

Reperfuziona terapija akutnog infarkta miokarda

Slobodan Obradović, Branko Gligić, Vjekoslav Orozović

Vojnomedicinska akademija, Klinika za urgentnu internu medicinu, Beograd

K l j u č n e r e č i : infarkt miokarda; miokardna reperfuzija; fibrinolitici; perkutana translumenska koronarna angioplastika; stentovi.

K e w w o r d s : myocardial infarction; myocardial reperfusion; fibrinolytic agents; transluminal percutaneous coronary angioplasty; stents.

Uvod

Tokom poslednjih 10-tak godina zahvaljujući velikim randomizovanim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama postignut je značajan napredak u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Rana reperfuzija miokarda je osnovni cilj terapije. Fibrinolitička, antiagregaciona i antikoagulantna terapija čine osnovu medikamentnog lečenja akutnih koronarnih sindroma. Sve ove tri vrste lekova deluju sinergistički sa ciljem ranog otvaranja trombozom okludirane koronarne arterije i sprečavanja njene ponovne tromboze. Međutim, primarna perkutana, transluminalna, koronarna angioplastika (ili, kako se u literaturi odomaćio anglosaksonski izraz, *percutaneous transluminal coronary angioplasty* - PTCA) bez ili sa implantacijom stenta, uz primenu glikoproteinskih inhibitora trombocita, prema najnovijim velikim studijama danas predstavlja najbolji vid lečenja bolesnika sa akutnom koronarnom trombozom. S obzirom na veliki broj novina u lečenju akutnog infarkta miokarda odlučili smo se da u ovom radu prikazemo najnovije stavove u ovoj veoma važnoj oblasti kardiologije.

Terapija kod akutnog infarkta miokarda se može grubo podeliti na takozvanu reperfuzionu i kardioprotektivnu terapiju. Ovaj rad je posvećen reperfuzionoј terapiji, tj. onim terapijskim merama i postupcima koji omogućavaju rano otvaranje infarktne arterije i uspostavljanje protoka arterijske krvi kroz miokard.

Antiagregacioni lekovi

Antiagregaciona terapija u užem smislu nije reperfuziona terapija, ali značajno doprinosi efikasnosti ostalih reperfuzionih modaliteta lečenja.

Kod svakog bolesnika koji nema aktivno krvarenje i nema alergijsku dijatezu primenjuje se 300 mg aspirina (acetilsalicilna kiselina) koji se sažvače odmah nakon prijema (1). Aspirin je inhibitor ciklooksigenaze, tj. sinteze tromboksana, koji je u uslovima arterijske tromboze jedan od najznačajnijih trombocitnih agonista. Blokadom njegove sinteze aspirin deluje antiagregaciono (2). Aspirin, takođe, vrši i acetilaciju fibrina i čini ga podložnijim fibrinolizi. Pomenuta dva mehanizma delovanja su verovatno najznačajnija u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Primenjena doza se vrlo brzo apsorbuje još iz bukalne sluznice i za manje od sat vremena trajno blokira ciklooksigenazu trombocita. Optimalna brzina dejstva kod oralne primene, efikasnost aspirina i njegova niska cena su osnovna prednost ovog leka u odnosu na druge antiagregacione lekove za peronalnu primenu. Međutim, aktivacija trombocita putem tromboksana je samo jedan od mnoštva puteva kojima se oni mogu aktivirati. Kao posledica toga aspirin je relativno slab antiagregacioni lek.

Prva velika studija koja je definitivno učvrstila primenu aspirina u lečenju akutnog infarkta miokarda je ISIS-2 studija sa 17 187 bolesnika (3). Sam aspirin tokom 5 nedelja primene smanjio je mortalitet bolesnika za 20%, streptoki-

naza za 23%, a kombinacija aspirina sa streptokinazom za čak 38% (3). Aspirin je bio veoma efikasan i u smanjenju incidence rekurentnog infarkta miokarda, kao i cerebralnih ishemijskih (smanjenje za 50%)(3). Kontinuirana primena aspirina je u sledeće 4 godine prevenirala još dodatnih 40 smrtnih slučajeva na hiljadu bolesnika (4).

Kako aspirin deluje kod bolesnika koji primaju fibrinolitiku terapiju? U velikoj meta-analizi (4) koja je obuhvatila 32 studije i oko 5 000 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, koji su primali fibrinolitiku terapiju, aspirin je značajno smanjio reokluziju (11% naspram 25%) i incidencu rekurentne ishemijske (25% naspram 41%) kod bolesnika koji su ga primali u odnosu na one koji nisu. Ovaj efekat je postignut bez obzira na vrstu primenjenog fibrinolitika. Aspirin je veoma bitan za smanjenje povećane agregabilnosti trombocita nakon liziranja koronarnog koagulumata, jer se pri tome iz njega oslobađa velika količina trombina. Aspirin značajno prevenira i *rebound* efekat nakon prekida davanja heparina, tj. hiperkoagulabilno stanje koje je uzrok rekurentnih ishemijskih.

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa za intravensku primenu su već našli svoje mesto kao preventivna terapija tromboze tokom perkutanih transluminalnih koronarnih intervencija, naročito kod bolesnika sa visokim rizikom - nestabilna angina pectoris i akutni infarkt miokarda (5, 6).

Objavljene su i prve studije o kombinovanoj intravenskoj primeni fibrinolitika i glikoproteinskog inhibitora abciksimaba (monoklonsko antitelo na glikoprotein IIb/IIIa trombocita) – TIMI-14, GUSTO V i ASSENT-3.

U TIMI 14b studiju uključeno je 888 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Bolesnici su randomizirani u 4 grupe:

1. alteplaza po ubrzanom protokolu,
2. abciksimab 0,25 mg·kg⁻¹ *iv* u bolusu, a zatim 0,125 μg·kg⁻¹·min⁻¹ u 12-satnoj infuziji,
3. alteplaza 15 mg u bolusu, a zatim 35 mg u 1-satnoj *iv* infuziji plus abciksimab 0,25mg·kg⁻¹ u *iv* bolusu a zatim 0,125 μg·kg⁻¹·min⁻¹ u 12-satnoj infuziji,
4. streptokinaza 0,5-1,5 miliona jedinica (1 sat) plus abciksimab 0,25 mg·kg⁻¹ u bolusu a zatim 0,125 μg·kg⁻¹·min⁻¹ u 12-satnoj *iv* infuziji.

Grupe sa abciksimabom su primile manje doze heparina (30 U·kg⁻¹ u bolusu, a zatim 7 U·kg⁻¹·h⁻¹).

