

Usporedba učinaka različitih protokola trombolitičke terapije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Zaputović, Luka

Doctoral thesis / Disertacija

1993

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:674586>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET RIJEKA

LUKA ZAPUTOVIĆ

USPOREDBA UČINAKA RAZLIČITIH PROTOKOLA TROMBOLITIČKE
TERAPIJE U BOLESNIKA S AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

SVEUČILIŠNA KNJIŽNICA
RIJEKA



930000111

DOKTORSKA DISERTACIJA

RIJEKA, 1993.

I AUTOR

Ime i prezime	LUKA ZAPUTOVIĆ
Datum i mjesto rođenja	1. svibnja 1958. Rijeka
Naziv fakulteta i datum završetka studija	Medicinski fakultet u Rijeci 4. prosinca 1981.
Sadašnje zaposlenje	Asistent Medicinskog fakulteta u Rijeci

II DISERTACIJA

N a s l o v	USPOREDBA UČINAKA RAZLIČITIH PRO- TOKOLA TROMBOLITICKE TERAPIJE U BOLESNIKA S AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA
Broj str., slika, ref. Ustanova i mjesto gdje je rad izrađen	180 str., 14 sl., 8 tab., 339 ref., Klinika za unutarnje bolesti K.B.C.-a Rijeka
Znanstvena disciplina Mentor	Medicina dr. Žarko Mavrić
Fakultet na kojem je izvršena obrana	Medicinski fakultet u Rijeci

III OCJENA I OBRANA

Datum prijave teme	3. siječnja 1992.
Datum predaje rada	20. rujna 1993.
Datum sjednice Vijeća na kojoj je rad prihvaćen	9. prosinca 1993.
Sastav Komisije koja je rad ocijenila	prof.dr. Zlatko Pavlin, prof.dr. Matija Horvat i dr. Juraj Kučić
Datum obrane rada	17. prosinca 1993.
Sastav Komisije pred kojom je rad obranjen	prof.dr. Zlatko Pavlin, prof.dr. Matija Horvat i dr. Žarko Mavrić
Datum promocije	28. 10. 1994

Ova doktorska disertacija je izrađena na Kardiološkom odjelu
Interne klinike Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Rad je djelomice financijski potpomognut sredstvima Fonda za
znanost Republike Hrvatske u sklopu projekta broj 3-01-492
pod nazivom: "Prognostički parametri i terapija u akutnom
infarktu miokarda".

Mentor: Dr.sc. Žarko Mavrić

Rad ima 180 stranica, 14 slika i 8 tablica.

Zahvaljujem se svom mentoru dr.sc. Žarku Mavriću, pred-
stojniku Jedinice za znanstveni rad Kliničkog bolničkog
centra Rijeka, na pruženim savjetima. Oni su prožimali i
usmjeravali izradu ovoga rada. Veliku zahvalnost dugujem mu
za korištenje njegove baze podataka o bolesnicima s akutnim
infarktom miokarda liječenim na našoj Klinici. Zahvalan sam
mu i na informatičkom znanju i pomoći koju mi je pružio.

Također se zahvaljujem svim kolegama na Kardiološkom
odjelu Interne klinike, posebno šefu Koronarne jedinice
dr.med. Đuri Marinoviću i dr.med. Ani Rupčić, te medicinskim
sestrama Koronarne jedinice, bez čijega rada ova doktorska
disertacija ne bi bila moguća.

Zahvaljujem se i Elzi Relja, glavnoj sestri Koronarne
jedinice, te dr.med. Nikoli Bradiću na pomoći u prikupljanju
potrebnih podataka.

Posebnu zahvalnost dugujem prof.dr. Danielu Rukavini,
predstojniku Zavoda za fiziologiju i imunologiju Medicinskog
fakulteta Rijeka, od kojega sam još kao student učio metodo-
logiju znanstvenog rada i način znanstvenog razmišljanja.

Mojoj obitelji zahvaljujem na pruženoj podršci i razu-
mijevanju.

Rijeka, rujan 1993.

Luka Zaputović

S A D R Ž A J

S A Ž E T A K

S U M M A R Y

1. U V O D I O B R A Z L O Ž E N J E T E M E	1
2. O P Ć I D I O	5
2.1. Etiopatogeneza akutnog infarkta	7
2.1.1. Etiologija koronarne ateroskleroze	8
2.1.2. Patogeneza koronarne tromboze	8
2.2. Patoanatomija	9
2.2.1. Lokalizacija infarkta	11
2.2.2. Ventrikularno remodeliranje	12
2.3. Patofiziologija	13
2.3.1. Sistolička i dijastolička disfunkcija	14
2.4. Dijagnostika	14
2.4.1. Klinička slika	15
2.4.2. Laboratorijske pretrage	15
2.4.3. Elektrokardiogram	16
2.4.4. Ostale metode	17
2.4.5. Veličina infarkta	18

2.5. Terapija	19
2.5.1. Opće mjere	20
2.5.2. Farmakološka terapija	21
2.5.3. Reperfuzijske metode	24
2.5.3.1. Kirurška reperfuzija	24
2.5.3.2. Koronarna angioplastika	25
2.5.3.3. Trombolitička terapija	27
2.6. Tromboliza	28
2.6.1. Intrakoronarna tromboliza	30
2.6.2. Intravenska tromboliza	31
2.6.3. Trombolitička sredstva	31
2.6.3.1. Streptokinaza	32
2.6.3.2. Tkivni aktivator plazminogena	33
2.6.3.3. Acilirani plazminogen- streptokinaza aktivatorski kompleks	34
2.6.3.4. Ostala trombolitička sredstva i kombinacije	35
2.6.4. Izbor bolesnika	36
2.6.4.1. Indikacije	37
2.6.4.2. Kontraindikacije	37
2.6.5. Reperfuzija	38
2.6.5.1. Reperfuzijsko oštećenje.	40
2.6.6. Komplikacije trombolitičke terapije	41

