

## УПОРЕДНИ ЕФЕКАТ СТРЕПТОКИНАЗЕ И АЛТЕПЛАЗЕ НА ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФСКЕ И АНГИОГРАФСКЕ ЗНАКЕ РЕПЕРФУЗИЈЕ МИОКАРДА У АКУТНОМ ИНФАРКТУ МИОКАРДА С ЕЛЕВАЦИЈОМ ST СЕГМЕНТА

Милоје ТОМАШЕВИЋ, Томислав КОСТИЋ, Светлана АПОСТОЛОВИЋ, Зоран ПЕРИШИЋ, Данијела ЂОРЂЕВИЋ-РАДОЈКОВИЋ, Горан КОРАЂЕВИЋ, Соња ШАЛИНГЕР-МАРТИНОВИЋ

Клиника за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Ниш, Ниш

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Савремена фармаколошка реперфузија у акутном инфаркту миокарда с елевацијом ST сегмента подразумева примену тромболитика специфичних за фибрин у комбинацији са савременом антиромботском терапијом еноксапарином и двоструком антиромбоцитном терапијом ацетилсалицилном киселином и клопидогрелом. Допринос сваког агенса је испитиван у великим клиничким студијама, али се ипак не зна довољно о ефектима комбинованог приступа уз примену ране ангиографије и перкутане коронарне интервенције током болничког лечења уколико су потребне.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се упореде ефекти стрептокиназе и алтеплазе уз примену стандардне савремене адјувантне антиромбоцитне и антикоагулантне терапије (ацетилсалицилна киселина, клопидогрел, еноксапарин) на електрокардиографске и ангиографске знаке постигнуте реперфузије миокарда код болесника с акутним инфарктом миокарда с елевацијом ST сегмента.

**Метод рада** Проспективно истраживање је обухватило 127 болесника који су преживели први акутни инфаркт миокарда с елевацијом ST сегмента и били лечени фибринолитичким агенсом у првих шест сати од настанка бола у грудима. Испитивану групу је чинило 40 болесника на реперфузионој терапији алтеплазом, а контролну 87 болесника лечених стрептокиназом. Сви испитаници су добили исту адјувантну терапију и код свих је урађена коронарна ангиографија од трећег до десетог дана хоспитализације. Ефекти реперфузије су процењивани на основу: резолуције ST сегмента на 60, 90 и 120 минута, појаве реперфузионих аритмија на електрокардиограму, процента резидуалне стенозе на тзв. *culprit* артерији, коронарног протока *TIMI* на *culprit* артерији и појаве нових великих нежељених коронарних обољења током шестомесечног периода надгледања болесника.

**Резултати** Анализом резолуције суме елевације ST сегмента у инфарктним одводима на 60 минута од почетка примене лека добијена је статистички значајно већа резолуција ST сегмента код болесника који су примили алтеплазу ( $p < 0,05$ ). На 60 минута од почетка примене тромболитика изостанак резолуције ST сегмента ( $< 30\%$ ) је забележен код 64% болесника лечених стрептокиназом и 32% болесника лечених алтеплазом ( $p < 0,0001$ ). Реперфузионе аритмије, као знак успешне реперфузије миокарда, дијагностиковане су код 62,5% болесника који су примали алтеплазу и 57,4% болесника који су примали стрептокиназу, али разлика није била статистички значајна. Није било статистички значајне разлике ни у степену резидуалне стенозе на *culprit* артерији у упоређиваним групама испитаника. Коронарни проток *TIMI* 3 је постигнут код 75% болесника лечених алтеплазом и 38% болесника лечених стрептокиназом ( $p < 0,0001$ ). Није било статистички значајне разлике у учесталости великих нежељених коронарних догађаја током шест месеци надгледања болесника после акутног инфаркта миокарда.

**Закључак** Алтеплаза уз савремену адјувантну терапију акутног инфаркта миокарда с елевацијом ST сегмента показује раније постизање коронарне реперфузије и бољи коронарни проток у односу на стрептокиназу. Нема статистички значајне разлике у учесталости реперфузионих аритмија, степена резидуалне стенозе на *culprit* артерији и учесталости нових коронарних догађаја током шестомесечног периода надгледања болесника после акутног инфаркта миокарда.