Najbolje rezultate je pokazao kombinovani režim sa redukovanim dozom alteplaze i abciksimabom (3), gde je postignuta potpuna prolaznost infarktne arterije (TIMI-3) u 72% nasuprot 43% (ubrzani protokol) nasuprot 34% (samo abciksimab) i nasuprot 46% (streptokinaza plus abciksimab). Procenat bolesnika sa značajnim krvarenjem je bio 7% (alteplaza plus abciksimab), 6% (alteplaza), 3% (abciksimab) i 10% (streptokinaza plus abciksimab).

U GUSTO V studiji (9) 16 588 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom je randomizovano u 2 grupe. Prva grupa (n=8 250) je primila samo reteplazu po 10 U u razmaku od 30 minuta, a druga grupa (n=8 328) je primila polovinu doze reteplaze uz punu dozu abciksimaba

(0,25 m·g·kg⁻¹ *iv* u bolusu, a zatim 0,125 μg·kg⁻¹·min⁻¹ *iv* u 12-satnoj infuziji). Nakon 30 dana u grupi bolesnika sa reteplazom umrlo je 5,9%, a u grupi reteplaza+abciksimab umrlo je 5,6% bolesnika. Razlika je bila statistički neznatna, ali su ovi nalazi ukazivali da je smanjena doza reteplaze uz abciksimab jednako efikasna kao i puna doza reteplaze kad je u pitanju redukcija mortaliteta. Međutim, kombinovana terapija se pokazala značajno efikasnijom u smanjenju reinfarkta miokarda i potrebe za urgentnom revaskularizacijom (bilo PTCA, bilo *by-pass* hirurgija) u periodu od 30 dana. Kombinovana grupa je imala nešto češća gastrointestinalna krvarenja od grupe koja je primala samo reteplazu, dok su intracerebralna krvarenja bila češća, ali samo kod osoba starijih od 75 godina. U koronarografskoj podstudiji GUSTO V (10) pokazalo se da kombinovana terapija – reteplaza+abciksimab poboljšava reperfuziju, jer je 61% bolesnika imalo maksimalni (TIMI-3) protok nakon 90 minuta u odnosu na 47% kod bolesnika koji su primali samo reteplazu.

U ASSENT-3 studiji (11) je 6 095 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda randomizovano u tri grupe. Prva grupa je primala punu dozu tenekteplaze od 0,5 mg·kg⁻¹ *iv* u bolusu, druga grupa je primila pola doze tenekteplaze uz punu dozu abciksimaba i treća grupa bolesnika je primila polovinu doze tenekteplaze uz 30 mg enoksaparina intravenski u bolusu i neposredno posle *iv* bolusa 1 mg·kg⁻¹ enoksaparina potkožno na 12 sati. Prve dve grupe su primale nefrakcionisani heparin uz klasično praćenje i doziranje prema aktiviranom parcijalnom tromboplastinskom vremenu (APTV između 50–70 sekundi). Grupa bolesnika sa abciksimabom i enoksaparinom je imala značajno smanjenje negativnog ishoda u periodu od 30 dana (smrt, reinfarkt i refraktarna ishemija) u odnosu na grupu bolesnika koji su primali samo tenekteplazu uz nefrakcionisani heparin (11,1%, 11,4% naspram 15,4%). Između grupa nije bilo razlika u incidenci intracerebralnog krvarenja (0,9% u sve tri grupe), dok su druga značajna krvarenja bila nešto češća u grupi bolesnika sa abciksimabom (4,3% naspram 3,0% grupa sa enoksaparinom i 2,2% grupa sa nefrakcionisanim heparinom).

Na osnovu navedenih studija može se zaključiti da intravenska primena glikoproteinskog inhibitora abciksimaba u kombinaciji sa aspirinom, heparinom i redukovanim dozama fibrinolitika značajno poboljšava reperfuziju, smanjuje incidencu reinfarkta, smanjuje potrebu za urgentnom revaskularizacijom miokarda uz veoma mali procenat značajnijih krvarenja.

Heparini

Nefrakcionisani heparin je smeša prirodnih glikozaminoglikana, koji su kofaktori antitrombinu iz plazme i omogućuju njegovo brzo vezivanje za alfa-trombin, Xa faktor i druge faktore koagulacije, čime se stvaraju neaktivni kompleksi između antitrombina i inhibiranih faktora koagulacije koji se brzo uklanjaju iz cirkulacije preko posebnih recep-

tora. Iako se primenjuje već više od 80 godina, pravo mesto heparina u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda još nije definisano. U meta-analizi kliničkih studija u kojima je heparin korišćen bez aspirina i fibrinolitika pokazalo se da njegova primena značajno smanjuje bolnički mortalitet (11,4% naspram 14,9%), cerebrovaskularne akcidente (1,1% naspram 2,1%) pulmonarni embolizam (2,0% naspram 3,8%) i statistički neznačajno rekurentne infarkte srca (6,7% naspram 8,2%), uz povećanje rizika od krvarenja (1,9 naspram 0,9%)(12).

Korisnost primene heparina u eri fibrinolitičke terapije je uveliko zavisila od vrste primenjenog fibrinolitika. U dve velike studije (13, 14) sa više od 60 000 bolesnika u kojima je kombinovan heparin potkožno sa aspirinom i streptokinazom, dodavanje heparina je omogućilo malo ali značajno smanjenje mortaliteta (6,8% naspram 7,3%). U GUSTO I studiji (15) heparin je primenjen *iv* 5 000 jedinica u bolusu pre streptokinaze, a zatim 1 000 U $\cdot$ h⁻¹ u kontinuiranoj infuziji najmanje 48 sati (ciljni APTV između 60–80 sekundi), dok je jedna grupa bolesnika primala 12 500 jedinica heparina potkožno na 12 sati. Nije nađena razlika u mortalitetu, niti u neželjenim efektima između bolesnika koji su primali venski i potkožno heparin. U jednoj podgrupi bolesnika iz GUSTO-I studije kojima je urađena koronarografija, pokazalo se da *iv* primena heparina u odnosu na potkožnu primenu nije poboljšala stepen reperfuzije, niti je smanjila stepen reokluzije infarktne arterije. U DUCCS 1 studiji (16) se pokazalo da *iv* heparin uz APSAC ne smanjuje mortalitet, reinfarkte, reokluziju, niti utiče na povećanje ejeckione frakcije leve komore, dok je značajno povećavao rizik od ozbiljnih krvarenja. Na osnovu pomenutih studija sadašnje preporuke za davanje heparina kod bolesnika koji se leče neselektivnim (fibrin nespecifičnim) fibrinolitikima (streptokinaza, APSAK i urokinaza) je da se heparin započinje 6 sati nakon fibrinolitičke terapije u kontinuiranoj infuziji ili potkožno (12 500 U na 12 h), a da se APTV održava između 50–70 sekundi, i to samo kod bolesnika sa visokim rizikom od tromboembolijskih komplikacija.

