020 sul trattamento dei pazienti con SCA-NSTE (2) sulla base dei dati di letteratura disponibili non raccomandano il pretrattamento routinario con inibitori del recettore P2Y12 nei pazienti candidati a studio angiografico precoce.

L'uso routinario di eparina non frazionata è raccomandato sia nelle Linee guida Europee sulla gestione del paziente con STEMI (Classe I, Livello di evidenza C) che in quello sulla gestione del paziente con SCA-NSTE (Classe I, Livello di evidenza A) in tutti i pazienti al momento della diagnosi (1,2). L'utilizzo della terapia anticoagulante è raccomandato inoltre durante la PTCA primaria in tutti i pazienti in aggiunta alla terapia antiaggregante. In pazienti con trombocitopenia eparina-indotta, durante l'angioplastica primaria è raccomandato l'uso della Bivalirudina (Classe I, Livello di evidenza C) (1).

Protocollo di gestione della Terapia Antitrombotica

Sulla base dei dati della letteratura e delle linee guida correnti (1,2) il gruppo di lavoro ritiene di proporre il seguente timing e protocollo di gestione per il trattamento antitrombotico nel paziente che necessita di riperfusione precoce:

ASPIRINA: una dose di carico di ASA (300 mg per os o 250 mg ev) deve essere somministrata appena possibile a tutti i pazienti che necessitano di angioplastica primaria in assenza di controindicazioni (Classe I, livello di evidenza B);

EPARINA NON FRAZIONATA: Il gruppo di lavoro consiglia la somministrazione in bolo ev 70 -100 UI/kg di Eparina non Frazionata, massimo 5000 U;

INIBITORE DEL RECETTORE P2Y12:

Nel paziente con STEMI la somministrazione di una dose di carico di prasugrel (60 mg), ticagrelor (180 mg), oppure clopidogrel (600 mg) solo se i primi sono controindicati o non disponibili, è raccomandata prima o al più tardi al momento dell'angioplastica primaria (Classe I, Livello di evidenza A) (1). Considerata l'assenza di un timing definito prima della procedura e l'esistenza di protocolli diversi nelle varie realtà regionali il gruppo di lavoro ritiene di demandare il timing preciso della somministrazione a protocolli concordati a livello locale.

Nei pazienti con SCA-NSTE a rischio molto alto il pretrattamento routinario con inibitori del recettore P2Y12 non è raccomandato prima di conoscere l'anatomia coronarica (Classe III) (2).

Il cangrelor ev può essere considerato nei pazienti non pretrattati con l'inibitore del recettore P2Y12 per via orale al momento dell'angioplastica o in coloro che non sono in grado di assorbire l'agente per via orale. (Classe IIb, livello di evidenza A).



Bibliografia

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2020) 00, 1-79. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
3. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, Erbel R, Munzel T, Zahn R, Roitenberg A, Breitenstein S, Pap AF, Trenk D. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost* 2017; 117: 625–63
4. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KV et al for CHAMPION PHOENIX investigators. Effect of platelet inhibition with Cangrelor during PCI on ischemic events. *N Eng J Med* 2013; 368: 1303-1313.
5. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al.; ATLANTIC Investigators. Pre- hospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016-27.
6. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999-1010.
7. Wallentin L, Becker R C , Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.
8. Koul S., Smith J.G., Goteberg M. et al No benefit of ticagrelor pretreatment compared with treatment during percutaneous coronary intervention in patients with ST- segment- elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11:1-10.
9. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381: 1524-1534.