



Uticaj dvojne antiagregacione terapije na prolaznost infarktne arterije nakon akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom

Influence of the double antiplatelet therapy on patency of the infarct related artery after acute myocardial infarction with ST-segment elevation

Danijela Đorđević Radojković*, Zoran Perišić*, Miloje Tomašević*, Milan Pavlović*, Svetlana Apostolović*, Ružica Janković*, Miodrag Damjanović*, Sonja Šalinger Martinović*, Nenad Božinović*, Dušan Milenković†

Klinički centar, *Klinika za kardiologiju, †Zavod za hitnu medicinsku pomoć, Niš

Apstrakt

Uvod/cilj. Kako se još uvek većina bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) leči farmakološki, a farmakološka reperfuzija nije uvek uspešna, istražuju se mogućnosti za popravljavanje uspeha terapije dodatkom novih antiagregacionih lekova. Cilj ovog rada bio je da se ispita da li dodatak klopidogetrela, kao drugog antiagregacionog leka, popravljajući uspeh reperfuzije tj. prolaznost infarktne arterije nakon STEMI. **Metode.** Prospektivnim ispitivanjem bilo je obuhvaćeno 65 bolesnika, starosti 29–72 godine, koji su bili primljeni zbog prvog STEMI, unutar šest sati od početka bola u grudima. Svi su bili lečeni fibrinolitičkom terapijom (streptokinaza ili tkivni plazminogen aktivator – tPA), aspirinom i niskomolekulskim heparinom (enoksaparin). Grupa od 50 bolesnika dobila je i klopidogetrel u dozi uvođenja od 300–600 mg i dozi održavanja od 75 mg dnevno. Između 5. i 10. dana hospitalizacije, rađena je koronarna angiografija, kojom je procenjena prolaznost infarktne arterije. Infarktne arterije smatrane su prolaznim ukoliko je postignut protok stepena 2 ili 3 posle trombolize u infarktu miokarda (TIMI), a okludiranom ako je TIMI protok 0 ili 1. **Rezultati.** U grupi bolesnika koji su dobili dvojni antiagregacionu terapiju (aspirin i klopidogetrel), infarktne arterije bile su okludirane kod tri bolesnika (6%), dok je u grupi bez klopidogetrela bila okludirana kod četiri bolesnika (26,7%) ($p < 0,05$). U prvoj grupi, zapažena je manja učestalost postinfarktne angine (6% : 13,3%) i ređa potreba za spašavajućom perkutanom koronarnom intervencijom (4% : 13,3%), ali nije postignuta statistička značajnost. **Zaključak.** Dodatak drugog antiagregacionog leka, klopidogetrela, standardnoj farmakološkoj reperfuziono terapiji za STEMI, značajno povećava broj bolesnika sa prolaznom infarktnom arterijom, tj. popravljajući uspeh reperfuzije.

Glavne reči:

infarkt miokarda; antiagregaciona sredstva; lečenje, kombinovano; heparin, niskomolekulski; fibrinolitički; angioplastika, translumenska.

Abstract

Background/Aim. Most patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) are still treated with pharmacological reperfusion, which is not always successful. That is the reason for searching possibilities for a better success of reperfusion with adding new antiplatelet drugs. The aim of this study was to investigate whether addition of clopidogrel as a second antiplatelet drug, improves the patency of the infarct-related artery after STEMI. **Methods.** We prospectively enrolled 65 patients, 29–72 years old, hospitalized due to the first STEMI within 6 hours after the onset of a chest pain. They were treated with a fibrinolytic agent (streptokinase or tissue plasminogen activator – tPA), aspirin, and low molecular heparin (enoxaparin). A group of 50 patients, beside this therapy, received clopidogrel. Coronary angiography was performed between 5th and 10th day of hospitalization to assess for late patency of the infarct-related artery. Infarct-related artery was considered as patent if thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade was 2 or 3, and as occluded if TIMI flow grade was 0 or 1. **Results.** In the group of patients who received double antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel), infarct-related artery was occluded in 3 cases (6%); in the group of patients without clopidogrel, infarct-related artery was occluded in 4 patients (26.7%), $p < 0.05$. There were less frequency of postinfarction angina (6% vs 13.3%), and rarer necessity for rescue percutaneous coronary intervention (4% vs. 13.3%) in the first group, but without statistical significance. **Conclusion.** Adding of clopidogrel to the standard reperfusion pharmacotherapy, as a second antiplatelet drug, increases the number of patients with patent infarct-related artery and the success of reperfusion.