2.6.7. Reokluzija	42
2.6.8. Adjuvantna i posttrombolitička terapija	43
3. B O L E S N I C I I M E T O D E	44
3.1. Bolesnici	45
3.2. Trombolitička terapija	48
3.3. Procjena reperfuzije i reokluzije	50
3.4. Određivanje veličine infarkta	52
3.4.1. Elektrokardiografska veličina	53
3.4.2. Enzimatska veličina	56
3.5. Statističke metode	62
4. R E Z U L T A T I	63
4.1. Kliničke karakteristike bolesnika.	64
4.2. Reperfuzija i reokluzija	66
4.3. Dinamika koagulacijskih testova.	66
4.4. Komplikacije i mortalitet.	73
4.5. Elektrokardiografska i enzimatska veličina infarkta.	76
5. R A S P R A V A	86
6. Z A K L J U Č C I	106

L I T E R A T U R A109

Ž I V O T O P I S

S A Ž E T A K

Akutni infarkt miokarda (AIM) je u oko 90% bolesnika uzrokovan trombozom na mjestu aterosklerotske lezije koronarne arterije. Rana primjena trombolitičke terapije može dovesti do otapanja okludirajućeg tromba i reperfuzije ishemičnog miokarda, čime se smanjuje veličina infarkta i poboljšava postinfarktna funkcija lijeve klijetke. U našoj koronarnoj jedinici trombolitičku terapiju u bolesnika s AIM primjenjujemo od konca 1984. godine, uzimajući u obzir uobičajene indikacije i kontraindikacije za njenu primjenu. Retrospektivnom analizom usporedili smo učinke triju korištenih protokola. Također je analiziran utjecaj postignute reperfuzije na spašavanje miokarda te elektrokardiografsku i enzimatsku veličinu infarkta neovisno o primijenjenom protokolu. Prvim protokolom tijekom prve dvije godine liječeno je 65 bolesnika. Primali su brzu intravensku infuziju od 10^6 IJ streptokinaze (SK) tijekom 30 minuta, zatim infuziju heparina tijekom iduća 24 sata, te aspirin. Reperfuzija je postignuta u 71% bolesnika, no uz značajnu incidenciju rane reokluzije od 17%. Stoga smo nakon početnih iskustava nekim izmjenama protokola liječenja pokušali smanjiti učestalost reokluzije. U drugom protokolu primjenjivana je veća doza od 1.5×10^6 IJ SK tijekom 60 minuta, zatim infuzija heparina tijekom duljeg perioda od 72 sata, a umjesto antigregacijske peroralna antikoagulantna

terapija. Bolesnici liječeni trećim protokolom su pored prethodno navedene terapije primali i aspirin. U 180 bolesnika liječenih drugim i 110 bolesnika liječenih trećim protokolom došlo je do značajnog smanjenja incidencije reokluzije na 6% i 5% ($p < 0.05$ i $p < 0.01$). Iako je učestalost krvarenja u drugom i trećem protokolu bila veća (10% i 12%) u odnosu na prvi protokol (6%), ove razlike nisu bile statistički značajne. Ostale komplikacije trombolitičke terapije su bile rijetke i blage, a hospitalni mortalitet bolesnika je neovisno o primijenjenom protokolu bio nizak. U bolesnika s reperfuzijom došlo je do značajnog spašavanja miokarda; konačna veličina infarkta bila je za $20 \pm 4\%$ manja od očekivane. Stoga su ovi bolesnici imali značajno manju elektrokardiografsku i enzimatsku veličinu infarkta u usporedbi s bolesnicima bez reperfuzije i onima s reokluzijom. Iako i naši rezultati potvrđuju povoljne učinke trombolitičke terapije u bolesnika s AIM, većina bolesnika dolazi u bolnicu prekasno i stoga ne može biti podvrgnuta ovakvom liječenju.

S U M M A R Y

Acute myocardial infarction (AMI) in 90% of cases is caused by thrombosis on the site of atherosclerotic lesion of the coronary artery. Early administration of thrombolytic therapy may lead to dissolution of the occluding thrombus and reperfusion of ischemic myocardium, with consecutive reduction of infarct size and improvement in the postinfarction left ventricular function. Considering usual indications and contraindications for such treatment, thrombolytic therapy has been used at our coronary intensive care unit since the end of 1984. By retrospective analysis we compared the effects of the three applied protocols. The influence of the achieved reperfusion on myocardial salvage, as on electrocardiographic and enzymatic infarct size, was also analysed regardless of the applied protocol. During the first two years 65 patients were treated according to the first protocol. They received rapid intravenous infusion of 10^6 IU of streptokinase (SK) for 30 minutes, followed by infusion of heparin during the next 24 hours and aspirin. The reperfusion occurred in 71% of patients, however, with a significant early reocclusion rate of 17%. Therefore, after first experiences, we tried to reduce the incidence of early reocclusion by some changes in the protocol. In the second protocol a greater dose of 1.5×10^6 IU of SK was administered intra-

venously over a period of 60 minutes, followed by heparin infusion during the prolonged period of 72 hours, and subsequently by peroral anticoagulants. In the third protocol, in addition to the aforementioned therapy, patients were also given aspirin. In 180 patients treated according to the second protocol and in 110 patients according to the third protocol, early reocclusion was significantly reduced to 6% and 5% respectively ($p < 0.05$ and $p < 0.01$). Although the incidence of bleeding was higher in the second and third protocol (10% and 12%) compared to the first (6%), these differences were not statistically significant. Other complications of thrombolytic therapy were rare and mild, with a low hospital mortality rate independent of the applied protocol. In patients with reperfusion, significant myocardial salvage occurred; the final infarct size was $20 \pm 4\%$ smaller than expected. Therefore, these patients had significantly smaller electrocardiographic and enzymatic infarct size, compared to patients without reperfusion and to those with reocclusion. Although our results confirm the beneficial effects of thrombolytic therapy in patients with AMI, most patients are hospitalized too late and therefore cannot undergo such treatment.