**Кључне речи:** реперфузија миокарда; акутни инфаркт миокарда; елевација ST сегмента; фибринолиза

### УВОД

Реперфузија у акутном инфаркту миокарда с елевацијом ST сегмента се може постићи механичким путем (примарна перкутана коронарна интервенција – примарна PCI), фармаколошким (тромболиза) или комбинованим начином. Фармаколошки пут помоћу фибринолитика је мање успешан у постизању реперфузије, али је у многим земљама и даље главни облик постизања реперфузије [1]. Студија GUSTO [2] је утврдила предности (смањење смртности и можда ног удара с тежим последицама) акцелерираниг протокола примене ткивног активатора плазминогена (tPA) заједно с интравенским хепарином у односу на стандардне тромболитичке лекове. Новији тромбо-

литици нису показали предности у погледу смањења смртности болесника током 30 дана њиховог надгледања у односу на алтеплазу [3, 4]. Стрептокиназа је и даље лек избора за многе болеснике с акутним инфарктом миокарда [5].

Проблем поновне оклузије је остао Ахилова пета тромболизе. Адјувантна терапија еноксапарином уз примену стрептокиназе довела је не само до боље резолуције ST сегмента и боље ангиографске проходности коронарне артерије (а самим тим и до боље реперфузије), већ и до смањења нових нежељених клиничких догађаја, тј. мање учесталости поновних оклузија [6]. Примена клопидогрела у фибринолитичкој терапији је показала даље смањење учесталости оклудиране артерије, смрти или рекурентних инфаркта ми-

окарда код болесника с инфарктом миокарда с елевацијом *ST* сегмента без повећања учесталости великих крварења [7]. Двојна антиагрегациона терапија има важно дејство на проходност инфарктне коронарне артерије, функцију микроциркулације и превенцију тромбозе стента, као и у случају примарне *PCI* као терапије акутног инфаркта миокарда с елевацијом *ST* сегмента. Правовремена примена двојне антиагрегационе терапије – још при првом медицинском контакту са болесником – може утицати на поправљање прогнозе стања ових болесника [8]. Дејство појединих фибринолитика на постизање ране реперфузије и њено очување у терапијским протоколима који обухватају и савремену адјувантну терапију није довољно испитан.

## ЦИЉ РАДА

Примаран циљ рада је био да се упореде ефекти стрептокиназе и алтеплазе уз примену стандардне савремене адјувантне антиромбоцитне и антикоагулантне терапије (ацетилсалицилна киселина, клопидогрел, еноксапарин) на електрокардиографске и ангиографске знаке постигнуте реперфузије миокарда код болесника с акутним инфарктом миокарда с елевацијом *ST* сегмента. Одређивање учесталости великих нежељених коронарних догађаја током шестомесечног периода надгледања болесника био је секундаран циљ рада.

## МЕТОД РАДА

Проспективно истраживање је обухватило 127 болесника који су преживели први акутни инфаркт миокарда с елевацијом *ST* сегмента. Болесници су консекутивно хоспитализовани на Клиници за кардиоваскуларне болести Клиничког центра у Нишу, а лечени су фибринолитичким леком у првих шест сати од настанка бола у грудима. Из испитивања су искључени болесници с кардиогеним шоком и инсуфицијенцијом срца (класе *III* и *IV* према Килиповој класификацији), претходном реваскуларизацијом миокарда, контраиндикацијама за примену фибринолитичке терапије и болесници код којих је био потребан привремен пејсинг.

Сви испитаници су примали ацетилсалицилну киселину у дози од 300 *mg* уколико претходно нису били на терапији овим леком, односно 100 *mg* уколико су га претходно редовно узимали. Примена ацетилсалицилне киселине у дози од 100 *mg* дневно настављена је до краја периода надгледања болесника. Сви испитаници су примали клопидогрел у дози од 300 *mg* уколико је њихова телесна тежина била мања од 80 *kg*, односно 450 *mg* уколико је била већа од 80 *kg*. Током шест месеци надгледања после акутног инфаркта миокарда сви испитаници су примали 75 *mg* клопидо-

грела дневно. Антикоагулантна терапија је изведена применом еноксапарина, нискомолекуларног хепарина, у болусној дози од 30 *mg* интравенски, а потом субкутано у дози од 1 *mg/kg* телесне тежине на 12 часова до завршене коронарографије или перкутане коронарне интервенције, односно највише 24 часа после њеног извођења. Сви болесници су примили фибринолитички лек стрептокиназу у дози од 1.500.000 ИЈ интравенски у периоду 30-60 минута или алтеплазу у дози од 100 *mg* по убрзаном протоколу (у болусној дози од 15 *mg* интравенски, 50 *mg* у инфузији за 30 минута и 35 *mg* у инфузији за 60 минута). Одлуку о избору тромболитичког лека донео је лекар који је прегледао болесника, и то у складу с почетном клиничком сликом стања болесника.