U studijama HART (17) i ECSG (18) sa tkivnim aktivatorom plazminogena (t-PA) pokazalo se da *iv* heparin, dat kao u GUSTO-I studiji, značajno povećava procenat reperfuzije i da je verovatno važan u prevenciji kasnije reokluzije infarktne arterije koja je zbog kratkog poluvremena eliminacije i slabog sistemskog fibrinolitičkog dejstva češća kod t-PA nego u slučaju primene streptokinaze. Na osnovu pomenutih studija opšte je prihvaćena primena nefrakcionisanog heparina zajedno sa t-PA (alteplazom), i to 60 U $\cdot$ kg⁻¹, *iv* u bolusu pre započinjanja fibrinolitičke terapije, a zatim u kontinuiranoj *iv* infuziji 1 000 U $\cdot$ h⁻¹ sa kontrolom APTV-a koji bi idealno trebalo da bude između 50–70 sekundi. Preporučena dužina kontinuirane infuzije heparina je 48 sati.

Dve studije TIMI-11B (19) i ESSENCE (20) su pokazale prednost niskomolekularnog heparina - enoksaparina u odnosu na kontinuiranu (APTV kontrolisanu) infuziju heparina u lečenju bolesnika sa nestabilnom anginom pek-

toris i non-Q infarktom miokarda. U ASSENT-3 studiji (11) enoksaparin uz tenekteplazu je poređen sa kontinuiranom infuzijom nefrakcionisanog heparina (detalji protokola su u delu o antiagregacionoj terapiji). Enoksaparin je bio efikasniji u prevenciji ponovne srčane ishemije u periodu od 30 dana praćenja (11).

Kada je u pitanju akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom, iz najmanje 3 velike studije su objavljeni rezultati u primeni enoksaparina uz fibrinolitičku terapiju, i to HART-2 (21), ASSENT-3 (11) i AMI-SK (rezultati su objavljeni za sada samo u vidu apstrakta na kongresima). U HART-2 studiji 400 bolesnika je randomizovano u dve jednake grupe, gde su u jednoj bolesnici primali enoksaparin (30 mg *iv*, a zatim 1 mg/kg potkožno na 12 sati) ili nefrakcionisani heparin prema preporukama uz ubrzani protokol sa t-PA i aspirinom. Iako nije bilo razlike u mortalitetu, pokazalo se da enoksaparin dovodi do značajno bolje prolaznosti infarktne arterije u 90 minuta (TIMI 2 ili 3 80,1% naspram 75,1%) i da značajno smanjuje incidencu reokluzije nakon 7 dana (TIMI 0 ili 1, 3,1% naspram 9,1%).

U španskoj AMI-SK studiji 496 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i ST elevacijom je randomizovano u dve grupe. Jedna grupa je primala 30 mg enoksaparina *iv* i 1 mg $\cdot$ kg⁻¹ potkožno na 12 h uz 1 500 000 U streptokinaze tokom 60 minuta u *iv* infuziji, a druga grupa je uz streptokinazu primila placebo. TIMI 3 protok nakon 7 dana (70,3% naspram 57,8%) i rana rezolucija ST segmenta, kao jedan od najboljih pokazatelja prave tkivne reperfuzije, bili su značajno češći u grupi bolesnika koji su primali enoksaparin (35,3% naspram 25,4%). Ovi rezultati su naročito značajni, jer prema zvaničnim preporukama zasnovanim na rezultatima velikih studija nefrakcionisani heparin treba davati uz streptokinazu jedino kada postoji veliki rizik od tromboembolizma, a rezultati ove studije pokazuju da bi niskomolekularni heparini mogli biti od znatno veće koristi od nefrakcionisanog heparina uz najčešće korišćeni fibrinolitik streptokinazu.

Prednost enoksaparina u odnosu na nefrakcionisani heparin je predvidljivo antikoagulantno dejstvo kod određene doze, supkutano davanje dva puta dnevno, nepotrebnost laboratorijske kontrole (anti Xa test nije neophodan) i redi neželjeni efekti (pre svega krvarenja i trombocitopenije). Na našoj klinici se, takođe, primenjuje enoksaparin po ubrzanom protokolu sa alteplazom i uz urgentne i elektivne koronarne angioplastike.

Direktni inhibitori trombina

Nefrakcionisani heparin i niskomolekulski heparini imaju brojne nedostatke, što je prikazano na tabeli 1. U direktne inhibitore trombina spadaju prirodni peptid iz medicinskih pijavica hirudin, njegove rekombinantne forme, sintetički hirudinski fragmenti (hirugen, hirulog, lepirudin), hirudin vezan za polietilenglikol (PEG-hirudin), niskomolekularni inhibitori (argatroban, efegatran) i takozvani aptameri. Osobine pojedinih trombinskih inhibitora su prikazane na tabeli 2 (22, 23).

Tabela 1

Ograničenja nefrakcionisanog i niskomolekularnog heparina

Osobine heparina	Nefrakcionisani heparin	Niskomolekularni heparini
Nepredvidljivo dejstvo	da	ne
Potreba za laboratorijskim praćenjem	da	ne
Ograničeno dejstvo na trombin koji nije vezan za ugrušak	da	manje izraženo
Brojni inhibitori u krvi	da	ne
Neophodna kofaktor AT aktivnost	da	da, ali jače deluju na Xa faktor
Krvarenja	češća	ređa
Heparinom indukovana trombocitopenija	češća	ređa

Tabela 2

Osnovne osobine trombinskih inhibitora (22, 23).