1. U V O D I O B R A Z L O Ž E N J E T E M E

Akutni infarkt miokarda (AIM) jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama (1). Uvođenje koronarnih jedinica intenzivnog liječenja 60-tih godina omogućilo je rano i efikasno liječenje letalnih aritmija i mehaničkih komplikacija AIM (2,3). Stoga je ekstenzivna nekroza miokarda postala glavni uzrok smrti i morbiditeta nakon preboljelog infarkta (4,5).

Kako prognoza bolesnika ovisi o količini preostalog funkcionalno sposobnog miokarda, suvremene metode liječenja nastoje smanjiti veličinu nekrotičnog područja. Pokušaji poboljšanja anaerobnog metabolizma u ishemičnom miokardu, smanjenja njegove potrebe za kisikom i povećanja kolateralnog krvotoka u ugroženoj regiji primjenom farmakoloških sredstava, nisu dali očekivane kliničke rezultate (6). Koncem 70-tih godina dokazana je primarna uloga koronarne tromboze u patogenezi AIM (7,8). Nakon okluzije aterosklerotski promijenjene koronarne arterije, zona nekroze širi se od endokarda prema epikardu i uglavnom unutar 6 sati doseže svoju konačnu granicu (9,10). Kako je rekanalizacijom koronarne arterije unutar tog vremena moguće bitno utjecati na veličinu infarkta (11, 12), postizanje reperfuzije akutno ishemičnog miokarda steklo je prvorazredno kliničko značenje (13,14).

Reperfuziju je moguće postići mehanički, kirurškom revaskularizacijom ugroženog miokarda aortokoronarnim premoš-

tenjem (bypass) (13) ili perkutanom transluminalnom koronarnom angioplastikom (PTCA) (15), no ove metode ograničene su samo na velike centre, jer zahtijevaju specijalnu opremu i stalno pripravan kardiokirurški tim. Treću jednostavniju mogućnost predstavlja primjena farmakoloških sredstava s trombolitičkim djelovanjem (14,16, 17). Najčešće korišteno trombolitičko sredstvo je streptokinaza, koja svojim fibrinolitičkim djelovanjem može otopiti okludirajući tromb (18).

Iako su brojna klinička istraživanja potvrdila vrijednost trombolitičke terapije u AIM, mnoga pitanja vezana za njenu primjenu ostaju još uvijek bez pravog odgovora. U izboru bolesnika to su: vrijednost trombolize u stabilnom donjem infarktu miokarda i nestabilnoj angini pektoris; utvrđivanje gornje starosne granice bolesnika; učinci kasne trombolize (6-24 sata nakon nastupa simptoma) u bolesnika sa i bez anginozne boli; uspješnost trombolitičke terapije u bolesnika s kardiogenim šokom liječenih unutar prva 4 sata. Daljnje dileme vezane su za optimalnu ukupnu dozu, brzinu i trajanje infuzije trombolitika; učinke kombinacija trombolitičkih sredstava; stupanj litičke aktivnosti fibrin-specifičnih trombolitika. Nerazjašnjenim ostaje i optimalan izbor adjuvantne i posttrombolitičke terapije u cilju maksimalnog smanjenja veličine infarkta i prevencije reokluzije (17,19).

Cilj ovog rada bio je usporediti učinke različitih protokola trombolitičke terapije u bolesnika s AIM. Pritom smo analizirali: kliničke karakteristike bolesnika prilikom prijema i njihov utjecaj na postizanje reperfuzije; učestalost reperfuzije i njen učinak na konačnu veličinu infarkta; učestalost reokluzije; komplikacije trombolitičke terapije i mortalitet bolesnika. Time smo nastojali utvrditi koji od korištenih protokola trombolitičke terapije daje optimalne učinke u liječenju bolesnika s AIM, te doprinijeti boljem razumijevanju različitih aspekata intravenske primjene streptokinaze u ovih bolesnika.

Pod ishemičnom bolešću srca podrazumijevaju se oštećenja srca koja nastaju zbog smanjenja ili prestanka opskrbe krvlju miokarda u svezi s bolesnim zbivanjima u sustavu koronarnih arterija (20). U 95% slučajeva ishemične bolesti srca koronarna insuficijencija je uzrokovana aterosklerotičnim suženjima koronarnih arterija. Ovisno o brzini nastanka i stupnju ovih suženja, te metaboličkim potrebama miokarda s druge strane, posljedična ishemija može dovesti do asimptomatskih difuznih atrofičnih i fibroznih promjena u miokardu, ili akutnih kriza boli u prsima s infarktom miokarda ili bez njega (21). Ishemična bolest srca klinički se može manifestirati anginom pectoris, infarktom miokarda, popuštanjem srca uslijed ishemične kardiomiopatije, poremećajima srčanog ritma, nijemom ishemijom ili iznenadnom srčanom smrću (22,23).