Сви испитаници су подвргнути детаљном клиничком, лабораторијском, електрокардиографском и ехокардиографском прегледу. Такође, код свих је од трећег до десетог дана од инфаркта миокарда примењено испитивање коронарном ангиографијом. Код болесника са значајном стенозом на тзв. *culprit* артерији је, ако је било потребно, урађена *PCI* у истом акту. Уколико су болесници и даље осећали болове у грудима и ако је забележена елевација *ST* сегмента и после примењене тромболизе, вршена је спасавајућа *PCI*.

Ефекти реперфузије су процењивани на основу електрокардиографских и ангиографских параметара миокардне реперфузије: резолуције *ST* сегмента на 60, 90 и 120 минута, појаве реперфузионих аритмија на електрокардиограму (спора *VT*), учесталости резидуалне стенозе на *culprit* артерији, коронарног протока *TIMI* на *culprit* артерији, те нових нежељених коронарних догађаја (смрти, поновног инфаркта, хитне хируршке реваскуларизације миокарда, нестабилне ангине пекторис која захтева болничко лечење, цереброваскуларног инсульта) током шестомесечног периода надгледања болесника после акутног инфаркта миокарда с елевацијом *ST* сегмента. Резолуција *ST* сегмента је анализирана помоћу суме *ST* елевације. Сума *ST* елевације је израчунавана за антериорни инфаркт у одводима *D1*, *aVL* и *V1-V6*, односно за инфериорни инфаркт у одводима *D2*, *D3*, *aVF*, *V5* и *V6*, уз мерење депресије *ST* сегмента у одводима *V1-V4* (уколико је већа од 1 *mm* на 0,08 секунди од тачке *J*). Десни одводи нису анализирани приликом рачунања суме *ST* елевације. Од аритмија, као знак реперфузије, коришћена је појава споре *VT* на монитору или електрокардиограму. Степен резидуалне стенозе *culprit* артерије одређиван је квантитативном коронарном ангиографијом (*QCA*) на апарату *Siemens Axiom Artis*, а изражаван у проценту. Проходност инфарктне коронарне артерије је одређивана на основу протока *TIMI* (*TIMI* 0 – потпуна оклузија, *TIMI* 1 – продирање кроз опструкцију без дисталне перфузије, *TIMI* 2 – перфузија артерије с успореним протоком, *TIMI* 3 – потпуна перфузија с нормалним протоком).

После отпуста из болнице болесници су надглеђани шест месеци, током којих су код њих забележени

велики нежељени коронарни догађаји: смрт, поновни инфаркт миокарда, хитна хируршка реваскуларизација, хитна PCI, хоспитализација због нестабилне ангине пекторис и цереброваскуларни инсулт.

У обради података коришћени су следећи статистички методи:  $\chi^2$ -тест с Јејтсовом (*Yates*) корекцијом, Фишеров (*Fisher*) тест егзактне вероватноће (проверавана је разлика у заступљености појединих атрибутивних обележја између група испитаника) и Студентов *t*-тест за независне и зависне узорке (испитивана је разлика у просечним вредностима између испитаника две различите групе или исте групе пре и после деловања експерименталног фактора). Када је дистрибуција испитиваних нумеричких параметара статистички значајно одступала од нормалне, што је откривано применом Колмогоров-Смирновљевог теста (*Lilliefors Significance Correction*) и Шапиро-Вилксовог (*Shapiro-Wilk*) теста, за проверу разлика у добијеним вредностима између различитих група испитаника коришћен је Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест и Вилкоксонов (*Wilcoxon*) тест суме рангова.

## РЕЗУЛТАТИ

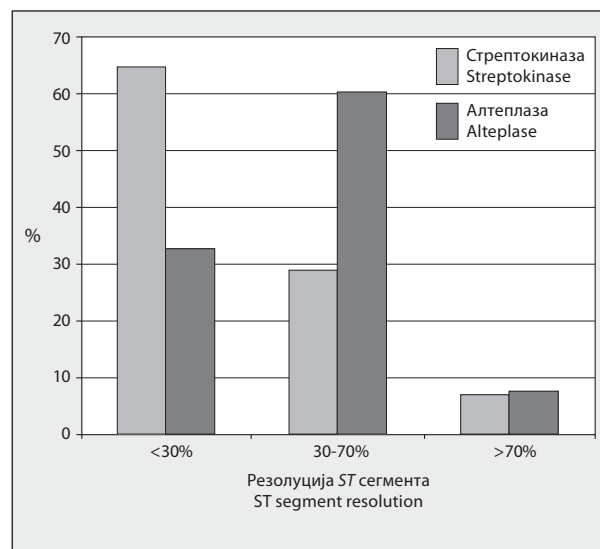
Од 127 испитаника с акутним инфарктом миокарда с елевацијом *ST* сегмента, испитивану групу је чинило 40 болесника на реперфузионој терапији алтеплазом, а контролну 87 болесника лечених стрептокиназом. Испитаници који су примили алтеплазу су у просеку били стари  $54 \pm 11$  година, а болесници који су примили стрептокиназу  $55 \pm 10$  година. Није забележена статистички значајна разлика у старости, расподели по полу и локализацији инфаркта између две посматране групе болесника (Табела 1).