Key words:

myocardial infarction; platelet aggregation inhibitors; drug therapy, combination; heparin, low-molecular-weight; fibrinolytic agents; angioplasty, balloon.

Uvod

Uzrok akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI) u najvećem broju slučajeva nagli je prekid koronarnog protoka, uzrokovan trombotskom okluzijom relativno velike i proksimalne grane koronarne cirkulacije¹. Primarni cilj lečenja akutne koronarne okluzije jeste postizanje rane, kompletne i trajne reperfuzije². Ona se može postići trombolitičkom terapijom ili primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI). Primarna PCI superiornija je, jer se prolaznost infarktne arterije, tzv. TIMI 3 protok (TIMI – thrombolysis in myocardial infarction) postiže kod oko 90% bolesnika (oko 60% sa trombolitičkom terapijom). Pored toga, otvaranje okludirane arterije trombolitičkom terapijom manje je stabilno, češća je rezidualna ishemija, veći je rizik reinfarkta i veća učestalost hemoragijskih komplikacija. Meta analiza 23 studije, koje su poredile primarnu PCI sa trombolitičkom terapijom, pokazala je smanjenje za dva smrtna ishoda, četiri reinfarkta i jedan cerebrovaskularni insult na 100 bolesnika, tokom 4–6 nedelja praćenja, ako se primeni primarna PCI³. Trombolitička terapija poželjnija je nego primarna PCI za bolesnike lečene unutar 2 h od početka simptoma⁴.

Danas se kao opcija pojavljuje i termin farmakoinvazivna terapija. Ona podrazumeva brzo započinjanje farmakološke reperfuzije, koju kasnije prati invazivno lečenje. Cilj je da se naknadnom PCI, ukoliko je potrebno, uspostavi puni protok kroz infarktne arterije i prevenira reokluzija. To može biti optimalna reperfuziona strategija za bolesnike sa STEMI u budućnosti⁵. Studija GRACIA-1 pokazala je da angiografija i intervencija, ukoliko je potrebno, 24 h nakon trombolize, smanjuje mortalitet i učestalost reinfarkta i revaskularizacije tokom godinu dana, u odnosu na konzervativnu terapiju⁶.

I pored dokazane prednosti primarne PCI, ukoliko se primeni prema preporukama⁷, trenutno se na taj način, prema GRACE registru, leči manje od 20% bolesnika sa STEMI⁸. Za sistemsko zbrinjavanje bolesnika sa STEMI ovom metodom, potrebna je vrlo rasprostranjena mreža kateterizacionih laboratorija sa iskusnim kadrom, koje su dostupne 24 h dnevno, kao i mogućnost brzog i stručnog transporta. Sa druge strane, trombolitička terapija široko je dostupna, jeftina, može se dati i prehospitalno, nije povezana ni sa kakvim odlaganjem niti pripremom. Kombinacija trombolize sa ranom PCI može da ponudi jedinstvenu mogućnost bilo za otvaranje perzistentno okludirane infarktne arterije, ili održavanje optimalne prolaznosti već otvorene arterije⁹. Bolesnici kojima je infarktne arterije otvorena trombolitičkom terapijom, imaju jednaku dugoročnu prognozu kao oni kojima je arterija otvorena spašavajućom PCI nakon neuspele trombolize¹⁰. Kasna PCI može da ograniči proces remodelovanja leve komore i tako omogući dodatnu dugoročnu korist. Jedan od potencijalnih mehanizama može biti upravo bolje preživljavanje ćelija u tom periodu, tako da je hipoteza otvorene infarktne arterije i dalje aktuelna¹.

Kako je još uvek širom sveta fibrinoliza najčešće korišćeni metod reperfuzije, istražuju se mogućnosti za poboljšanje njenog uspeha dodatkom novih antiagregacionih lekova^{8,11}.

Cilj ovog rada bio je da ispita da li dodatak klopido-grela, kao drugog antiagregacionog leka, popravlja uspeh reperfuzije, tj. prolaznost infarktne arterije nakon STEMI, da li smanjuje rezidualnu ishemiju i da li povećava rizik hemoragijskih komplikacija.

