



Koronarni protok i hemoragijske komplikacije posle primene alteplaze i streptokinaze kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda

Coronary flow and hemorrhagic complications after alteplase and streptokinase administration in patients with acute myocardial infarction

Tomislav Kostić*, Zoran Perišić*, Dragan Milić†, Svetlana Apostolović*,
Sonja Šalinger Martinović*, Nenad Božinović*,
Vladimir Mitov‡, Miroslav Vidanović§

Klinički centar, *Klinika za kardiologiju, Odeljenje za invazivnu dijagnostiku, †Klinika za vaskularnu hirurgiju, Niš; Zdravstveni centar Zaječar, ‡Kardiološko odeljenje, Zaječar; Vojnomedicinska akademija, §Institut za naučne informacije, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Savremeno lečenje akutnog infarkta miokarda (AIM) bazira se na što ranijem uspostavljanju cirkulacije u ishemijskom miokardu, bilo primenom fibrinolitičke terapije i/ili primenom urgentne koronarne intervencije koji su značajno promenili sudbinu bolesnika sa AIM, ali se i rizik od krvarenja povećao. Cilj ove studije bio je da se uporedi koronarni protok i hemoragijske komplikacije kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom (STEMI) nakon primene alteplaze i streptokinaze. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 254 bolesnika sa STEMI. Grupa I (n = 174) dobila je streptokinazu, a grupa II (n = 80) alteplazu. Praćena je učestalost pojave komplikacija, hipotenzije i krvarenja u ispitivanim grupama bolesnika, na osnovu TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) klasifikacije krvarenja kao i prohodnost infarktne arterije na osnovu TIMI protoka. **Rezultati.** Bolesnici sa infarktomiokarda posle primene alteplaze imali su statistički signifikantno veći koronarni protok (72,5%) u odnosu na bolesnike kod kojih je aplikovana streptokinaza (39,2%). Hipotenzija, kao komplikacija primene fibrinolitičke terapije, u značajno većem pro-

centu javljala se kod bolesnika koji su primili streptokinazu. Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti velikih krvarenja u grupi bolesnika tretiranih streptokinazom, odnosno alteplazom (6,9% prema 7,5%). Takođe, nije bilo razlike u zastupljenosti malih i minimalnih krvarenja između ispitivanih grupa bolesnika. **Zaključak.** Koristeći alteplazu i streptokinazu, dva fibrinolitika koja se najviše koriste u našim uslovima, pokazano je da alteplaza kod većeg broja bolesnika obezbeđuje bolji koronarni protok (TIMI-3) u odnosu na streptokinazu. Kombinovana terapija alteplazom i enoksaparinom i dvostrukom antitrombotičnom terapijom omogućuje ranije postizanje koronarnog protoka kroz prethodno okludiranu arteriju u odnosu na streptokinazu, a sam protok je kompletniji (veća je učestalost TIMI-3 protoka). Učestalost, pre svega, velikih krvarenja nije se značajno razlikovala između grupa bolesnika tretiranih alteplazom, odnosno streptokinazom.

Ključne reči:

akutni koronarni sindrom; infarkt miokarda; streptokinaza; plazminogen, aktivator, tkivni; krvarenje; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Up-to-date treatment of acute myocardial infarction (AMI) has been based on as early as possible establishment of circulation in ischemic myocardium whether by the use of fibrinolytic therapy and/or urgent coronary intervention which significantly changes the destiny of patients with AMI, but also increases the risk of bleeding. The aim of this study was to compare coronary flow and bleeding complications in patients with acute myocardial infarction with ST-elevation (STEMI) after administration of alteplase or streptokinase. **Methods.** The study included 254 patients

with STEMI. The group I (n = 174) received streptokinase, and the group II (n = 80) received alteplase. We followed frequency of complications such as bleeding and hypotension in the investigated groups of patients, based on the TIMI classification of bleeding, as well as the transience of infarction artery in accordance with TIMI flow. **Results.** The patients with myocardial infarction after administration of alteplase had statistically significantly higher coronary flow (TIMI-3), 72.5% as compared to the patients who received streptokinase, 39.2%. Hypotension as complication of fibrinolytic therapy administration occurred in a significantly higher percentage in the group of patients who received streptokinase.

There was no statistically significant difference in the appearance of major bleeding in the groups of patients who received streptokinase and alteplase (6.9% and 7.5%, respectively). Also, there was no difference in the appearance of minor and minimal bleeding among the investigated groups of patients.