Поређењем учесталости фактора ризика за настајак коронарне болести није утврђена статистички значајна разлика у учесталости дијабетеса, хиперлипидемије, пушења и гојазности у испитиваним групама болесника, али су хипертензија и наследни фактори били статистички значајно чешћи код болесника који су примили алтеплазу. Између испитиваних група болесника није било статистички значајне разлике у вредностима лабораторијских параметара (гликемије на пријему, фибриногена, *CRP*, креатинина), као ни у фреквенцији рада срца измереној при пријему. Просечна вредност систолног крвног притиска болесника који су примили алтеплазу при пријему била је  $124 \pm 25$  mm Hg, а болесника који су примили стрептокиназу  $137 \pm 26$  mm Hg.

Анализом резолуције суме елевације *ST* сегмента у инфарктним одводима на 60 минута од почетка примене лека добијена је статистички значајно већа резолуција *ST* сегмента у групи болесника који су примили алтеплазу ( $p < 0,05$ ). На 60 минута од почетка примене тромболитичког лека изостанак резолуције *ST* сегмента (<30%) је забележен код 64% болесника на стрептокинази и 32% болесника на алтепла-

**ТАБЕЛА 1.** Расподела болесника према старости, полу и врсти фибринолитичке терапије и локализација инфаркта миокарда.  
**TABLE 1.** Distribution of patients related to age, sex and fibrinolytic drug, and localization of myocardial infarction.

Параметар Parameter	Стрептокиназа Streptokinase	Алтеплаза Alteplase
Број болесника Number of patients	87	40
Старост (године) Age (years)	20-39	5 (5.7%)
	40-59	57 (65.6%)
	60-79	25 (28.7%)
	Min-max	29-77
$X \pm SD$	54.68 $\pm$ 10.20	53.60 $\pm$ 10.82
	Мушки Male	68 (78.1%)
Пол Sex	Женски Female	19 (21.9%)
	Антериорни Anterior	32 (36.8%)
Локализација инфаркта миокарда Localisation of myocardial infarction	Инферопостериорни Inferoposterior	28 (32.2%)
	Инфериорни са десном комором Inferior with right ventricle	22 (25.3%)
	Инферолатерални Inferolateral	4 (4.6%)
	Инферолатерални са десном комором Inferolateral with right ventricle	1 (1.1%)
		20 (50.0%)
		8 (20.0%)
		10 (25.0%)
		1 (2.5%)



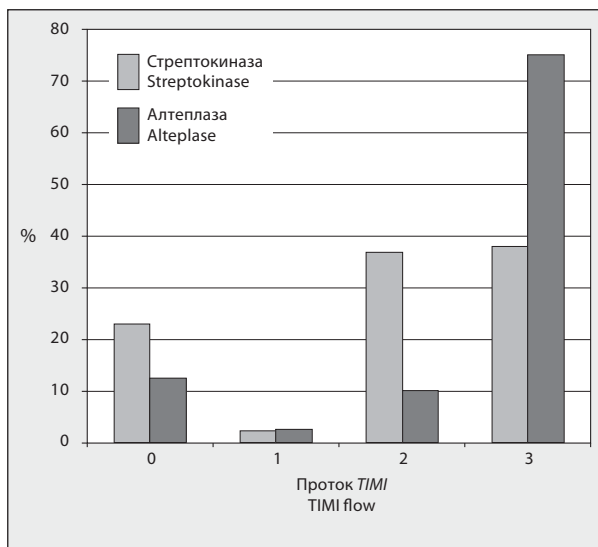
**ГРАФИКОН 1.** Резолуција *ST* сегмента 60 минута од примене фибринолитичке терапије.

**GRAPH 1.** ST segment resolution at 60 minutes after fibrinolytic therapy.

зи ( $p < 0,0001$ ) (Графикон 1). Процент резолуције суме елевације *ST* сегмента на 90 и 120 минута код болесника који су примили алтеплазу и стрептокиназу не показује статистички значајну разлику. Изостанак резолуције *ST* сегмента на 90 минута је утврђен код 18 болесника лечених стрептокиназом (20,7%), односно четири испитаника лечена алтеплазом (10%).