Osobine	Hirudin	Hirulog i lepirudin	Niskomolekularni trombinski inhibitori
Građa	peptid	peptid (veoma slični hirudinu)	mali sintetički molekul
Način dejstva	blokada i mesta vezivanja trombina i katalitičkog mesta	blokada i mesta vezivanja trombina i katalitičkog mesta	blokada katalitičkog mesta
Brzina dejstva	sporija	sporija	brza
Reverzibilnost inhibicije	ireverzibilna blokada	ireverzibilna blokada	reverzibilna blokada
Dejstvo na trombin vezan za ugrušak	manja	manja	veća

U dve velike studije TIMI-9B (24) i GUSTO-IIb (25) hirudin nije bio bolji od heparina uz t-PA kada je u pitanju smanjenje mortaliteta i reinfarkta (tabela 3). Međutim, u GUSTO-IIb studiji hirudin je doprineo pozitivnom dejstvu streptokinaze. Pretpostavlja se da je uzrok različitim rezultatima u ove dve studije kasnija primena hirudina u TIMI-9B studiji u odnosu na GUSTO-IIb studiju. U primenjenim dozama (tabela 3) nije bilo značajnijih razlika u pojavi značajnih krvarenja između heparina i hirudina. Rekombinantni derivati hirudina, hirulog (bivalirudin) i lepirudin su u velikim studijama HERO-2 (26) i HIT-4 (27) pokazali da najverovatnije smanjuju rekurentne ishemijske događaje, ali za sada nisu smanjili i mortalitet. Sličan rezultat u MINT studiji (28) je dobijen i sa argatrobanom (tabela 3).

Intravenski fibrinolitici

Na osnovu nekoliko pionirskih radova (29–31) i pomenutih saznanja o patofiziologiji akutnog infarkta miokarda 80-tih godina započinje era fibrinolitike terapije u lečenju ove teške i česte bolesti. S obzirom na to da je intravenska primena fibrinolitika približno jednako efikasna sa intrakoronarnom primenom, a pri tome je i mnogo jednostavnija (32, 33), ovaj vid terapije akutnog infarkta miokarda je naj-

dostupniji najvećem broju bolesnika. Tokom 80-tih i 90-tih godina je završen veliki broj kliničkih studija sa više desetina hiljada bolesnika, koje su postepeno davale odgovore na važna pitanja, kao što su: koji je najbolji izbor fibrinolitika? koje su komplikacije terapije i kako ih lečiti? koja je najadekvatnija adjuvantna terapija? Verovatno nijedan oblik lečenja u medicini nije prošao tako rigoroznu naučnu i kliničku kontrolu kao fibrinolitika terapija. Biće navedene samo neke osnovne studije.

Dva najviše korišćena fibrinolitika su streptokinaza i tkivni aktivator plazminogena (t-PA). Tri velike studije sa više od 100 000 bolesnika su ispitivale koji od ova dva fibrinolitika je bolji. U GISSI-2 (34) i ISIS-3 studiji (35) nije nađena razlika u preživljavanju između bolesnika koji su primili streptokinazu i t-PA. Međutim, za razliku od ove dve studije u GUSTO-I studiji (36) je postignuto značajno bolje preživljavanje u grupi sa t-PA (relativna razlika je 14%, što je iznosilo 10 spašenih života više na 1 000 bolesnika u korist t-PA). U GUSTO-I studiji je korišćen ubrzani, 90-minutni protokol primene t-PA (koji je značajno efikasniji) u odnosu na 3-časovni protokol u studijama GISSI-2 i ISIS-3, a i uporedo sa t-PA su bolesnici primali intravenski heparin, što nije bio slučaj sa drugim dvema studijama. Još jedan

Tabela 3

Studije o primeni inhibitora trombina kod akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom

Inhibitor trombina	Naziv studije i dizajn	Broj bolesnika	Glavni rezultati
Hirudin	TIMI-9B hirudin 0,1 mg·□□kg ⁻¹ u iv bolusu + 0,1 mg·□□kg ⁻¹ na sat, iv nasuprot heparin (APTV 55-85 s) uz t-PA ili streptokinazu	3 002	Nije bilo značajne razlike u negativnim ishodima (smrt, reinfarkt i srčana slabost u toku 30 dana) 12,9% naspram 11,9%. Procenat značajnih krvarenja je bio sličan (4,6% naspram 5,3%) dok su cerebralna krvarenja bila ređa kod bolesnika koji su primali hirudin
	GUSTO-IIb* hirudin 0,1 mg·□□kg ⁻¹ u iv bolusu + 0,1 mg·□□kg ⁻¹ na sat iv nasuprot heparin (APTV 55-85 s) uz t-PA ili streptokinazu	2 274	Hirudin je značajno smanjio negativne ishode u 30 dana kod bolesnika koji su primili streptokinazu (8,6% naspram 14,4%) dok nije doprineo boljem efektu t-PA
Hirulog (bivalirudin)	HERO-2 hirolug 0,25 mg·□□kg ⁻¹ u iv bolusu + 0,5 mg·□□kg ⁻¹ na sat u 12 sat inf. + 0,25 mg·□□kg ⁻¹ na sat, 36 sati, nasuprot heparinu uz streptokinazu	17 073	Hirolug nije smanjio mortalitet ali je bio značajno manji (za 23%) procenat reinfarkta u toku 30 dana
Lepirudin	HIT-4 lepirudin 0,2 mg·□□kg ⁻¹ + 0,5 mg·□□kg ⁻¹ sc na 12 sati nasuprot heparinu. 12 500 U na 12 sati sc uz streptokinazu	1 208	TIMI-3 protok i normalizacija ST segmenta u 90. minutu su bili značajno češći kod bolesnika koji su primili lepirudin, ali među ostalim ishodima nije bilo razlike (mortalitet, reinfarkt, moždana ishemija i krvarenje i potreba za revaskularizacijom) u toku 30 dana
Argatroban	MINT argatroban 100 mg·kg ⁻¹ u iv bolusu + 1 ili 3 mg·□□kg ⁻¹ ·□min ⁻¹ u inf, nasuprot heparinu uz t-PA po ubrzanom protokolu	125	TIMI-3 protok nakon 180 minuta je bio signifikantno češći u grupi bolesnika koji su primali veću dozu argatrobana (57,1%: 20%). Mortalitet, reinfarkt, srčana slabost i potreba za revaskularizacijom su bile niže u grupi bolesnika sa argatrobanom u odnosu na heparin (25,5% : 32%)

* U TIMI9B studiji bolesnici su značajno kasnije primili hirudin u odnosu na bolesnike u GUSTO-IIb studiji, što se pretpostavlja da je uzrok različitih rezultata između ove dve studije.

značajan kvalitet GUSTO-I studije je da u njoj nije postojala gornja starosna granica i da njeni rezultati ukazuju da i bolesnici do 85 godina imaju koristi od reperfuzione terapije primenom t-PA, a da za još starije bolesnike treba primeniti streptokinazu i supkutani heparin.

U GUSTO angiografskoj studiji pokazalo se da se kompletna reperfuzija infarktne arterije nakon 90 minuta postiže kod 54% bolesnika koji su lek primali po ubrzanom protokolu sa t-PA (15 mg iv u bolusu, 50 mg u 30-minutnoj iv infuziji i 35 mg u 60-minutnoj iv infuziji), dok je kompletna reperfuzija postignuta kod svega 30% bolesnika koji su primali streptokinazu u dozi od 1 500 000 U prema standardizovanom 1-časovnom protokolu (37).