Conclusion. It was shown that alteplase in a higher number of patients provided TIMI-3 coronary flow as compared to streptokinase. In comparison with streptokinase, a combination of alteplase, enoxaparin and double antiplatelet therapy enabled earlier achievement of coronary flow through previ-

ously blocked coronary artery that was more complete (higher frequency of TIMI-3 flow). There were no statistically significant difference in frequency of bleeding, first of all major bleeding, between the groups treated by alteplase and streptokinase.

Key words:

acute coronary syndrome; myocardial infarction; streptokinase; tissue plasminogen activator; hemorrhage; treatment outcome.

Uvod

Akutni koronarni sindromi najčešći su razlog za hitnu hospitalizaciju i jedan od najčešćih uzroka smrti. Akutni infarkt miokarda (AIM) je oblik koronarne bolesti srca koji sa nestabilnom anginom pektoris čini akutni koronarni sindrom. Prihvaćeni termin – akutni koronarni sindromi, ističe značaj posebnog posmatranja nestabilne forme koronarne bolesti, koja se patofiziološki i klinički značajno razlikuje od njenog stabilnog oblika, stabilne angine pektoris, a elektrokardiogramska podela infarkta na one sa ST elevacijom (STEMI) i one bez ST elevacije (NSTEMI) je pre svega značajna za blagovremenu primenu trombolitičke terapije¹.

Savremeno lečenje akutnog infarkta miokarda bazirano je na što ranijem uspostavljanju cirkulacije u ishemičnom miokardu, bilo primenom fibrinolitičke terapije i/ili primenom urgentne koronarne intervencije. Što ranije uspostavljanje zadovoljavajuće cirkulacije (optimalno 2–6, maksimalno 12 sati) po nastanku ishemije, sprečava razvoj nekroze mišićnih ćelija miokarda, sa konsekutivnim povećanjem izgleda za oporavak, uz srazmerno smanjenje smrtnosti i invalidnosti od akutnog infarkta miokarda^{2,3}.

Razvoj moćnih fibrinolitičkih lekova, niskomolekularnih heparina, inhibitora glikoproteinskih IIb/IIIa receptora, kao i razvoj materijala za perkutanu translumensku angioplastiku (PTCA) i novih intrakoronarnih stentova značajno je promenio sudbinu bolesnika sa AIM, ali se i rizik od krvarenja povećao. Procena rizika krvarenja kao komplikacije važna je komponenta donošenja odluke o daljem nastavku terapije. Rizik krvarenja raste sa većom ili prekomernom dozom antitrombotskih lekova, dužinom njihove primene, kombinacijom nekoliko antitrombotskih lekova, prelaskom sa jednog na drugi antikoagulantni lek, starijim životnim dobom, niskom telesnom masom, poremećenom bubrežnom funkcijom, niskim bazalnim vrednostima hemoglobina⁴.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 254 bolesnika sa značima akutnog infarkta miokarda: 1) elevacija ST-segmenta na EKG 20 ms nakon kraja QRS kompleksa (≥ 1 mm u najmanje dva susedna odvoda); 2) tipični simptomi anginoznog bola u trajanju do 12 h od pojave bola; 3) pozitivni markeri (troponin I i/ili CK-MBmass).

U istraživanju nisu učestvovali bolesnici koji su bili teško hemodinamski kompromitovani (znaci početnog ili raz-

vijenog kardiogenog šoka, edem pluća – NYHA III/IV), bolesnici kod kojih je kontraindikovana primena fibrinolitičke terapije, bolesnici koji su upućeni na primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) ili koji su došli 12 h posle pojave bola u grudima, bolesnici kod kojih je bio potreban privremeni pejsing, bolesnici koji su ranije preležali infarkt miokarda. Ispitivanjem su bili obuhvaćeni bolesnici koji su hospitalizovani zbog AIM u periodu od 1.10.2005–31.1.2008. godine. Svi bolesnici su bili podeljeni u dve uporedive grupe, grupu I (n = 174) koja je dobila streptokinazu (1,5 miliona jed. za 60 minuta) i grupu II (n = 80) koja je dobila alteplazu (15 mg *iv* bolus, 50 mg u infuziji za 30 minuta, i 35 mg u infuziji za 60 minuta). Unutar 24 h od prijema svim bolesnicima je rađen ehokardiografski pregled, i uzimana je krv za kompletnu laboratorijsku obradu pre i posle primene fibrinolitičke terapije, sa posebnim osvrtom na koagulacijski status. Takođe, svi bolesnici su u početku bili pod stalnim monitoringom (krvni pritisak i srčana frekvencija).