Metode

Prospektivnim ispitivanjem bilo je obuhvaćeno 65 bolesnika hospitalizovanih u Koronarnoj jedinici, između novembra 2005. i juna 2006, koji su primljeni unutar šest sati od početka bola u grudima, pod dijagnozom prvog akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom. Isključeni su bolesnici sa prethodnom revaskularizacijom miokarda i oni koji su imali kontraindikacije za primenu trombolitičke terapije. Svi su bili lečeni fibrinolitičkom terapijom (streptokinaza 1 500 000 j ili tkivni plazminogen aktivator (tPA) 100 mg), aspirinom (odmah 150 mg, ako su ga prethodno uzimali, 300 mg ukoliko nisu, potom 100–150 mg dnevno) i antikoagulantnom terapijom niskomolekulskim heparinom-enoksaparinom, koji je davan u bolusu 30 mg odmah po prijemu, a potom supkutano u dozi od 1 mg/kg telesne mase na 12 sati, do sedam dana. Jedna grupa bolesnika po slučajnom izboru, dobijala je i klopido-grel u dozi uvođenja od 300 do 600 mg zavisno od telesne mase (ispod 80 kg doza uvođenja bila je 300 mg, od 80 do 100 kg doza uvođenja bila je 450 mg, preko 100 kg – 600 mg), potom 75 mg dnevno. Bolesnici su bili detaljno obrađeni anamnestički, klinički, laboratorijski i ehokardiografski. Između petog i desetog dana hospitalizacije, rađena je koronarna angiografija, kojom je procenjena prolaznost infarktne arterije i stanje ostalih koronarnih arterija. Infarktne arterije smatrane su prolaznom ukoliko je postignut TIMI 2 ili 3 protok, a okludiranom ako je TIMI protok bio 0 ili 1. Ukoliko je bilo potrebno, u istom aktu, rađena je i PCI na „culprit“ leziji. Kod klinički nestabilnih bolesnika, sa rekurentnim anginoznim bolovima i elevacijom ST segmenta, koja se održavala ili ponavljala uprkos medikamentnoj terapiji, koronarna angiografija i spašavajuća PCI rađena je odmah.

U obradi rezultata korišćene su standardne deskriptivne statističke metode (srednja vrednost, standardna devijacija) i primenjeni odgovarajući statistički testovi u zavisnosti od tipa obeležja (Studentov *t* test, χ^2 test). Podaci su obrađeni korišćenjem kompjuterskog programa SPSS, verzija 14, a rezultati prikazani u tabelama i grafički. Značajnom je smatrana *p* vrednost manja od 0,05.

Rezultati

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 65 bolesnika sa STEMI, starosti od 29 do 72 godine, koji su primljeni unutar 6 sati od početka bola u grudima. Bilo je 49 muškaraca (75,4%) i 16 žena (24,6%), prosečne starosti 55 godina. Infarkt donjeg zida imalo je 39 bolesnika (60%), a 26 infarkt prednjeg zida (40%). Prosečno vreme trajanja bola do prijema u koronarnu jedinicu bilo je 2 sata i 19 minuta. Prosečno trajanje hospitalizacije bilo je 9,1 dan.

Grupu koja je dobila klopido-grel činilo je 50 bolesnika. Ispitivane grupe nisu se statistički značajno razlikovale

po polu, starosti (prosečna starost u grupi sa klopidogetrelom bila je 54,6 godina, u grupi bez klopidogetrela 56,5 godina), lokalizaciji infarkta, vremenu trajanja bola do prijema, adjuvantnoj terapiji (beta blokatori, ACE inhibitori, statini) (tabela 1), kao ni po tome da li su kao fibrinolitički agens

Diskusija

Naši rezultati pokazuju da dvojna antiagregaciona terapija značajno popravlja prolaznost infarktne arterije nakon STEMI kod bolesnika koji se leče farmakološki. Statistička

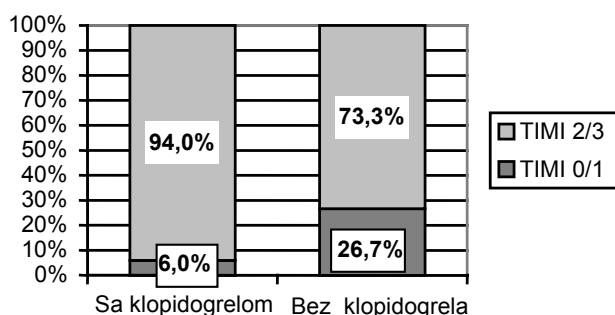
Tabela 1

Osnovne karakteristike ispitivanih grupa i vrsta adjuvantne terapije

Karakteristike ispitivanih grupa	Grupa sa klopidogetrelom (50)	Grupa bez klopidogetrela (15)
Starost (godine)	54,6	56,5
Pol		
Muškarci	39	10
Žene	11	5
Vreme od početka bola do prijema (min)	142,9	174,3
Lokalizacija infarkta		
Anteriorni	20	6
Inferiorni	30	9
Terapija beta blokatorom	23	7
Terapija ACE inhibitorom	13	5
Terapija statinom	22	6