Реперфузионе аритмије, као знак успешне реперфузије миокарда, забележене су код 62,5% болесника на алтеплази и 57,4% болесника на стрептокинази, али разлика није била статистички значајна.

Коронарографија је код свих болесника урађена између трећег и десетог дана по пријему у болницу, просечно петог дана у групи испитаника на алтеплази и седмог дана код испитаника на стрептокинази. Није било статистички значајне разлике у погледу степена раширености коронарне болести (учесталост једносудовне, двосудовне и тросудовне коронарне болести) у посматраним групама испитаника. Такође, статистички значајна разлика није забележена ни у степену резидуалне стенозе на *culprit* артерији у упоређиваним групама болесника. У коронарном протоку *TIMI*, процењеном ангиографски, уочена је статистички значајна разлика. Проток *TIMI* 3 је постигнут код 75% болесника на алтеплази и 38% болесника на стрептокинази ( $p < 0,0001$ ) (Графикон 2).



ГРАФИКОН 2. Ангиографски налаз (проток *TIMI*) у односу на фибринолитичку терапију.

GRAPH 2. Result of angiography (TIMI flow) related to fibrinolytic therapy.

ТАБЕЛА 2. Учесталост великих нежељених догађаја после шест месеци.

TABLE 2. Incidence of main adverse events after six months.

Велики нежељени догађај / Main adverse events	Број болесника на стрептокинази / Number of patients on streptokinase	Број болесника на алтеплази / Number of patients on alteplase
Смрт / Death	1 (1.2%)	0
Поновни инфаркт / Reinfarction	1 (1.2%)	0
Хитна АЦБ / Urgent CABG	4 (4.6%)	1 (2.5%)
Нестабилна ангина пекторис / Unstable angina pectoris	10 (11.5%)	5 (12.5%)
Кардиоваскуларни инсулт / Stroke	0	0

ТАБЕЛА 3. Крварење у различите органе у односу на примењену фибринолитичку терапију.

TABLE 3. Bleeding complications related to fibrinolytic drug.

Крварење / Bleeding	Број болесника на стрептокинази / Number of patients on streptokinase	Број болесника на алтеплази / Number of patients on alteplase
Кожа / Skin	2 (2.3%)	1 (2.5%)
Централни нервни систем / Intracranial	1 (1.2%)	0
Гастроинтестинално / Gastrointestinal	2 (2.3%)	2 (5.0%)
Урогенитално / Urogenital	1 (1.2%)	0

Када је у питању учесталост великих нежељених коронарних догађаја у периоду од шест месеци после акутног инфаркта миокарда, ни ту није било статистички значајне разлике између две групе испитаника (15% болесника на алтеплази и 18,4% болесника на стрептокинази; Табела 2). Такође није било статистички значајне разлике у учесталости малих и великих крварења (интрацеребрална и она која захтевају трансфузију) између болесника на различитим врстама фибринолитичке терапије. У групи испитаника који су примили стрептокиназу забележени су једно велико крварење (интрацеребрално) и пет малих крварења (5,8%); у групи испитаника који су примили алтеплазу дијагностикована су три мала крварења (7,5%) (Табела 3).

## ДИСКУСИЈА

Фибринолитичка терапија акутног инфаркта миокарда с елевацијом *ST* сегмента је доминантни вид реперфузионе терапије и данас, у ери перкутаних интервенција и стентова, чија је примена све чешћа. Корисни ефекти фибринолизе су умањени изостанком реперфузије или неадекватним протоком *TIMI* (*TIMI* 1 и 2) и поновном оклузијом претходно отворене коронарне артерије. Ради побољшања ефеката фибринолизе и смањења поновне оклузије, у лечење акутног инфаркта миокарда с елевацијом *ST* сегмента уведен је еноксапарин. Његово дејство је боље у односу на нефракционисани хепарин, без обзира на избор тромболитичког лека у лечењу акутног инфаркта с елевацијом *ST* сегмента [9]. Фармаколошка реперфузија код болесника с акутним инфарктом миокарда с елевацијом *ST* сегмента, уколико је праћена еноксапарином, доводи до значајног смањења исхемијских догађаја и хитне реваскуларизације, независно од избора тромболитичког лека. Корист од додавања еноксапарина је нешто мања код болесника на стрептокинази него на фибринолитичким, али постоји у свим групама испитиваних тромболитичких лекова [9].