Akutni infarkt miokarda je ishemična nekroza dijela srčanog mišića uzrokovana naglim nerazmjerom između njegove opskrbe krvlju i njegovih metaboličkih potreba (1,21,22). Kako je ishemična bolest srca na prvom mjestu uzroka smrti u razvijenim zemljama, a AIM uzrokuje dvije trećine ovakvih smrti, njegovo javno zdravstveno značenje je izuzetno. Tako u Sjedinjenim Državama od AIM godišnje oboljeva oko 1 500 000 bolesnika, a odgovoran je za 25% svih smrtnih slučajeva ili 550 000 umrlih godišnje (24).

2.1. ETIOPATOGENEZA AKUTNOG INFARKTA

AIM je u oko 95% slučajeva uzrokovan koronarnom aterosklerozom sa superponiranom trombozom ili bez nje (21). Aterosklerotski proces karakteriziran je stvaranjem ateromatoznih plakova koji sužuju lumen koronarnih arterija, obično najviše oštećujući njihove proksimalne segmente. Angiografska istraživanja u ranoj fazi transmuralnog infarkta dokazala su u 90% bolesnika prisustvo trombotičke okluzije koronarne arterije na mjestu kompliciranog ateromatoznog plaka (8). Netransmuralni infarkti, međutim, češće nastaju pri jako suženim, ali još uvijek prohodnim koronarnim arterijama, ukoliko postoje povećane metaboličke potrebe miokarda i/ili smanjeni transport kisika. Ovakvoj patogenezi AIM skloniji su bolesnici s plućnim srcem, arterijskom hipertenzijom, hipotenzijom, anemijom, aortalnom stenozom ili cerebrovaskularnim inzultom (1,21,25).

U 5% slučajeva AIM ne nastaje kao posljedica koronarne ateroskleroze. U ove vrlo rijetke uzroke infarkta ubrajaju se: bolesti ascendentne aorte; upalni procesi koronarnih arterija infektivne ili autoimune etiologije; embolijska začepjenja; nasljedne anomalije koronarnih arterija; traume srca; hematološke bolesti s "in situ" trombozom; prolongirani koronarni spazam; razna druga stanja (26).

2.1.1. Etiologija koronarne ateroskleroze

Ateroskleroza je kronična progresivna bolest karakterizirana stvaranjem ateroma u stijenci srednje velikih i velikih arterija. Kao posljedica može nastati suženje lumena i insuficijencija krvotoka u irigacijskom području zahvaćene krvne žile (21). Iako je ateroskleroza ranije smatrana degenerativnim procesom, novije spoznaje potvrđuju njen multifaktorijski nastanak (27). Mnogi čimbenici utječu na rizik nastanka koronarne ateroskleroze i infarkta miokarda. Pored nasljedne sklonosti, poznato je da učestalost AIM progresivno raste sa starošću, s većom predispozicijom u muškoga spola, najizrazitijom u mlađim dobnim skupinama. Tako je u dobi od 45 do 55 godina omjer oboljevanja od AIM 5:1 u korist muškaraca. Ovaj omjer se starenjem smanjuje, a nakon 65. godine gotovo izjednačava. Od faktora rizika na koje je moguće utjecati, poznata je uloga hiperlipoproteinemija, hipertenzije, dijabetesa, pušenja, debljine i smanjene fizičke aktivnosti (28).

2.1.2. Patogeneza koronarne tromboze

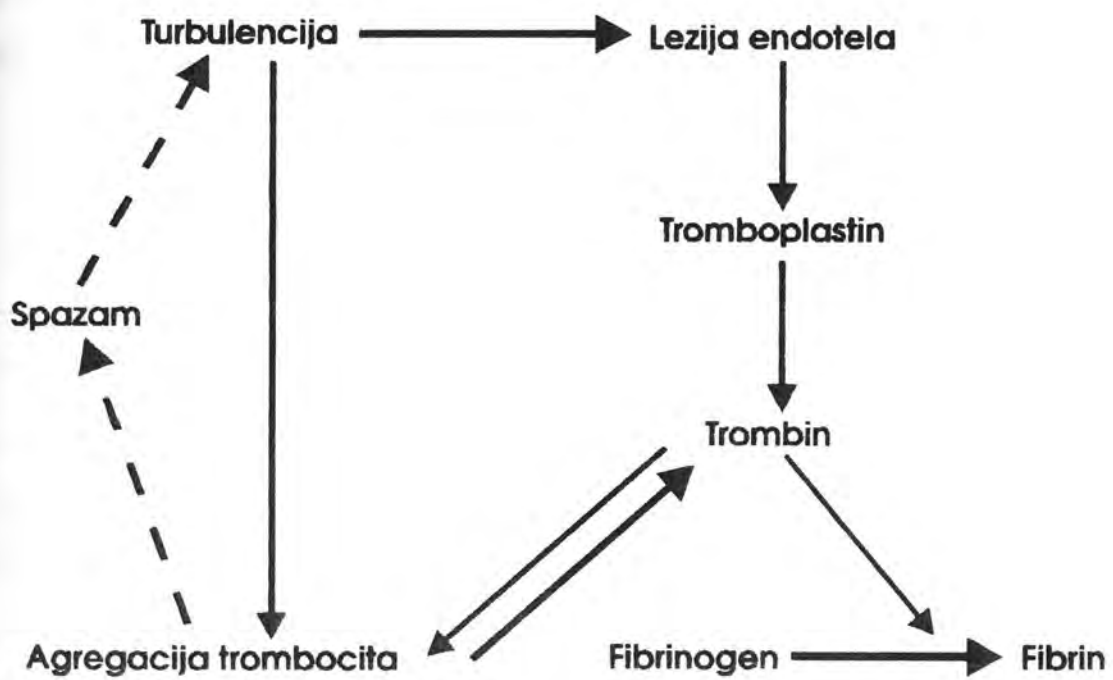
Akutna koronarna tromboza posljedica je složenog slijeda