dobili streptokinazu ili tPA. tPA dobilo je ukupno tri bolesnika, dva iz grupe sa klopidogetrelom i jedan iz grupe bez klopidogetrela.

U grupi bolesnika sa klopidogetrelom, angiografski značajno je ređe nađena okludirana infarktne arterije, kod tri bolesnika od 50 (6%), a u grupi bez klopidogetrela kod četiri bolesnika od 15 (26,7%) ($p < 0,05$) (slika 1).



Sl. 1 – Prolaznost infarktne arterije u ispitivanim grupama ($p < 0,05$)

TIMI – Tromboliza u infarktu miokarda

Spašavajuća PCI nakon neuspele trombolize, urađena je kod četiri bolesnika, dva iz grupe sa klopidogetrelom (4%) i dva iz grupe bez klopidogetrela (13,3%). Iako je vidna tendencija ređe potrebe za urgentnom perkutanom intervencijom u grupi sa klopidogetrelom, ova razlika nije dostigla statističku značajnost.

Postinfarktne anginu imalo je tri bolesnika iz grupe sa klopidogetrelom (6%) i dva iz grupe bez klopidogetrela (13,3%), što takođe ne dostiže statističku značajnost.

Zabeležene su hemoragijske komplikacije primenjene terapije kod dva bolesnika, i to u vidu malih hemoragija (hematom na mestu prethodno dobijene intramuskularne injekcije i hematurija), obe u grupi bez klopidogetrela.

značajnost postignuta je kod malog broja bolesnika, a u skladu je sa rezultatima studije CLARITY – TIMI 28, koja je pokazala da dodatak klopidogetrela uz aspirin i fibrinolitičkom popravlja prolaznost infarktne arterije i redukuje ishemijske komplikacije. Apsolutna redukcija okludirane infarktne arterije, smrti ili reinfarkta pre angiografije bila je 6,7%, što čini relativno smanjenje rizika za 36%. Najveći efekat klopidogetrela ispoljen je upravo na prolaznost infarktne arterije, a relativna redukcija okluzije infarktne arterije bila je čak 41%. Relativna redukcija pojave reinfarkta bila je 30%, ali posmatrano izolovano nije bilo značajnog efekta na ukupni mortalitet. Ova studija pokazala je još da je terapija klopidogetrelom udružena sa smanjenjem potrebe za ranom, spašavajućom angiografijom zbog kliničkih indikacija za 21%, kao i za urgentnom revaskularizacijom¹². Naše istraživanje pokazalo je takođe da je u grupi bolesnika koji su lečeni klopidogetrelom bila ređa pojava rekurentne ishemije, tj. postinfarktne angine i ređa potreba za spašavajućom PCI, iako nije dostignuta statistička značajnost.

Studija CLARITY pokazala je češće velike hemoragije u grupi sa klopidogetrelom, ali bez statističke značajnosti¹². U našoj grupi bolesnika sa klopidogetrelom nije bilo velikih krvarenja, a dva mala krvarenja desila su se upravo u grupi koja nije dobila klopidogetrel. Moguće objašnjenje je da su naši bolesnici dobijali antikoagulantnu terapiju niskomolekulskim heparinom, enoksaparinom, prema telesnoj masi, dok je u studiji CLARITY korišćen i nefrakcionisani heparin, koji se teže dozira i kontroliše. Doprinos enoksaparina prolaznosti infarktne arterije, ređoj pojavi reinfarkta i ređoj potrebi za urgentnom revaskularizacijom pokazan je u studiji ExTRACT TIMI 25. Na svakih 1 000 bolesnika lečenih enoksaparinom sprečava se 15 nefatalnih reinfarkta, sedam urgentnih revaskularizacija i šest smrtnih ishoda, uz četiri dodatne epizode velikih nefatalnih krvarenja¹¹.