Pored fibrinolitičke terapije bolesnici su dobili istu adjuvantnu terapiju koja se sastojala u primeni enoksaparina u bolus dozi od 30 mg *iv* (bez bolus doze kod starih osoba preko 75 godina i osoba sa bubrežnom insuficijencijom), a zatim u dozi od 1 mg/kg *sc*, 5–10 dana. Bolesnici su dobili klopogrel u početnoj dozi od 300 mg (osobe preko 80 kg 450 mg), a zatim 75 mg dnevno, minimum 30 dana, a kasnije, zavisno od angiografskog nalaza, i acetilsalicilnu kiselinu (300 mg, ako je bolesnik prethodno nije uzimao, a 100 mg ako je koristio acetilsalicilnu kiselinu), a zatim 100 mg dnevno. Svi bolesnici su dobili gastroprotekciju (inhibitore protonске pumpe), β -blokatore, nitrata u akutnoj fazi, a zatim ACE inhibitore i statine u toku prvih nekoliko dana.

Protokol koji smo koristili u našem radu zasnivao se na rezultatima studija *Clarity* TIMI – 28⁵ i ExTRACT – TIMI 25¹⁰ i imao je dozvolu etičkog komiteta za izvođenje.

Praćena je učestalost pojave komplikacija, hipotenzije i krvarenja intrahospitalno u ispitivanim grupama bolesnika, na osnovu *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) klasifikacije krvarenja: 1) velika krvarenja (gastrointestinalna, retroperitonealna, intrakranijalna ili klinički dokazana krvarenja sa ≥ 5 g/dl smanjenja koncentracije hemoglobina); 2) mala krvarenja (klinički dokazana krvarenja sa 3 do 5 g/dl smanjenja koncentracije hemoglobina); 3) minimalna krvarenja (klinički dokazana krvarenja sa < 3 g/dl smanjenja koncentracije hemoglobina). Hipotenzija je definisana kao pad sistolnog pritiska ispod 100 mmHg nakon primene fibrinolitička.

Između pet i 10 dana hospitalizacije svim bolesnicima urađena je koronarografija na aparatu SIEMENS *Axiom Artis* i određivan je stepen rezidualne stenoze culprit arterije (QCA) i prohodnost infarktne arterije na osnovu TIMI protoka: stepen 0 – kompletna okluzija, stepen 1 – penetracija kroz opstrukciju bez distalne perfuzije, stepen 2 – perfuzija arterije sa usporenim protokom i stepen 3 – kompletna perfuzija sa normalnim protokom.

Za obradu podataka korišćen je statistički paket SPSS (10.0 for Windows) i Statcalc statistički kalkulator u okviru programa Epi Info (Ver. 6.0).

Rezultati

Nije ustanovljena statistički signifikantna razlika u pogledu starosti, pola, prisustva dijabetesa, navike pušenja i serumskog nivoa kreatinina između ispitivanih grupa bolesnika ($p > 0,05$). Fišerov test egzaktne verovatnoće i χ^2 kvadrat test nisu pokazali statističku značajnost razlika u zastupljenosti pojedinih lokalizacija infarkta miokarda u odnosu na primenu fibrinolitičke terapije. Vreme od početka bola do primene fibrinolitičke terapije nije se statistički razlikovalo između ispitivanih grupa bolesnika (tabela 1).

U grupi ispitanika koja je primala streptokinazu 68 (39,2%) bolesnika imalo je koronarni protok TIMI-3 posle primene fibrinolitičke terapije, dok je među obolelima od infarkta miokarda koji su dobili alteplazu, sa istim koronarnim protokom bilo 58 (72,5%) bolesnika. Bolesnici sa infarktom miokarda posle primene alteplaze imali su statistički signifikantno veći koronarni protok (TIMI-3) u odnosu na bolesnike kod kojih je aplikovana streptokinaza ($\chi^2 = 16,29$; $p = 0,000054$; $p < 0,0001$). Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti velikih krvarenja u grupi bolesnika sa streptokinazom i alteplazom (6,9% prema 7,5%). Takođe nije bilo razlike u zastupljenosti malih i minimalnih krvarenja između ispitivanih grupa bolesnika (Fišerov test egzaktne verovatnoće: $p > 0,05$). Hipotenzija je konstatovana kod 41,4% bolesnika sa infarktom miokarda kod kojih je primenjena streptokinaza kao fibrinolitička terapija u odnosu na 22,5% bolesnika sa alteplazom, što je statistički signifikantno manji procenat (Fišerov test egzaktne verovatnoće: $p = 0,047$). Nije bilo statistički značajne razlike u intrahospitalnom mortalitetu između ispitivanih grupa bolesnika.