zbivanja, koja pored aterosklerotskih oštećenja uključuju i koronarni spazam, rupturu ateromatoznog plaka i aktivaciju trombocita (29-31) (slika 1). U bolesnika s koronarnom aterosklerozom prisutna je povećana aktivnost koagulacijskog sustava i trombocita, često uz sniženu fibrinolitičku aktivnost plazme, što stvara sklonost trombozi (32,33). Zbog degenerativnih promjena ateromatoznog plaka u lokalnim uvjetima spazma ili turbulentne struje krvi, nastaju subintimalna krvarenja, fisure ili ulceracije intime. Ova oštećenja izazivaju daljnju aktivaciju trombocita, oslobađanje tromboplastina i drugih protrombotičkih supstancija odgovornih za aktivaciju koagulacijskog sustava. KomPLICIRANI aterom sa superponiranim rastućim tromбом dalje sužuje lumen koronarne arterije ili dovodi do njene potpune okluzije, čemu doprinosi i popratni spazam kojeg uzrokuju oslobođene vazoaktivne tvari (29-31).

2.2. PATOANATOMIJA

Ateromatozni plakovi obično uzrokuju multiple stenoze u sva tri glavna stabla koronarnog sustava. Rjeđe je samo jedno stablo oštećeno, a druga pošteđena. Manje redukcije lumena su bez funkcionalnog značenja, jer tek suženje od 75% uzrokuje

Slika 1. Mehanizmi nastanka koronarne tromboze



veći otpor strujanju krvi od otpora kojeg stvara kapilarna mreža miokarda (34). Kada koronarni protok padne ispod određene kritične granice, dolazi do ishemičnog oštećenja ili nekroze miokarda u ugroženoj regiji. Nekrotični proces započinje 20 minuta nakon akutne trombotičke okluzije koronarne arterije, širi se od endokarda prema epikardu, te obično unutar 6 sati doseže definitivnu granicu (9,10).

2.2.1. Lokalizacija infarkta

Lokalizacija i veličina AIM ovisi o slijedećim čimbenicima: lokalizaciji i stupnju aterosklerotskih suženja koronarnih arterija; veličini irigacijskog područja oštećenih žila; metaboličkim potrebama miokarda; razvijenosti kolateralnog krvotoka; prisutnosti, mjestu i stupnju koronarnog spazma; prisutnosti tkivnih faktora sposobnih da modificiraju nekrotični proces; ravnoteži između endogenih trombotičkih i trombolitičkih supstancija (1).

AIM se s patoanatomskog aspekta može podijeliti u dva osnovna tipa: *transmuralni* infarkt koji zahvaća čitavu debljinu ventrikularne stijenke; *netransmuralni* infarkt u kojem nekroza zahvaća samo subendokardijalne i/ili intramuralne slojeve miokarda, ne protežući se do epikarda (21).

Različitost njihove etiopatogeneze razmatrana je ranije (poglavlje 2.1.).

Infarkt u pravilu zahvaća lijevu klijetku koja je fiziološki opterećenija od desne, te interventrikularni septum. Pridruženi infarkt desne klijetke javlja se u oko trećine bolesnika s inferiornim infarktom lijeve klijetke (35-38), dok je izolirani infarkt desne klijetke izuzetno rijedak, nađen u manje od 3% obduciranih slučajeva (35). Atrijski infarkt se rijetko dijagnosticira, a obično nastaje u sklopu infarkta lijeve klijetke (39-43).

2.2.2. Ventrikularno remodeliranje

Pod ventrikularnim remodeliranjem podrazumijevaju se promjene u veličini, obliku i debljini stijenke lijeve klijetke, koje nastaju kao posljedica preboljelog AIM. Ove promjene se javljaju ne samo u infarktnoj zoni, nego i u neinfarciranom dijelu klijetke, a obuhvaćaju procese ekspanzije infarkta i ventrikularne dilatacije. Ekspanzijom infarkta smatra se pojava akutne dilatacije i stanjenja zone infarkta, koja nije posljedica nove nekroze (44,45). Infarkt elektrokardiografski izgleda veći nego ranije, jer se projicira u veći broj odovoda, no bez ponovnog porasta enzima u

krvi. Kako pojava ekspanzije infarkta ovisi o njegovoj veličini, javlja se gotovo isključivo u transmuralnih infarkta, češće onih prednje stijenke, a može se prepoznati ehokardiografski kao elongacija nekontraktilne regije klijetke (44,46-48).

U postinfarktnom razdoblju odvija se i proces dilatacije neinfarciranog dijela klijetke, koji također uglavnom ovisi o veličini preboljelog infarkta. Iako ventrikularna dilatacija u bolesnika s velikim infarktomb predstavlja kompenzatorni mehanizam održavanja udarnog volumena, ona povećava metaboličke potrebe miokarda i može progredirati do zastojne srčane insuficijencije (49-51).

O ventrikularnom remodeliranju ovisi postinfarktna funkcija lijeve klijetke, koja je glavni prediktor preživljavanja u ovih bolesnika (50-52).

2.3. PATOFIZIOLOGIJA

Ovisno o veličini nekrotičnog područja, u bolesnika s AIM mogu se javiti poremećaji sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke. O stupnju njihove izraženosti ovise i opće hemodinamske reperkusije infarkta te prognoza bolesnika (2,53-66).