Studija COMMIT pokazala je značajnu redukciju mortaliteta, reinfarkta ili cerebrovaskularnog inzulta, kao i redu-

kciju mortaliteta posmatrano izolovano, za 7%, kod bolesnika sa STEMI koji su dobijali klopido­grel 75 mg dnevno uz aspirin, bez doze uvođenja. Na 1 000 bolesnika lečenih klopido­grelom dve nedelje, bilo je manje devet smrti, reinfarkta ili cerebrovaskularnih inzulta. Između grupa nije bilo razlike u broju hemoragijskih inzulta, niti u broju velikih krvarenja, bilo fatalnih ili nefatalnih¹³.

Zašto smo se opredelili za ovakvu metodologiju rada? Reperfuziona terapija u akutnoj fazi STEMI najvažnija je komponenta lečenja, a kad se primeni na vreme utiče na kratkoročnu i dugoročnu prognozu. Dostupne su različite strategije reperfuzije: trombolitička terapija, perkutane koronarne intervencije, ili njihova kombinacija. Svi bolesnici sa STEMI unutar 12 sati od početka tegoba, treba da dobiju reperfuzionu terapiju. Primarna PCI indikovana je ukoliko može da se izvede unutar 90 min od prvog medicinskog kontakta. Više od 200 PCI godišnje i više od 75 PCI po izvođaču, minimum je koji se zahteva za centre koji će primenjivati primarnu PCI. Unutar tri sata od početka simptoma, prema vodičima, nema razlike između farmakološke trombolize i primarne PCI. Međutim, tromboliza nije kraj reperfuzione terapije. Nepostizanje reperfuzije zahteva spašavajuću PCI. Ako je reperfuzija postignuta trombolizom, još nije postignut konsenzus kada uraditi angiografiju i/ili revaskularizaciju¹⁴. Kako naša Klinika još nema mogućnosti za sistematsko zbrinjavanje bolesnika sa STEMI primarnom PCI, već se to radi sporadično, odlučili smo da bolesnici kod kojih ne postoje kontraindikacije, dobiju najbolju farmakološku reperfuzionu terapiju koja nam je trenutno na raspolaganju, a potom bezbednu odloženu koronarnu angiografiju, kojom smo procenili prolaznost okludirane arterije, ali i stanje ostalih koronarnih arterija, i u istom aktu rešavali *culprit* leziju perkutanom intervencijom i implantacijom stenta, ako je bilo moguće. Studija GRACIA-1 sugerisala je korist od sistematske angiografije i PCI, ako je potrebna, narednog dana nakon trombolize⁶. Sistematska rana angiografija i PCI odmah nakon trombolize tenekteplazom, unutar 1–3 sata, ne preporučuje se, na osnovu rezultata prevremeno prekinute studije ASSSENT-4 PCI. Ona je pokazala veći intrahospitalni mortalitet kod ovako lečenih bolesnika¹⁵. Iz tog razloga, a i zbog pokazane bezbednosti i prognostičke koristi¹⁶, mi smo se opredelili za odloženu elektivnu angiografiju.

Svi bolesnici su u akutnoj fazi dobili aspirin, fibrinolitik i enoksaparin, a grupa bolesnika i drugi antitrombocitni lek, klopido­grel. Agregacija trombocita je najznačajnija komponenta akutne koronarne tromboze, a samo delom se inhibiše aspirinom. Klopido­grel, različitim mehanizmom od aspirina, ispoljava dodatnu antitrombocitnu aktivnost, a potencijalni antiinflamacijski efekti klopido­gre­la mogu predstavljati dodatni mehanizam kojim on dovodi do klini-

čke koristi¹⁷. Može se reći da klopido­grel pokazuje efekte u akutnom infarktu prevencijom reokluzije, ili ograničavanjem mikrovaskularnih efekata trombocitne aktivacije. Dodatak klopido­gre­la aspirinu može da popravi miokardnu tkivnu perfuziju (tkivna perfuzija procenjena na osnovu stepena rezolucije ST segmenta) kod bolesnika sa STEMI koji su lečeni streptokinazom, što vodi većem spašavanju miokarda i boljoj dugoročnoj prognozi¹⁸. Doza uvođenja klopido­gre­la od 600 mg intenzivnije i brže inhibira aktivaciju trombocita u odnosu na dozu od 300 mg. Razlika postoji već četiri sata nakon primene leka, a održava se i nakon 48 sati. Uz to je bezbedna, jer u ovoj studiji nije bilo hemoragijskih komplikacija¹⁹. Iako se najbrža inhibicija funkcije trombocita postiže intravenskim davanjem inhibitora glikoproteinskih IIb/IIIa receptora, studija ISAR-REACT pokazala je da kod bolesnika koji su u grupi niskog i srednjeg rizika, 600 mg klopido­gre­la dva sata pre elektivne PCI, ima isti klinički odgovor nakon mesec dana kao kod bolesnika koji su dobili još i abci­ksimab²⁰.