Tabela 1

Osnovne karakteristike ispitanika		
Karakteristike	Bolesnici lečeni streptokinazom (n = 174)	Bolesnici lečeni alteplazom (n = 80)
Starost ($\bar{x} \pm SD$) god.	54,69 \pm 10,20	53,61 \pm 10,82
Muški pol (%)	78,1	72,5
Faktori rizika (%)		
Dijabetes	10,3	12,5
Hipertenzija	55,2	58,1
Pušenje	70,1	82,5
Hiperholestolemija	32,8	30,7
Kreatinin ($\bar{x} \pm SD$) $\mu\text{mol/L}$	102,45 \pm 74,65	95,87 \pm 23,50
Vreme od početka bola do primene fibrinolitika ($\bar{x} \pm SD$) sati	3,25 \pm 2,2	3,35 \pm 2,0
Lokalizacija infarkta miokarda (IM) (%)		
Prednji	36,8	50,0
IM donjeg zida i DK	58,6	47,5
Ostali	4,6	2,5

Tabela 2

Ishod primene fibrinolitičke terapije			
Ishod	Bolesnici lečeni streptokinazom (n = 174)	Bolesnici lečeni alteplazom (n = 80)	<i>p</i>
TIMI protok (%)			
0/1	24,0	16,3	n.s.
2	36,8	11,2	n.s.
3	39,2	72,5	< 0,0001
Krvarenja (%)			
Major	6,9	7,5	n.s.
Minor	2,4	1,6	n.s.
Minimalna	1,1	0,8	n.s.
Hipotenzija (%)			
da	41,4	22,5	< 0,05
ne	58,6	77,5	n.s.
Intrahospitalni mortalitet (%)	6,3	6,2	n.s.

TIMI – *Thrombolysis in Myocardial Infarction* klasifikacija

Diskusija

Kombinovana terapija fibrin-specifičnim fibrinolitikom, alteplazom, sa enoksaparinom i dvostrukom antitrombocitnom terapijom omogućava veću učestalost TIMI-3 koronarnog protoka kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom, bez značajne razlike u učestalosti velikih i malih krvarenja.

Postoje razni načini da se postigne reperfuzija infarktne arterije u akutnom infarktu miokarda. I pored napretka PCI, velika većina bolesnika sa elevacijom ST segmenta tretira se fibrinolitikom terapijom, u kombinaciji sa antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom. Cilj je postići i održavati ranu prohodnost infarktne arterije. Upravo u tom održavanju prohodnosti glavnu ulogu ima antikoagulantna i antirombocitna terapija⁷. Dodatno ograničenje reperfuzijske terapije je pojava krvarenja, naročito intrakranijumskih hemoragija, posebno kod starih osoba. Rizik nastanka intrakranijumskih hemoragija zavisi, pored ostalog, i od intenziteta antitrombotične terapije, pridružene fibrinolitikoj terapiji⁸. Raniji protokoli sa fibrin-specifičnim trombolitikom (tenekteplazom - tPA) uključivali su aspirin i nefrakcionisani heparin. Novije studije su pokazale prednost enoksaparina u odnosu na standardni nefrakcionisani heparin⁹.

Studija AMI-SK urađena je sa ciljem da se ispita efikasnost i sigurnost primene enoksaparina, u odnosu na placebo, kod bolesnika koji su u terapiji infarkta miokarda sa ST elevacijom dobili streptokinazu. Primarni cilj studije, uspostavljanje potpune prohodnosti arterije (TIMI-3 protok), bio je u većoj meri postignut u grupi sa enoksaparinom (75%), u odnosu na placebo (58%)¹⁰. Studija EXTRACT TIMI-25 urađena je sa ciljem da se dobiju definitivne informacije o efikasnosti i sigurnosti enoksaparina pridruženog fibrinolitiku. Učestalost značajnih krvarenja bila je nešto veća u grupi sa enoksaparinom, 2,2% naspram 1,4% u grupi sa standardnim heparinom. Klinička korist, izražena kombinacijom mortaliteta, nefatalnog reinfarkta i nefatalne hemoragije, zabeležena je kod 12,2% bolesnika sa standardnim heparinom i značajno manje kod bolesnika sa enoksaparinom 10,1%⁶.