2.3.1. Sistolička i dijastolička disfunkcija

Najraniji patofiziološki poremećaj u bolesnika s AIM je smanjenje dijastoličke popustljivosti (compliance) lijeve klijetke, koji se javlja kada nekroza zahvati najmanje 8% njene mase (67). Ukoliko disfunkcionalni segment pređe 15%, dolazi do pada ejekcijske frakcije i minutnog volumena srca, te porasta telesistoličkog i teledijastoličkog volumena lijeve klijetke (68). Kako je porast telesistoličkog volumena jedan od važnih prediktora mortaliteta, prognoza bolesnika ovisi o veličini nekrotičnog područja (52,59-66). Klinički se znaci srčane dekompenzacije javljaju ukoliko disfunkcionalni segment zahvati više od 25%, a kardiogeni šok pri gubitku većem od 40% mase lijeve klijetke (68).

2.4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza AIM se temelji na karakterističnoj kliničkoj slici, dinamici serumskih enzima i elektrokardiografskim promjenama. Temeljnim dijagnostičkim metodama pridružuju se i tehnike prikaza srca i infarciranog područja, kojima se nastoji i kvantitativno utvrditi veličinu infarkta.

2.4.1. Klinička slika

Početak AIM je karakteriziran pojavom substernalne ili prekordijalne intenzivne boli, koja se obično širi u lijevo rame, ruku ili čeljust. Bol je dugotrajna i često praćena općom malaksalošću, strahom, znojenjem, mučninom i povraćanjem. U manjeg broja bolesnika, naročito dijabetičara i starijih osoba, AIM prolazi tiho, bez navedenih simptoma (69).

U fizikalnom nalazu pri AIM donje stijenke najčešće je prisutna vagotonija s posljedičnom bradikardijom i sniženim krvnim tlakom. Pri AIM prednje stijenke često je prisutna tahikardija i povišeni krvni tlak kao posljedica simpatikotonije i povećanog perifernog vaskularnog otpora. Međutim, u bolesnika s infarktom većeg opsega, zbog disfunkcije lijeve klijetke dolazi do pada udarnog volumena srca i sniženja krvnog tlaka. Srčani tonovi su obično oslabljeni i mukloga karaktera, a pri znatnijem oštećenju javlja se treći srčani ton (1,22).

2.4.2. Laboratorijske pretrage

Uslijed ishemične nekroze miokarda u cirkulaciju se

oslobađa čitav niz enzima, što se rutinski koristi u dijagnostici AIM, a od posebne je koristi u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom ili elektrokardiografskim nalazom. Najčešće se analizira aktivnost kreatin kinaze (CK) i njenog izoenzima CK-MB, aspartat aminotransferaze (AST), te laktat dehidrogenaze (LDH) i njenog izoenzima hidroksibutirat dehidrogenaze (HBDH). Pri korištenju navedenih enzima u dijagnostičke svrhe, neophodno je poznavati razlike u njihovoj kinetici (1,22).

U bolesnika s AIM prisutan je i čitav niz manje specifičnih laboratorijskih promjena, kao što su ubrzana sedimentacija eritrocita, leukocitoza i hiperglikemija (1,22).

2.4.3. Elektrokardiogram

Iako se promjene u elektrokardiogramu obično javljaju vrlo rano nakon početka bolesti, dijagnostička vrijednost elektrokardiograma nije apsolutna i negativan nalaz ne isključuje AIM. Na osnovu evolucije karakterističnih ST-T promjena i pojave Q zubaca često je moguće procijeniti starost i lokalizaciju infarkta (1,22). Pri određenim lokalizacijama AIM i elektrokardiografskoj dijagnostici infarkta desne klijetke, pored klasičnih 12 odvoda potrebno je kori-

stiti i dodatne odvode (37,70-79).

AIM se s obzirom na pojavu Q zubaca dijeli u dva tipa: Q infarkt i non-Q infarkt. Iako ova elektrokardiografska podjela ne korelira apsolutno s onom patoanatomskom na transmuralni i netransmuralni infarkt (80,81), mnogi autori smatraju je prognostički važnom (66,82,83).

2.4.4. Ostale metode

U dijagnostici infarkta, pored navedenih metoda, u svakodnevnoj kliničkoj praksi često se koriste rendgenske, ehokardiografske i radionuklidne pretrage. Kompjutorizirana tomografija i nuklearna magnetska rezonancija uglavnom se primjenjuju u istraživačke svrhe.

Rendgenski nalaz srca i pluća u bolesnika s AIM služi procjeni stupnja plućne kongestije i veličine srca. Ovi parametri, kao i kardiotorakalni odnos, imaju važno prognostičko značenje (62,65,66,84,85).

Ehokardiografskim pregledom moguće je utvrditi veličinu i stupanj regionalne kontraktilne disfunkcije miokarda, ejekcijsku frakciju, te eventualnu prisutnost parijetalnog tromba, mehaničke komplikacije infarkta ili perikardijalnog izljeva (86-91).

Radionuklidne metode koriste se u analizi perfuzije i prikazu infarciranog područja (perfuzijska scintigrafija Tl-201 i scintigrafija miokarda Tc-99m pirofosfatom), te određivanju regionalne disfunkcije i ejekcijske frakcije lijeve klijetke (radionuklidna ventrikulografija Tc-99m) (91-94).

2.4.5. Veličina infarkta

Veličina infarkta kao bitan čimbenik prognoze nastoji se odrediti korištenjem postojećih i uvođenjem novih dijagnostičkih metoda. Tako su razvijene formule i "scoring" sistemi za elektrokardiografsko određivanje očekivane i konačne veličine infarkta (95,96). Iako su elektrokardiografske metode pokazale dobru korelaciju s enzimatskom i patoanatomskom veličinom infarkta (97-99), zbog brojnih ograničenja nisu našle primjenu u svakodnevnoj praksi.