Studija ISIS-2 pokazala je još 1988. godine da terapija aspirinom 162 mg dnevno u akutnom infarktu miokarda i nakon toga, redukuje jednomesečni mortalitet za 23%, a rizik nefatalnog reinfarkta i inzulta smanjuje za oko polovinu. To znači da aspirin, za mesec dana nakon infarkta prevenira 40 smrti, nefatalnih reinfarkta ili inzulta na 1 000 lečenih bolesnika²¹. Može se zaključiti da kombinacija aspirina i klopido­gre­la sprečava oko 50 velikih vaskularnih neželjenih događaja na 1 000 lečenih bolesnika za samo nekoliko nedelja nakon STEMI¹³.

Bazirano na rezultatima studije ISIS-2, COMMIT i CLARITY, ako bi se godišnje u svetu, od 10 miliona ljudi koji dožive infarkt, samo jedan milion lečio hospitalno klopido­grelom uz standardnu terapiju, to bi značilo prevenciju oko 5 000 smrti i 5 000 nefatalnih reinfarkta ili inzulta prema sadašnjoj evidenciji, bez većeg rizika od velikih krvarenja¹³. Smatra se da je uvođenje klopido­gre­la u terapiju bolesnika sa STEMI od jednake važnosti danas, kao što je nekada bilo uvođenje aspirina i streptokinaze.

Zaključak

Dodatak drugog antiagregacionog leka, klopido­gre­la, standardnoj farmakološkoj reperfuzionoj terapiji za STEMI, značajno povećava broj bolesnika sa prolaznom infarkt­nom arterijom, tj. popravља uspeh reperfuzije. Pri tome rizik od krvarenja nije povećan. Može se očekivati da se ovakav način i rezultat lečenja odrazi i na smanjenje brojnih ranih i kasnih komplikacija nakon STEMI, kao i na ukupnu prognozu ovih bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. Abbate A, Agostoni P, Biondi-Zoccai GG. ST-segment elevation acute myocardial infarction: reperfusion at any cost? *Eur Heart J* 2005; 26(18): 1813–5.
2. Giugliano RP, Braunwald E; The TIMI Study Group. Selecting the best reperfusion strategy in ST-elevation myocardial infarction: it's all a matter of time. *Circulation* 2003; 108(23): 2828–30.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9351): 13–20.
4. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after

- prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108(23): 2851–6.
5. Antman EM, Van de Werf F. Pharmacoinvasive therapy: the future of treatment for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(21): 2480–6.
 6. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9439): 1045–53.
 7. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110(5): 588–636.
 8. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359(9304): 373–7.
 9. Danchin N. Percutaneous coronary intervention following intravenous fibrinolytic therapy: should it be a must? *Eur Heart J* 2005; 26(6): 529–31.
 10. Steg PG, Francois L, Iung B, Himbert D, Aubry P, Charlier P, et al. Long-term clinical outcomes after rescue angioplasty are not different from those of successful thrombolysis for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26(18): 1831–7.
 11. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354(14): 1477–88.
 12. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1179–89.
 13. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497): 1607–21.
 14. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gütt A, Hamm C, Silber S, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(24): 2733–41.
 15. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367(9510): 569–78.
 16. McClelland AJ, Owens CG, Walsh SJ, McCarty D, Mathew T, Stevenson M, et al. Percutaneous coronary intervention and 1 year survival in patients treated with fibrinolytic therapy for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26(6): 544–8.
 17. Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93(6): 679–84.
 18. Dogan A, Ozgul M, Ozguydin M, Aslan SM, Gedikli O, Altinbas A. Effect of clopidogrel plus aspirin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy. *Am Heart J* 2005; 149(6): 1037–42.
 19. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Bannuelos C, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 2004; 25(21): 1903–10.
 20. Kastrati A, Mehilli J, Schublen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 232–8.
 21. 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(8607): 349–60.

Rad je primljen 14. IX 2006.