Primenom klopidogrela popravljaju se svi angiografski pokazatelji perfuzije. Takođe, smanjuje se intrakoronarna tromboza na koronarnoj angiografiji za 27%. Nema razlike u učestalosti velikih ili intrakranijalnih krvarenja u placebo i klopidogrel grupi¹¹. Tako je *Clarity*-TIMI 28 studija pokazala smanjenje procenta okludiranih infarktne arterije, reinfarkta ili mortaliteta upotrebom enoksaparina uz fibrinolitik, nezavisno od pola, godina, lokacije infarkta, tipa trombolitika. Najbolju prognozu imala je podgrupa koja je primila i klopidogrel uz enoksaparin. Otvorenost infarktne arterije bila je skoro 91%, a letalitet 3,0%⁵.

Na osnovu analize dobijenih rezultata, možemo reći da je kombinacija (fibrinolitika i niskomolekulski heparin uz klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu) koju smo i mi koristili, efikasna i sigurna u lečenju bolesnika sa AIM sa ST elevacijom, sa malim rizikom od velikih i malih krvarenja.

Značajan prediktor preživljavanja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom je uspostavljanje ranog i potpunog anterogradnog protoka u koronarnoj arteriji – TIMI-3. Nađeno je da fibrinolitik terapija alteplazom

MI-3. Nađeno je da fibrinolitik terapija alteplazom uspostavlja ovaj protok kod 54% bolesnika, u odnosu na streptokinazu koja obezbeđuje zadovoljavajući protok kod 32% bolesnika¹². Studija HART 2 pokazala je da je enoksaparin, pridružen tPA, podjednako efikasan kao i nefrakcionisani heparin u postizanju rane prohodnosti arterije, nakon 90 minuta, sa trendom porasta TIMI-3 protoka 53% sa enoksaparinom, u odnosu na 48% sa heparinom¹³.

Bolesnici sa infarktom miokarda u našem istraživanju posle primene alteplaze imali su statistički signifikantno češće TIMI-3 koronarni protok (72,5%) u odnosu na bolesnike kod kojih je aplikovana streptokinaza (39,2%). Kompletna rezolucija ST segmenta potvrđuje da je infarktne arterije prohodna, ali to ne znači da ćemo dobiti TIMI-3 protok. Objašnjenje leži u činjenici da TIMI protok održava prohodnost velikih (epikardnih) koronarnih arterija, dok ST rezolucija komparira sa kompletnom miokardnom perfuzijom i odražava kvalitet perfuzije na nutritivnom nivou¹. Angiografska podstudija GUSTO pokazala je da nakon 90 minuta od primene fibrinolitika, 54% bolesnika sa alteplazom i 31% bolesnika sa streptokinazom ima TIMI-3 koronarni protok¹⁴. U našem istraživanju koronarografija je rađena posle pet dana, te je kod 72,5% bolesnika sa alteplazom nađen TIMI-3 koronarni protok. Možda objašnjenje leži upravo u činjenici da su za to vreme svi bolesnici primali enoksaparin i klopidogrel koji uz fibrin-specifičan fibrinolitik alteplazu, dovode do boljeg koronarnog protoka.

Glavni cilj fibrinolitike terapije u lečenju akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom je da se rana reperfuzija postigne u što kraćem vremenskom periodu od pojave simptoma. To se može postići maksimalnim skraćanjem perioda od pojave simptoma do primene fibrinolitika i od trenutka prijema bolesnika u bolnicu do davanja leka. Alteplaza je fibrinolitik koji se aplikuje brže u odnosu na streptokinazu, a naročito je pogodna kod hipotenzivnih bolesnika (infarkt desne komore)¹⁵. U našem istraživanju hipotenzija je konstatovana kod 41,4% bolesnika sa infarktom miokarda kod kojih je kao fibrinolitik terapija primenjena streptokinaza, dok je u grupi koja je primala alteplazu taj procenat iznosio 22,5% što je statistički signifikantno niže.

Glavno poređenje između alteplaze i streptokinaze je izvršeno u GUSTO studiji, koja je obuhvatila 41 021 bolesnika sa fibrinolitikom terapijom. Ona je pokazala da je 30-dnevni mortalitet bio 6,3% u grupi bolesnika sa alteplazom, naspram 7,3% u grupi sa streptokinazom (spašen je jedan život više na 100 lečenih u odnosu na streptokinazu). Međutim, rizik od hemoragijskog moždanog udara povećao se sa 0,2% na 0,3% kod bolesnika lečenih alteplazom, u odnosu na streptokinazu¹⁴.