Ubrzani protokol sa t-PA se pokazao efikasnijim i od APSAC-a (38).

Reteplaza (r-PA) je fibrinolitik dobijen rekombinantom tehnologijom koji ima znatno duže poluvreme eliminacije od t-PA i može se primeniti u iv bolusima. Reteplaza se pokazala efikasnijom u postizanju rane reperfuzije u odnosu na ubrzani protokol sa t-PA (90-minutna kompletna prohodnost infarktne arterije je bila 59,9% sa r-PA nasuprot 45,2% sa t-PA)(39). Međutim, visoka cena ovog leka i njegova jednaka efikasnost u prevenciji mortaliteta i morbiditeta sa t-PA po ubrzanom protokolu na velikom broju bolesnika ne daju za pravo da se reteplaza nađe ispred t-PA. Dve velike studije INJECT (40) i GUSTO-III (41) nisu po-

kazale prednost reteplaze u odnosu na streptokinazu, niti u odnosu na t-PA kada je u pitanju mortalitet nakon 5 nedelja. Kombinacija fibrinolitika za sada se nije pokazala efikasnijom od pojedinačnih protokola i samo je donela veći rizik od ozbiljnih krvarenja.

U poslednjih nekoliko godina je molekulskim rekombinantnim tehnikama sintetisano nekoliko novih fibrinolitika. Cilj stvaranja novih fibrinolitika je brža i efikasnija fibrinoliza, manji stepen reokluzije, bolji protok kroz mikrocirkulaciju, manje neželjenih dejstava (tu se, pre svega, misli na smanjenje krvarenja i alergijskih reakcija) i jednostavnija primena (jednokratni *iv* bolus). Osnovne osobine novih fibrinolitika, studije u kojima su primenjivani, kao i njihovi najvažniji rezultati (42–46) prikazani su u tabeli 4.

za značajna krvarenja, a da se kod oko 0,4% bolesnika može očekivati intracerebralno krvarenje. Zaključeno je da su i najvažniji prediktori za ovu tešku komplikaciju starost bolesnika >65 godina, mala telesna masa <70 kilograma, hipertenzija na prijemu i primena t-PA u odnosu na streptokinazu.

U čuvenoj angiografskoj GUSTO-I studiji (36) je pokazano da je uspostavljanje kompletnog protoka kroz infarktnu arteriju - TIMI 3 (klasifikacija protoka kroz infarktnu arteriju, gde su još TIMI-0 bez protoka, TIMI-1 protok se nazire i TIMI-2 postoji protok, ali je sporiji u odnosu na normalne delove koronarnog stabla) nakon 90 min značajan prediktor za 30-dnevnu smrtnost i funkciju leve komore.

Iz svega navedenog proizašle su i najnovije preporuke za lečenje akutnog infarkta miokarda u kojima se tzv. ubr-

Tabela 4

Karakteristike novih fibrinolitika (58)

	TNK-t-PA	Lanoteplaza	Stafilokinaza	Saruplaza	Vampirski -PA
Imunogenost	ne	?	da	ne	da
Aktivacija plazminogena	direktna	direktna	indirektna	direktna	direktna
Fibrin specifičnost	+++	+	++++	+	++++
Rezistentnost na PAI-1	da	?	?	?	?
Poluživot u plazmi	20 min	37 min	6 min	9 min	2,8 h
Doza	0,5-0,55 mg·□□kg ⁻¹ u <i>iv</i> bolusu	120U□□kg ⁻¹ u <i>iv</i> bolusu	15+15 mg u bolusu na 30 min. ili 30 mg u inf. 30 min	20 mg u <i>iv</i> bolusu +60 mg u inf. 60 min	–

U nekoliko studija se tražio odgovor na pitanje koji je to najoptimalniji protokol za primenu t-PA. Tako se u RA-AMI studiji (47) i u COBALT studiji (48) pokazalo da je tzv. ubrzani (90-minutni) protokol efikasniji i bezbedniji od 3-časovnog protokola i od protokola sa dvostrukom bolus primenom ovog leka.

Velike studije su pokazale da *iv* fibrinolička terapija spasava 65 života na 1 000 bolesnika ukoliko se primeni u prvom satu, a 37 i 26 na 1 000 ukoliko se primeni u 2. i 3. satu od početka simptoma akutnog infarkta miokarda. Fibrinolička terapija je naročito efikasna kod visokorizičnih bolesnika: onih sa blokom grane, sa prednjim infarkt, starosti između 65–74 godine, sa dijabetesom, sa srčanom frekvencom na prijemu preko 100 u min itd. Sistemska fibrinolička terapija je manje efikasna kod bolesnika sa kardiogenim šokom i prethodnim aortokoronarnim venskim premošćavanjem, pa se pri lečenju ovih bolesnika daje prednost primarnoj perkutanoj angioplastici. Od neželjenih efekata fibrinoličke terapije najvažnije je da ona nosi rizik

zani protokol sa t-PA stavlja kao prvi izbor za intravensku fibrinoličku terapiju kod akutnog infarkta miokarda.

Jedna od mogućih prednosti fibrinoličke terapije u odnosu na primarnu PTCA je i mogućnost njene efikasne primene na terenu, čime se značajno može skratiti vreme od početka tegoba do primene reperfuzione terapije, naročito u ruralnim krajevima. U tri veće objavljene studije – EMIP (49), GREAT (50) i MITI (51) vreme od početka bolova do primene fibrinoličke terapije je skraćeno za 33-130 minuta i kreće se značajno ka smanjenju smrtnosti u periodu praćenja.