Сви испитаници нашег истраживања су примили искључиво еноксапарин по стандардном прото-

колу коришћеном у студији *ExTRACT-TIMI 25* [10]. Вршено је додатно смањење дозе еноксапарина код особа старијих од 75 година и клиренсом креатинина мањим од  $30 \text{ ml/min}$ , чиме је смањен ризик од настанка крварења [11]. Додатна терапија еноксапарином, уместо нефракционисаним хепарином, у нашем истраживању довела је до ниске учесталости нових нежељених коронарних догађаја током шестомесечног периода надгледања болесника после акутног инфаркта миокарда (15% болесника на алтеплази и 17% болесника на стрептокинази). Додатни ефекат је постигнут двоструком антитромбоцитном терапијом ацетилсалицилном киселином и клопидогрелом, која је показала боље ефекте на постизање проходности коронарне артерије и њено одржавање уколико се примени уз тромболитичку терапију [7].

Један од раних прогностичких показатеља у акутном инфаркту миокарда с елевацијом *ST* сегмента, али и сензитивни знак за поређење успешности деловања тромболитичких лекова, јесте резолуција елевације *ST* сегмента [12, 13]. Изостанак резолуције *ST* сегмента указује на неуспешну фибринолизу и на висок проценат ране смртности. С друге стране, потпуна резолуција *ST* сегмента је праћена малим инфарктним подручјем и малом стопом смртности. Бољи је предиктор оклузије коронарне артерије него њене проходности, па је негативна предиктивна вредност овог показатеља већа него позитивна предиктивна вредност. Изостанак брзе резолуције *ST* сегмента указује на упорну коронарну оклузију и потребу за применом спасавајуће *PCI* [14]. У пракси су важни брзина и степен резолуције *ST* сегмента, па су могући различити налази после примене тромболитичког лека:

- брза резолуција *ST* сегмента без поновне елевације указује на реперфузију инфарктне артерије и миокарда;
- брза резолуција *ST* сегмента после закаснелог врхунца (енгл. *peak*) *ST* елевације указује на реперфузију инфарктне артерије и миокарда;
- перзистентна елевација *ST* сегмента без резолуције указује на упорну оклузију коронарне артерије упркос лечењу;
- брза резолуција *ST* сегмента после рекурентне и перзистентне *ST* елевације указује на нестабилну реперфузију;
- закаснели врхунац елевације *ST* сегмента праћен брзом *ST* резолуцијом и рекурентном елевацијом *ST* сегмента указује на нестабилну реперфузију.

Док су прва три налаза директни показатељи стања коронарне артерије захваћене инфарктом и директно корелишу с ангиографским налазом, последња два налаза не показују директну корелацију с ангиографским налазом [14]. Сума *ST* резолуција може бити потпуна ( $\geq 70\%$ ), парцијална (30-70%) и без резолуције ( $\leq 30\%$ ). Када је реч о праћењу једног одвода, потпуна резолуција је била 70% и већа за предњи и доњи инфаркт, док је изостанак резолуције био 50% и мањи за предњи, односно 20% и мањи за доњи инфаркт [15].

Рутинска спасавајућа *PCI* после 90 минута од примене тромболизе код болесника с перзистентном оклузијом крвног суда даје болесницима исту прогнозу као и успешна тромболиза [16]. Опоравак *ST* сегмента више указује на миокардни проток и нутритивни ниво проблема него на епикардни коронарни проток, па боље предвиђа клиничку прогнозу стања болесника од реперфузије епикардне артерије и њене проходности [13]. Код болесника нашег истраживања је после 60 минута од почетка примене тромболитичког лека изостанак резолуције елевације *ST* сегмента забележен код 64% болесника на стрептокинази и 32% болесника на алтеплази, што је статистички значајна разлика у корист алтеплазе. Успешност примене алтеплазе је била већа и после 90 и 180 минута од почетка примене тромболитичког лека у односу на стрептокиназу, али разлика није била статистички значајна. Комбинована терапија фибринолитиком, алтеплазом, с еноксапарином и двоструком антитромбоцитном терапијом омогућава раније постизање коронарног протока кроз претходно оклудирану артерију, а сам проток је потпунији, с већом учесталашћу протока *TIMI 3*. Осим брзине, важна је и стабилност постигнутог коронарног протока, која је независна особина терапијског протокола за лечење акутног инфаркта миокарда с елевацијом *ST* сегмента [17]. Алтеплаза даје бољу резолуцију суме елевације *ST* сегмента и на 90 и на 180 минута, али без статистичке значајности.