Posle godinu dana, mortalitet je bio manji za 11% u grupi lečenih alteplazom, odnosno spašeno je 10 života više na 1 000 bolesnika u odnosu na grupu bolesnika sa streptokinazom.

U našem istraživanju intrahospitalni mortalitet nije se značajno razlikovao između ispitivanih grupa (6,3 prema 6,2%), bio je nešto niži, što je posledica metodologije koju smo koristili. Krvarenje je neizbežna komplikacija kod jednog broja bolesnika. Manja krvarenja zahtevaju oprez, ali ne

i obustavljanje fibrinolitika. Velika krvarenja zahtevaju prekid i/ili neutralizaciju antikoagulantne i antitrombocitne terapije, ukoliko se krvarenje ne može adekvatno kontrolisati specifičnim hemostatskim intervencijama. Transfuzija krvi se razmatra individualno i treba je izbegavati kod hemodinamski stabilnih bolesnika (hematokrit > 0,25, hemoglobin > 80 g/l)¹⁰.

Učestalost velikih krvarenja u našem radu nije bila značajno veća u grupi bolesnika sa alteplazom u odnosu na streptokinazu i pored intenzivne adjuvantne terapije (7,5% u grupi sa alteplazom i 6,9% u grupi sa streptokinazom). Incidencija intrakranijumskog krvarenja iznosila je 1,2% kod bolesnika sa streptokinazom. U grupi bolesnika sa alteplazom nije bilo intrakranijumskog krvarenja. Velika krvarenja u našem radu zahtevala su prekid antikoagulantne i antitrombocitne terapije uz adekvatne hemostatske intervencije. Uče-

stalost malih i minimalnih krvarenja, koja nisu zahtevala obustavu terapije, nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa bolesnika.

Zaključak

Koristeći alteplazu i streptokinazu, fibrinolitike koji se najviše koriste u našim uslovima, uz optimalnu antiagregaciju i antitrombocitnu terapiju, ustanovljeno je da alteplaza kod većeg broja bolesnika daje koronarni protok TIMI-3 u odnosu na streptokinazu. Kombinovana terapija fibrin specifičnim fibrinolitikom, alteplazom, sa enoksaparinom i dvostrukom antitrombocitnom terapijom omogućuje veću učestalost TIMI-3 koronarnog protoka. Učestalost krvarenja, pre svega velikih, nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. *Klootwijk P.* Evaluation of reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction. In: *Vergheugt F.* editor. Coronary reperfusion therapy in clinical practice. London: Taylor & Francis; 2006. p. 129–46.
2. *Faxon DP.* Early reperfusion strategies after acute ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of timing. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(1): 22–8.
3. *Obradović S, Gligić B, Orožović V.* Reperfusion therapy in acute myocardial infarct. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(3): 281–92. (Serbian)
4. *Henry T.* Contemporary challenges in the management of acute myocardial infarction: ST-elevation myocardial infarction guidelines and the real world. *Am Heart J* 2006; 151(6 Suppl): S11–6.
5. *Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M,* et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005; 112(25): 3846–54.
6. *Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox KA,* et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as anti-thrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149(2): 217–26.
7. *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA,* et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24(1): 28–66.
8. *Gray D.* Thrombolysis: past, present, and future. *Postgrad Med J* 2006; 82(968): 372–5.
9. *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.
10. *Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U,* et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23(16): 1282–90.
11. *Sabatine MS.* Clopidogrel in ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal* 2006; 8(suppl G): G31–G34.
12. *Pavlović M.* Anticoagulant therapy in acute ST elevation myocardial infarction. In: *Pavlović M,* editor. Therapy in acute coronary syndrome. Niš: Punta; 2006. p. 35–47. (Serbian)
13. *Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L,* et al. Randomized comparison of enoxaparin, 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(6): 648–52.
14. *Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A,* et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1996; 94(6): 1233–8.
15. *Koraćević G, Tomašević M, Perišić Z.* Therapy in acute right ventricle myocardial infarction. In: *Pavlović M,* editor. Therapy in acute coronary syndrome. Niš: Punta; 2006. p. 177–92. (Serbian)

Rad primljen 23. IX 2008. godine.