U poslednje vreme je objavljeno i nekoliko studija sa ohrabrujućim rezultatima, koje ponovo uvode na velika vrata kombinovanu primarnu PTCA i fibrinoličku terapiju. Primenjuju se redukovane doze t-PA (50 mg u *iv* bolusu pre PTCA) PACT studija (52) ili reteplaze (5+5 mg u bolusu *iv* uz abiciksimab) PTCA-GUSTO IV - pilot studija (53) neposredno na prijemu bolesnika, nakon čega se primenjuje PTCA. Ove studije su pokazale da je ovakav pristup lečenju

bezbedan i efikasan, ali su potrebna dalja ispitivanja da bi se našao najoptimalniji oblik lečenja za sve kategorije bolesnika.

je procenjena primena kombinovane fibrinolitičke terapije i PTCA, jer je pokazano da većina bolesnika i nakon potpunog otvaranja infarktne arterije ima značajnu rezidualnu

Tabela 5

Randomizovane kliničke studije u kojima je procenjena efikasnost i bezbednost primene novih fibrinolitika (58–61)

Fibrinolitik	Naziv studije i dizajn	Broj bolesnika	Glavni rezultati
TNK-t-PA	TIMI-10B (TNK-t-PA nasuprot t-PA)	886	TIMI-3 nakon 60 min bolji kod TNK-t-PA (55% nasuprot 48%)
	ASSENT-2 (TNK-t-PA nasuprot t-PA)	17 000	Mortalitet nakon 30 dana isti (6,2% nasuprot 6,15%) TNK-t-PA je bila značajno efikasnija kod bolesnika koji su lečeni unutar 4–6 h od početka simptoma, isti procenat intrakranijalnih hemoragija, ostala krvarenja značajno ređa u TNK-t-PA grupi
Lanoteplaza (n-PA)	TIME-II n-PA nasuprot t-PA	15 078	Mortalitet 6,8% nasuprot 6,6%; intracerebralna hemoragija značajno veći u n-PA grupi
Stafilokinaza	STAR 10 ili 20 mg stafilokinaze u 30-min inf. Nasuprot t-PA	100	TIMI-3 u 90 min veći kod stafilokinaze 74% naspram 62%
	Dupli bolus studija (15 mg u 2 bolusa <i>iv</i> na 30 min.	102	TIMI-3 68% stafilokinaza nasuprot 57% tPA
Saruplaza	COMPASS (saruplaza, 20 mg u bolusu i 60 mg u <i>iv</i> inf. nasuprot streptokinaze)	3 089	Sauplaza trend ka manjem mortalitetu 5,7% nasuprot 6,7%; veći procenat intracerebrane hemoragije sa saurplazom
	SESAM (saruplaza nasuprot t-PA, 3h)	473	TIMI-2/3 komparabilni u obe grupe
Vampirski PA	limitirani podaci na ljudima		TIMI-3 se izgleda postiže u veoma velikom procentu bolesnika >90%

Primarna perkutana transluminalna angioplastika sa ili bez stenta

Kada se govori o savremenoj reperfuzionoj terapiji, nezaobilazno mesto ima i primarna perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA). Hartzler i kolege iz Kanzasa su 1983. godine (54) prvi objavili svoje rezultate lečenja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda pomoću PTCA. Nakon toga sledi nekoliko kliničkih studija u kojima

stenozu. Ove studije TAMI-1 (55), ECGS (56) i TIMI-IIA (57) imale su razočaravajuće rezultate. Naime, kombinovana terapija je imala veći mortalitet nego sama intravenska fibrinolitička terapija (u sve tri studije je korišćena alteplaza). Sledi veliki broj randomizovanih kliničkih studija koje porede primarnu angioplastiku sa intravenskom fibrinolitičkom terapijom (58). Meta-analizom 10 randomizovanih studija Weaver i saradnici su pokazali da PTCA smanjuje mortalitet i nefatalni infarkt za 7,4% u odnosu na streptoki-

nazu, 4,8% u odnosu na 3-časovni protokol sa alteplazom i za 3,3% u odnosu na ubrzani protokol sa alteplazom (59). Većina PTCA studija objavljuje postizanje TIMI-3 maksimalnog protoka infarktna arterije kod oko 90% bolesnika, što je značajno više od rezultata dobijenih sa intravenskim fibrinolitičkim protokolima odakle i proističe rana korist ovog vida terapije. U najvećoj i najznačajnijoj randomizovanoj studiji GUSTO-IIb koja je poredila ubrzani protokol sa alteplazom i primarnu PTCA - mehanička reperfuzija je za 33% imala manje slučajeva infarkta, smrti i značajnih cerebrovaskularnih incidenata u periodu od 30 dana (60). Međutim, nakon praćenja od 6 meseci korist od PTCA je gotovo potpuno izostala. Uzrok ovome su veoma česte restenoze nakon primarne PTCA, koje dostižu 45% u prva 4 meseca nakon intervencije (61). Analizom nekoliko američkih registara (u kojima su se poredili rezultati primarne intravenske fibrinolitičke terapije sa PTCA u kliničkoj praksi, a ne u toku dizajniranih randomizovanih studija) pokazano je da gotovo nema razlike u rezultatima ova dva vida lečenja (58). Pretpostavlja se da je duže vreme koje protekne do balon - dilatacije i nedovoljno iskustvo lekara koji intervenišu razlog velike razlike u rezultatima randomizovanih studija i rezultatima na terenu (58).

U novije vreme se pojavljuju i kliničke studije sa primenom stentova i inhibitora glikoproteina uz PTCA u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Tako je do sada najveća objavljena randomizovana studija (62) u kojoj su se poredili efekti PTCA sa implantacijom stenta nasuprot samo angioplastici pokazala donekle razočaravajuće rezultate, gde je 30-dnevna smrtnost bila nesignifikantno veća (3,5% nasuprot 1,8%) u grupi bolesnika kojima je implantiran stent u odnosu na bolesnike kojima je urađena samo balon-dilatacija. Međutim, u ovoj studiji nisu primenjivani inhibitori glikoproteina trombocita, a poznato je da je jedan od najvećih problema u slučaju implantacije stenta pojačana aktivacija trombocita (63). Kombinovana primena PTCA i abciksimaba unutar 12 sati od početka simptoma akutnog infarkta miokarda (RAPPORT studija)(64) pokazala je da abciksimab za 48% smanjuje neželjene događaje (smrt, reinfarkt, urgentno aortokoronarno premošćavanje i postinfarktnu anginu) u odnosu na grupu sa PTCA bez glikoproteinskog inhibitora unutar 30 dana. Najnovije studije CADILLAC (65) i ADMIRAL (66) su pokazale izvanredne rezultate primene PTCA sa implantacijom stenta u kombinaciji sa abciksimabom kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda uz do sada najmanji procenat smrtnosti od svih oblika lečenja (manji od 4% za 6 meseci).

Jedna od najnovijih kliničkih studija je pokazala da je kombinovana primarna PTCA sa implantacijom stenta uz abciksimab znatno efikasnija u smanjenju veličine infarkta (14,3% naspram 19,4% levog ventrikula - određeno scintigrafijom miokarda tehnecijumom 99 sestamibi) i u sprečavanju značajnih komplikacija (smrt, reinfarkt i cerebrovaskularni akcident su bili 8,5% naspram 23,2%) od klasičnog tzv. ubrzanog fibrinolitičkog protokola sa t-PA (67).