Enzimatsko određivanje veličine infarkta temelji se na maksimalnoj i kumulativnoj vrijednosti enzima (100-106). CK i CK-MB imaju najveću specifičnost, no zbog njihove brze dinamike potrebno ih je često određivati. Enzimatska veličina infarkta također dobro korelira s patoanatomskom (97,107). U bolesnika podvrgnutih trombolitičkoj terapiji reperfuzija mijenja uobičajenu dinamiku enzima uzrokujući njihovo brže

oslobađanje u cirkulaciju i višu maksimalnu vrijednost (108-110). Stoga u ovakvim slučajevima pri enzimatskom određivanju veličine infarkta treba koristiti kumulativnu vrijednost enzima (111,112), a neki autori predlažu određene korekcije postojećih matematičkih modela i formula (113,114). U bolesnika s inferiornim infarktomi koji imaju pridruženi infarkt desne klijetke, ovu okolnost treba uzeti u obzir (97,115).

U procjeni veličine infarkta koriste se i ehokardiografske te radionuklidne tehnike, a neki autori preporučuju kombinacije navedenih metoda (116).

2.5. TERAPIJA

U posljednja tri desetljeća terapija AIM je doživjela ogromni napredak, što predstavlja jedan od istaknutih primjera dostignuća moderne medicine uopće. Kako je u ranoj fazi bolesti smrt najčešće uzrokovana ventrikularnom fibrilacijom (117,118), uvođenje koronarnih jedinica 60-tih godina, s kontinuiranim monitoriranjem bolesnika te prevencijom i brзом terapijom primarnih aritmija, smanjilo je dotadašnji hospitalni mortalitet od 30% na 15% (1,2). Daljnje spoznaje o prognostičkoj važnosti veličine infarkta dovele su do pokušaja spašavanja ishemičnog miokarda primjenom farmakoloških

sredstava koja smanjuju njegove metaboličke potrebe i povećavaju kolateralni krvotok u ugroženoj regiji (3,4,119), čime je hospitalni mortalitet dodatno smanjen na oko 12% (1,5,6). Nakon što je 70-tih godina dokazana dominantna uloga koronarne tromboze u patogenezi AIM (7,8), te dinamička evolucija bolesti (9,10), počele su se klinički primjenjivati reperfuzijske metode, koje karakteriziraju "agresivnu" eru liječenja AIM. Time je hospitalni mortalitet smanjen na sadašnjih 3-6%, što u odnosu na početnih 30% predstavlja relativno smanjenje od preko 80% (1).

Liječenje bolesnika s AIM obuhvaća opće mjere, farmakološku terapiju i primjenu reperfuzijskih metoda ukoliko je to moguće.

2.5.1. Opće mjere

U svakog bolesnika s AIM potrebno je provoditi opće mjere koje uključuju početno mirovanje s postupnim povećanjem fizičke aktivnosti, dijetalnu prehranu, održavanje redovitosti stolice, te emocionalno smirenje primjenom sedativa. Ove mjere također obuhvaćaju praćenje i korekciju eventualno postojeće hipovolemije, hipoksije, te poremećaja acidobaznog i elektrolitskog statusa, čime se smanjuje mogućnost pojave

komplikacija (1-3,22).

2.5.2. Farmakološka terapija

Kako je AIM posljedica neravnoteže između opskrbe miokarda krvlju i njegovih aktualnih metaboličkih potreba, farmakološkim sredstvima nastoji se pozitivno utjecati na ovu disproporciju.

Uklanjanjem boli primjenom *morfina* smanjuje se aktivnost simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava, postiže bradikardni i vazodilatatorni učinak, što reducira metaboličke potrebe ishemičnog miokarda. Smanjenje razine cirkulirajućih kateholamina ima i dodatni antiaritmički učinak (120,121).

U svih bolesnika uobičajena je intravenska primjena *nitroglicerina*, osim ukoliko ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Povoljno djelovanje nitroglicerina posljedica je dilatacije epikardijalnih krvnih žila i povećanja kolateralnog krvotoka u ugroženoj regiji, te smanjenja venoskog priljeva lijeve klijetke (preload) uslijed periferne venodilatacije (122,123). Stoga nitroglicerina može smanjiti veličinu infarkta, te povoljno utjecati na ventrikularno remodeliranje i mortalitet bolesnika (124-127). Međutim, u

slučajevima inferiornog infarkta, pogotovo onih s pridruženim infarktom desne klijetke, potreban je oprez zbog opasnosti od hipotenzije (128,129).

Beta-blokatori primijenjeni intravenski u ranoj fazi bolesti sprečavaju proaritmicko djelovanje oslobođenih kateholamina, a svojim bradikardnim i hipotenzivnim učinkom smanjuju metaboličke potrebe ugroženog miokarda. Smanjenjem ishemijske boli postiže se bolja kontrola boli i reducira veličina infarkta (130-132). Brojna klinička istraživanja dokazala su da beta-blokatori značajno smanjuju mortalitet od AIM (133-135), a posebno se preporučuju u bolesnika s hiperdinamičkim stanjem cirkulacije (tahikardijom i hipertenzijom) (1,22).

Antiagregacijska terapija *aspirinom* u bolesnika s AIM pokazala se vrlo korisnom (127), naročito u ISIS-2 ispitivanju gdje je rani mortalitet smanjen za 23% (136). Povoljan učinak aspirina objašnjava se prevencijom reinfarkta u bolesnika sa spontanom ili induciranom rekanalizacijom infarktu korespondirajuće koronarne arterije (127,136).