Код испитаника с инфарктом миокарда у нашем истраживању је после примене алтеплазе статистички значајно чешће забележен коронарни проток *TIMI 3* у односу на болеснике који су примили стрептокиназу (75% према 37,9%). Доказано је да је коронарни проток *TIMI 3* заступљен код 70% болесника с потпуном резолуцијом *ST* сегмента. Тако је у студији *HIT-4* испитано 1.208 болесника с инфарктом миокарда и *ST* елевацијом. Испитана је веза између резолуције *ST* сегмента и протока *TIMI*. Међу болесницима с потпуном резолуцијом *ST* сегмента ( $>70\%$ ) у 69% случајева је забележен проток *TIMI 3* кроз инфарктну коронарну артерију, док је код болесника с изостанком резолуције *ST* сегмента проток *TIMI 3* био заступљен у 16% случајева [18].

Комбинација фибринолизе с раном ангиографијом (током болничког лечења) и перкутаном коронарном интервенцијом је, уколико је потребна, добра терапијска могућност. Рани и потпуни опоравак коронарне перфузије даје највећу могућност за поправљање функције леве коморе и смањење смртности ових болесника [19, 20]. Рана ангиографија и *PCI* омогућавају отварање стално оклудираних артерија и поред примене фибринолитика, као и постизање оптималног протока кроз артерију (проток *TIMI 3*) уколико је она била делимично отворена услед примене тромболитичког лека (проток *TIMI 1* или *TIMI 2*). Међутим, код већине болесника потребна је додатна *PCI* и после успешне тромболизе [21]. У нашем истражива-

њу значајна резидуална стеноза на крвном суду захваћеним инфарктом дијагностикована је код 53% болесника који су примили стрептокиназу, односно 82% болесника који су примили алтеплазу, те су сви подвргнути *PCI*. Такође, 23% болесника на стрептокинази и 7% болесника на алтеплази упућено је на хируршку реваскуларизацију миокарда. Тек додатна *PCI* код извесног броја болесника омогућава потпуну реперфузију. Зато је смртност током периода надгледања од годину дана била 7% у групи болесника код којих је примењена *PCI*, а 21% код болесника код којих није урађена ова интервенција [22]. Мултиваријантном анализом интрахоспитална *PCI* се показала независним предиктором смртности током једногодишњег периода [21]. Можда управо комбиновани приступ – што ранија тромболиза (по могућству, прехоспитална) с раном *PCI* (али не непосредном, већ током болничког лечења) – представља најбољи реперфузиони избор у нашим условима који је применљив за већину болесника. У литератури има врло мало података о успешности оваквог комбинованог приступа.

### ЗАКЉУЧАК

Алтеплаза, уз савремену адјувантну терапију акутног инфаркта миокарда с елевацијом *ST* сегмента (ацетилсалицилна киселина, клопидогрел, еноксапарин), утиче на раније постизање коронарне перфузије и бољи коронарни проток него стрептокиназа. Нема статистички значајне разлике у учесталости реперфузионих аритмија, степена резидуалне стенозе на *culprit* артерији и учесталости нових коронарних догађаја током шестомесечног периода после акутног инфаркта миокарда.

### ЛИТЕРАТУРА

- Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N, Panić G, et al. Klinička obeležja, lečenje i smrtnost bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u Srbiji od 2002. do 2005. godine: analiza podataka Nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(11-12): 645-54.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-82.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354:716-22.
- The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) investigators. A comparison of reteplase with alteplase for the acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337:1118-23.
- Sleight P. Streptokinase is still the agent of choice for most patients with myocardial infarction. *Am J Therapeut* 1995; 2:128-35.
- Simoons ML, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al. For the AMI-SK investigators. *Eur Heart J* 2002; 23:1282-90.
- Sabatine M, Cannon CP, Gibson CM, et al., for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89.
- Dobrić M, Ostojić M, Nedeljković M, et al. Treatment of acute ST elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention in Department of Cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade: movement and treatment of patients from the onset of chest pain till the attempt of reopening the infarct-related artery. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(9-10):521-31.
- Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:1566-73.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477-88.
- White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28:1066-71.
- Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, et al., for the INJECT Trial Group. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1657-64.
- Schroder K, Wegscheider K, Zeymer U, et al. Extent of ST segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:1479-86.
- Klootwijk P. Evaluation of reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction. In: Verheught FWA, editor. *Coronary Reperfusion Therapy in Clinical Practice*. London and New York: Taylor & Francis; 2006. p.129-147.
- Shroeder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:384-91.
- Steg PG, Francois L, Lung B, 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; 26:1831-7.
- Armstrong PW, Wagner G, Goodman SG, et al., for the ASSENT 3 Investigators. ST segment resolution in ASSENT 3: insights into the role of three different treatment strategies for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24:1515-22.
- Zeymer U, Schroeder R, Tebbe U, et al. Non invasive detection of early infarct vessel patency by resolution of ST segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction. Results of the angiographic substudy HIT-4 trial. *Eur Heart J* 2001; 22:769-75.
- Kleiman NS, White HD, Ohman EM, et al., for the GUSTO Investigators. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction The importance of early reperfusion. *Circulation* 1994; 90:2658-65.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-22.
- Lablanche JM, Gueret P, Blanchard D, et al. Beneficial effects of very early PTCA in patients treated with intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction: data from a nation-wide registry in France. *Circulation* 2002; 106(II):630(abstract).
- McClelland AJJ, Owens CG, Walsh SJ, 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; 26:544-8.