Vrlo interesantna francuska studija CAPTIM je pokušala da odgovori na pitanje da li je bolja prehospitalna, na terenu primenjena, fibrinolitička terapija ili primarna PTCA sa ili bez stenta. Autori nisu našli značajnu razliku između ova dva modaliteta lečenja (mortalitet, reinfarkt i moždani udar su registrovani kod 8,4% bolesnika koji su primili t-PA po ubrzanom protokolu u odnosu na 6,2% sa primarnom angioplastikom)(podaci su još neobjavljeni, sem na internetu).

Kod bolesnika kod kojih se ne može uraditi primarna ili spasavajuća angioplastika, a koji su životno ugroženi, može se pokušati urgentno aortokoronarno hirurško premošćavanje ali sa velikim rizikom (68).

Reperfuziona strategija kod akutnog infarkta miokarda

Pred kardiolozima koji se bave lečenjem bolesnika sa akutnim infarktom miokarda danas stoji veliki broj mogućnosti. Rana stratifikacija bolesnika prema riziku za ishod određivaće koji će se modalitet lečenja primeniti. Kod bolesnika sa visokim rizikom: hemodinamski nestabilni bolesnici, bolesnici u kardiogenom šoku, oni sa velikim infarktima prednjeg zida, sa reinfarktima, sa aortokoronarnim graftovima, dijabetesom, sa infarktom desne komore su kandidati za primarnu angioplastiku, sa ili bez stenta, uz glikoproteinske inhibitore trombocita, pre svega abciksimab. U tu grupu bolesnika spadaju i bolesnici koji su došli 6–12 sati od početka bola i bolesnici koji imaju apsolutne kontraindikacije za primenu fibrinolitičke terapije. Kada god je moguće, treba fibrinolitičke primeniti na terenu, pogotovo ako je neophodan duži transport bolesnika do koronarne jedinice. Naročito treba imati u vidu procenu bolesnika neposredno nakon reperfuzione terapije. Prvo, moguće je da fibrinolitička terapija i, ređe, primarna angioplastika nisu uspeali da postignu adekvatan protok na nivou infarktna arterije (TIMI 0,1 i 0,1). Drugo, oko 30% bolesnika kod kojih je postignut adekvatan angiografski procenjen TIMI-3 protok, bilo mehanički, bilo fibrinolizom, nema dobar protok na nivou mikrocirkulacije (takozvani *no-reflow* fenomen) zbog reperfuzionog oštećenja, periferne embolizacije tromba sa epikardne arterije ili zbog lokalne, mikrovaskularne tromboze, spazma i otoka tkiva (69). Neinvazivna procena tkivne reperfuzije je u tim slučajevima veoma bitna. Rani prestanak bola, brza rezolucija ST segmenta za više od 50 do 70% nakon 90 minuta od početka davanja fibrinolitičke terapije, brz porast kardijalnih troponina, CK-MB mase i mioglobina (3–4 puta - odnos 0 uzorak nasuprot nalazu u 60. ili 90. minutu)(70, 71) i kontrastna ehokardiografija (72) su metode koje se mogu primeniti za ranu procenu reperfuzije i usmeriti dalje lečenje bolesnika. Bolesnici koji su primali fibrinolitičku terapiju, a kod kojih su negativni neinvazivni pokazatelji reperfuzije, kandidati su za urgentnu koronarografiju i spasavajuću angioplastiku (73). Kod bolesnika sa ade-

kvatnim TIMI-3 protokolom, a negativnim neinvazivnim znacima reperfuzije treba primeniti neki od oblika lečenja *no-reflow* fenomena (tabela 6)(69).

opremljenosti će u mnogim regionima diktirati optimalni vid terapije, kao i posebnu organizaciju kardiološke službe na nivou zemlje, sa brzom procenom rizika i eventualnim

Tabela 6

Lečenje izostanka reperfuzije na nivou mikrocirkulacije (*no reflow* fenomena) (68)

Metoda	Doziranje
Nitrati, intakoronarno	1 mg izosorbid dinitrata *20–100 µg gliceril trinitrata
Abciximab, intrakoronarno	*10–20 mg
Abciximab, intravenski	0,25 mg·kg ⁻¹ u bolusu + 10 mg na 12 h
Verapamil, intrakoronarno	0,25–2,5 mg
Papaverin, intrakoronarno	10–20 mg
Nikorandil, intrakoronarno	2 mg
Na-nitroprusid, intrakoronarno	50–200 mg
Adenozin intrakoronarno, brzi bolus	do 50 mg
Fibrinolitik, intrakoronarno	*20–50 mg alteplaze (u dva do tri 1-minutna bolusa)
Mehaničke metode	
Intraaortna balon–kontrapulzacija kod hemodinamske nestabilnosti	
Primarni stenting	
Sprečavanje distalne embolizacije i aspiracija tromba	

*Pozitivna iskustva Klinike za urgentnu internu medicinu, VMA, Beograd

Visoki zahtevi savremene terapije kod akutnog infarkta miokarda u smislu kadrovske, tehničke i medikamentne

transportom do ustanova koje mogu da obave odgovarajuće reperfuzione procedure.

L I T E R A T U R A

- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890–911.
- Folts JD, Schafer AI, Loscalzo J, Willerson JT, Muller JE. A perspective on the potential problems with aspirin as an antithrombotic agent: a comparison of studies in an animal model with clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(2): 295–303.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921): 81–106.
- Rouks S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(3): 671–7.
- Obradović S, Gligić B, Đorđević D, Jovićić A, Romanović R, Ratković N, et al. Inhibitori trombocitnog glikoproteina IIb/IIIa u kardiologiji. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58: 65–72.
- Obradović S, Gligić B, Nikolić G, Draganić M, Romanović R, Dinčić D, et al. Klinička studija o primeni monoklonskog antitela protiv IIb/IIIa glikoproteina trombocita - abciximaba kod bolesnika sa perkutanom intrakoronarnom intervencijom. *Vojnosanit pregl* 2001; 58(5): 497–503.
- Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99(21): 2720–32.
- Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination

- reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905–14.
10. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2788–94.
 11. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoksaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–13.
 12. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996; 313(7058): 652–9.
 13. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1990; 336: 65–71.
 14. A randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41, 299 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-3. [Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.] *Lancet* 1992; 339: 753–70.
 15. Granger CB, Becker R, Tracy RP, Califf RM, Topol EJ, Pieper KS, et al. Thrombin generation, inhibition and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-I Trial. GUSTO-I hemostasis Substudy group. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(3): 497–505.
 16. O'Connor CM, Meese R, Carney R, Smith J, Conn E, Burks J, et al. A randomized trial of intravenous heparin in conjunction with anistreplase anisoylated plasminogen streptokinase activator complex in acute myocardial infarction: the Duke University Clinical Cardiology Study (DUCCS 1). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 11–8.
 17. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433–7.
 18. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betiu A, Burgersdijk C, et al. Effects of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992; 67: 122–8.
 19. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoksaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100(15) 1593–601.
 20. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Famell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoksaparin in non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–52.
 21. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, et al. Randomized comparison of enoksaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648–52.
 22. Eschenfelder V. Pharmacologic considerations in the development of hirudin and its derivatives for cardiovascular indications. In: Pifarre R, editor. New anticoagulants for the cardiovascular patient. 1 st ed. Philadelphia: Hanley&Belfus, Inc 1997. p. 161–74.
 23. Schwarz RP. The preclinical and clinical pharmacology of Novastan (Argatroban). In: Pifarre R, editor. New anticoagulants for the cardiovascular patient. 1 st ed. Philadelphia: Hanley&Belfus, Inc 1997. p. 231–49.
 24. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and thrombin inhibition in Myocardial infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation*. 1996; 94: :911–21.
 25. Metz BK, White HD, Granger CB, Simes J, Armstrong PW, Hirsh J et al. Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: results from GUSTO IIB trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7): 1493–8.
 26. Thrombin – specific anticoagulation on with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO - 2 randomized trial. *Lancet* 2001; 358: :1855–63.
 27. Neuhaus K-L, Molhoek GP, Zeymer U, Tebbe U, Wegscheider K, Schöder R, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) for the improvement of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction: results of the HIT-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4): 966–73.
 28. Ik-Kyung J, Brown DFM, Giugliano RP, Anderson HV, Losordo D, Nicolau JC, et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute

- myocardial infarction: myocardial infarction with Novastan and TPA (MINT) study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7): 1879–85.
29. Fletcher AP, Alkjaersing N, Smyrniotis FE, Shery S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958; 71: 287–96.
30. Boucek RJ, Murphy WP Jr. Segmental perfusion of the coronary arteries with fibrinolysis in man following a myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1960; 6: 525–33.
31. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI. [Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarction]. *Ter Arkh* 1976; 48: 8–19.
32. Rogers WJ, Mantle JA, Hood WP Jr, Boxley WA, Whitlow PJ, Reeves RC, et al. Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 68: 1051–61.
33. Anderson JL, Marsall HW, Askins JC, Lutz JR, Sorensen SG, Menlove RL, et al. A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1984; 70: 606–618.
34. In-hospital mortality and clinical course of 20, 891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group *Lancet* 1990; 336: 71–5.
35. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753–70.
36. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–82.
37. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I Trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA Occluded coronary arteries trial. *Circulation*. 1996; 94: 1826–33.
38. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–22.
39. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, Vogt A, Roth M, Riess M, et al. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front-loaded administration of alteplase: results of the rt-PA-APSAC patency study (TAPS). *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(5): 885–91.
40. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337(16): 1118–23.
41. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995; 346(8971): 329–36.
42. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgen AA, Schweiger MJ, Sequeira RR, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of TIMI-10B trial. *Circulation* 1998; 98: 2805–14.
43. Van de Werf FJ. The ideal fibrinolytic: can drug design improve clinical results? *Eur Heart J* 1999; 20: 1452–8.
44. Vanderschueren S, Barrios L, Kerdsinchai P, Van den Hemel P, Hermans L, Vrdix M, et al. A randomized trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery patency in acute myocardial infarction. The STAR trial Group. *Circulation* 1995; 92: 2044–9.
45. Vanderschueren S, Collen D, Van de Werf F. A pilot study on bolus administration of recombinant staphylokinase for coronary artery thrombolysis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 541–4.
46. Tebbe U, Michels R, Adgey J. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 487–93.
47. Carney RJ, Murphy GA, Brandt TR, Daley PJ, Pickering E, White HJ, et al. Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction. RAAMI Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(1): 17–23.
48. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337(16): 1124–30.
49. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction project group (EMIP). *N Engl J Med* 1993; 329: 383–9.
50. Rawles J on behalf of the GREAT group. Halving of mortality at one year by domiciliary thrombolysis in Grampian Region Early Anistreplase Trial (GRAT). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(1): 1–5.
51. Brouwer MA, Martin JS, Maynard C, Wirkus M, Litwin PE, Verheugt FW, et al. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Randomized trial). MITI project investigators. *Am J Cardiol* 1996; 78: 497–502.

52. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5): 1489–96.
53. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 1954–62.
54. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, Mc Callister BD, Gura GM Jr, et al. Percutaneous transluminal angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106: 965–73.
55. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581–8.
56. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, De Bono DP, Col J, Donaherty FC, et al. Thrombolysis with Tissue Plasminogen Angioplasty in acute myocardial infarction: no additional benefits from immediate percutaneous cevonari angioplasty. *Lancet* 1988; 1: 197–203.
57. Comparison of invasive and conversative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II Trial. The TIMI Study Group: *N Engl J Med* 1989; 320: 618–28.
58. Topol EJ. Catheter-based reperfusion for acute myocardial infarction. In: Topol EJ, editor. *Tekstbook of interventional cardiology*. 3 rd ed. Philadelphia: WB Sanders Company; 1999; 265–79.
59. Weaver WD, Simer RJ, Betriu A, Brines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093–8.
60. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621–8.
61. Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Nasapa H, et al. Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 980–4.
62. Stone G, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St goar FG, et al. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent trial. *Circulation* 1999; 99(12): 1548–54.
63. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, Iwasaki Y, Yaguchi I, Morooka S. Comparison of activation platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1057–62.
64. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734–41.
65. CADILLAC study. Controlled Abciximab and device Investigation to lower late angioplasty complications. The 71st Scientific Sessions of the American Heart Association, Atlanta, November 1999.
66. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villan P et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344(25): 1895–903.
67. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 385–91.
68. Pirwitz MJ, Hillis LD. Emergency coronary artery by pass surgery for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 385–91.
69. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanism and therapies. *Eur Hear J* 2001; 22(9): 729–39.
70. de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, Tanasijevic M, et al. Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 353–8.
71. Corbalan R, Larrain G, Nazzari C, Castro PF, Acevedo M, Dominguez JM, et al. Association of noninvasive markers of coronary artery reperfusion to assess microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2001; 88: 342–6.
72. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the no reflow phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223–8.
73. Goldman LE, Eisenberg MJ. Identification and management of patients with failed thrombolysis after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000; 132: 556–65.

Rad je primljen: 6. XI 2001. god.