## COMPARATIVE EFFECT OF STREPTOKINASE AND ALTEPLASE ON ELECTROCARDIOGRAM AND ANGIOGRAM SIGNS OF MYOCARDIAL REPERFUSION IN ST SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Miloje TOMAŠEVIĆ, Tomislav KOSTIĆ, Svetlana APOSTOLOVIĆ, Zoran PERIŠIĆ,  
Danijela DJORDJEVIĆ-RADOJKOVIĆ, Goran KORAČEVIĆ, Sonja ŠALINGER-MARTINOVIĆ  
Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Niš, Niš

**INTRODUCTION** Modern pharmacological reperfusion in ST segment elevation acute myocardial infarction means the application of fibrin specific thrombolytics combined with modern antiplatelets therapy - dual antiplatelets therapy, acetylsalicylic acid and clopidogrel, and enoxaparin. The contribution of each agent has been widely examined in large clinical studies, but not sufficiently has been known about the effects of a combined approach, where the early angiography and percutaneous coronary intervention is added during hospitalization, if necessary.

**OBJECTIVE** The aim of the paper is to compare the effects of streptokinase and alteplase, together with the standard modern adjuvant antiplatelets and anticoagulation therapy (aspirin, clopidogrel, enoxaparin) in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction, on electrocardiographic and angiographic signs of the achieved myocardial reperfusion.

**METHOD** The prospective study included 127 patients with the first ST segment elevation acute myocardial infarction who were treated with a fibrinolytic agent in the first 6 hours from the chest pain onset. The examined group included 40 patients on the alteplase reperfusion therapy, while the control 87 patients were on the streptokinase therapy. All the patients received the same adjuvant therapy and all were examined by coronary angiography on the 3<sup>rd</sup> to 10<sup>th</sup> day of hospitalization. Reperfusion effects were estimated on the basis of the following: ST segment resolution at 60, 90 and 120 minutes, the appearance of reperfusion arrhythmias at the electrocardiogram, percentage of residual stenosis at the "culprit" artery, TIMI coronary flow at the "culprit" artery and the appearance of new major adverse coronary events in the 6-month-follow-up period.

**RESULTS** By analysing the resolution of the sum of ST segment elevation in infarction leading 60 minutes after the

beginning of the medication application, we received a statistically significantly higher resolution of ST segment in the group of patients who received alteplase ( $p < 0.05$ ). 60 minutes after the application of thrombolytics, 64% of patients at streptokinase showed the absence of ST segment resolution ( $< 30\%$ ), and 32% of patients at alteplase ( $p < 0.0001$ ). Reperfusion arrhythmias as the sign of successful myocardial reperfusion were present in 62.5% of patients at alteplase and in 57.4% of patients at streptokinase, but the difference is not statistically significant. There was no statistically significant difference in the degree of residual stenosis at the "culprit" artery in the compared groups of patients. TIMI 3 flow was achieved in 75% of patients at alteplase and in 38% of patients at streptokinase ( $p < 0.0001$ ). There was no statistically significant difference in the frequency of major adverse coronary events in the 6-month-follow-up period after acute myocardial infarction.

**CONCLUSION** Alteplase with modern adjuvant therapy of ST segment elevation acute myocardial infarction shows the earlier achievement of coronary perfusion as well as better coronary flow compared to streptokinase. There is no statistically significant difference in the frequency of reperfusion arrhythmias, degree of residual stenosis at the "culprit" artery and the frequency of new coronary events in the 6-month-follow-up period after acute myocardial infarction.

**Key words:** myocardial reperfusion; ST segment elevation acute myocardial infarction; fibrinolysis

Miloje TOMAŠEVIĆ  
Vizantijski bulevar 106/11, 18000 Niš  
Tel.: 018 206 700  
E-mail: mmntom@eunet.rs