U brojnim ispitivanjima *antikoagulantna terapija* malim supkutanim dozama heparina značajno je prevenirala pojavu duboke venske tromboze i plućne embolije u bolesnika s AIM (127). Stoga se preporuča u svih bolesnika tijekom početne faze mirovanja. U bolesnika s velikim infarktom, osobito prednje i apikalne lokalizacije, onih sa znacima srčane

dekompenciacije i svih kojima je potrebno produljeno mirovanje, te u bolesnika s infarktom desne klijetke i znacima sistemske venske staze, potrebna je puna intravenska heparinizacija (119,127). Ovakva terapija se zbog prevencije reokluzije provodi i u svih bolesnika liječenih trombolitičkim sredstvima. U nekim od navedenih slučajeva peroralnu antikoagulantnu terapiju potrebno je nastaviti i u duljem postinfarktnom razdoblju (137).

Inhibitori konvertaze angiotenzina (*ACE inhibitori*) u novije se vrijeme sve češće koriste u terapiji bolesnika s AIM. Snizujući periferni vaskularni otpor (afterload), ACE inhibitori smanjuju metaboličke potrebe ishemičnog miokarda, preveniraju rupturu srca i povoljno utječu na procese ventrikularnog remodeliranja (51,138-142).

Iako u bolesnika s AIM *lidokain* dobro suprimira ventrikularnu ektopičnu aktivnost, njegova profilaktička primjena ne smanjuje mortalitet te stoga nije opravdana (143).

Za razliku od obećavajućih rezultata u animalnim modelima (144), *antagonisti kalcija* se nisu pokazali korisnima, a u slučajevima srčane dekompenzacije mogu biti i potencijalno opasni (145-150). Ipak, čini se da u bolesnika s non-Q infarktom diltiazem smanjuje rizik reinfarkta (19).

Pored navedene farmakološke terapije, u liječenju AIM koriste se u određenim slučajevima i brojni antiaritmici te

pozitivna inotropna sredstva. Prilikom svake upotrebe farmakoloških sredstava potrebno je voditi računa o kontraindikacijama za njihovu primjenu.

2.5.3. Reperfuzijske metode

Kako nakon trombotičke okluzije koronarne arterije zona nekroze obično unutar 6 sati doseže svoju konačnu granicu (9,10), reperfuzijom akutno ishemičnog miokarda unutar tog vremena moguće je bitno smanjiti veličinu infarkta (151-153). Iako se reperfuzija spontano javlja u nekih bolesnika (110), uvođenje reperfuzijskih metoda u kliničku praksu znatno je unaprijedilo terapiju AIM (154).

Reperfuziju ugrožene zone moguće je postići mehanički, hitnom kirurškom revaskularizacijom miokarda (155) ili koronarnom angioplastikom (156). Treću jednostavniju mogućnost predstavlja primjena farmakoloških sredstava s trombolitičkim djelovanjem (157).

2.5.3.1. Kirurška reperfuzija

Razvoj kirurških tehnika omogućio je postizanje kirurške

reperfuzije u bolesnika s AIM izvođenjem hitnog aortokoronarnog premoštenja (155). Unatoč dobrim rezultatima i niskom mortalitetu u nekim centrima (158-160), ovu metodu nije moguće široko primjenjivati zbog njenih vremenskih, tehničkih i organizacijskih ograničenja. Operaciju je moguće izvršiti kada AIM nastupi tijekom kardijalne kateterizacije ili PTCA, te u hospitaliziranih bolesnika sa svježim koronarografskim nalazom koji čekaju na zahvat (1).

Kirurška reperfuzija je kontraindicirana u nekompliriranom AIM ukoliko je prošlo više od 6 sati od početka simptoma zbog opasnosti krvarenja u infarktenu zonu (161). Međutim, u bolesnika s recidivirajućom ishemijom i/ili izrazitom hemodinamskom nestabilnošću, u kojih zbog koronarne anatomije nije moguće učiniti PTCA, multipli aortokoronarni bypass može biti od koristi i iza navedenog vremena, iako uz povećani operativni rizik (162,163).

2.5.3.2. Koronarna angioplastika

U bolesnika s AIM koronarnu angioplastiku moguće je koristiti kao jedinu metodu postizanja reperfuzije (primarna PTCA) (156,164-168) ili u kombinaciji s trombolitičkom terapijom (169-171). Primarnom PTCA reperfuzija se postiže u 80-

90% slučajeva, uz reokluziju od 10-15% (164-168,172,173). Unatoč ovako dobrim rezultatima, primarna PTCA nije našla široku primjenu u liječenju AIM, jer je izvediva samo u većim medicinskim centrima s adekvatnom opremom i izvježbanim stručnim timom. Međutim, ukoliko su ispunjeni svi potrebni uvjeti, primarna PTCA se može poduzeti unutar 4-6 sati od početka infarkta, a svakako je poželjna u slučajevima ekstenzivne ishemije kada postoje kontraindikacije za trombolitičku terapiju (1,172,178).

Kako nakon trombolize na mjestu rekanalizacije koronarne arterije vrlo često perzistira signifikantna rezidualna stenozna, neposredno izvođenje PTCA moglo bi povećati koronarni protok i smanjiti mogućnost reokluzije. Međutim, nekoliko kliničkih istraživanja pokazalo je da izvođenje PTCA neposredno nakon uspješne trombolitičke terapije povećava mogućnost pojave reokluzije i komplikacija, ne smanjujući istodobno mortalitet bolesnika (170,175-177). U slučaju neuspjeha trombolitičke terapije, neposrednom PTCA ("rescue angioplasty") moguće je postići reperfuziju u preko 75% bolesnika i time poboljšati prognozu bolesnika (171,178,179). Iako pitanje izbora bolesnika u optimalnoj primjeni ovakve PTCA ostaje neriješeno (171,174), većina centara izvodi je samo u nestabilnih bolesnika s perzistirajućom ekstenzivnom ishemijom i/ili lošim hemodinamskim stanjem, a u kojih to koronarna

anatomija dozvoljava (1,174,178).

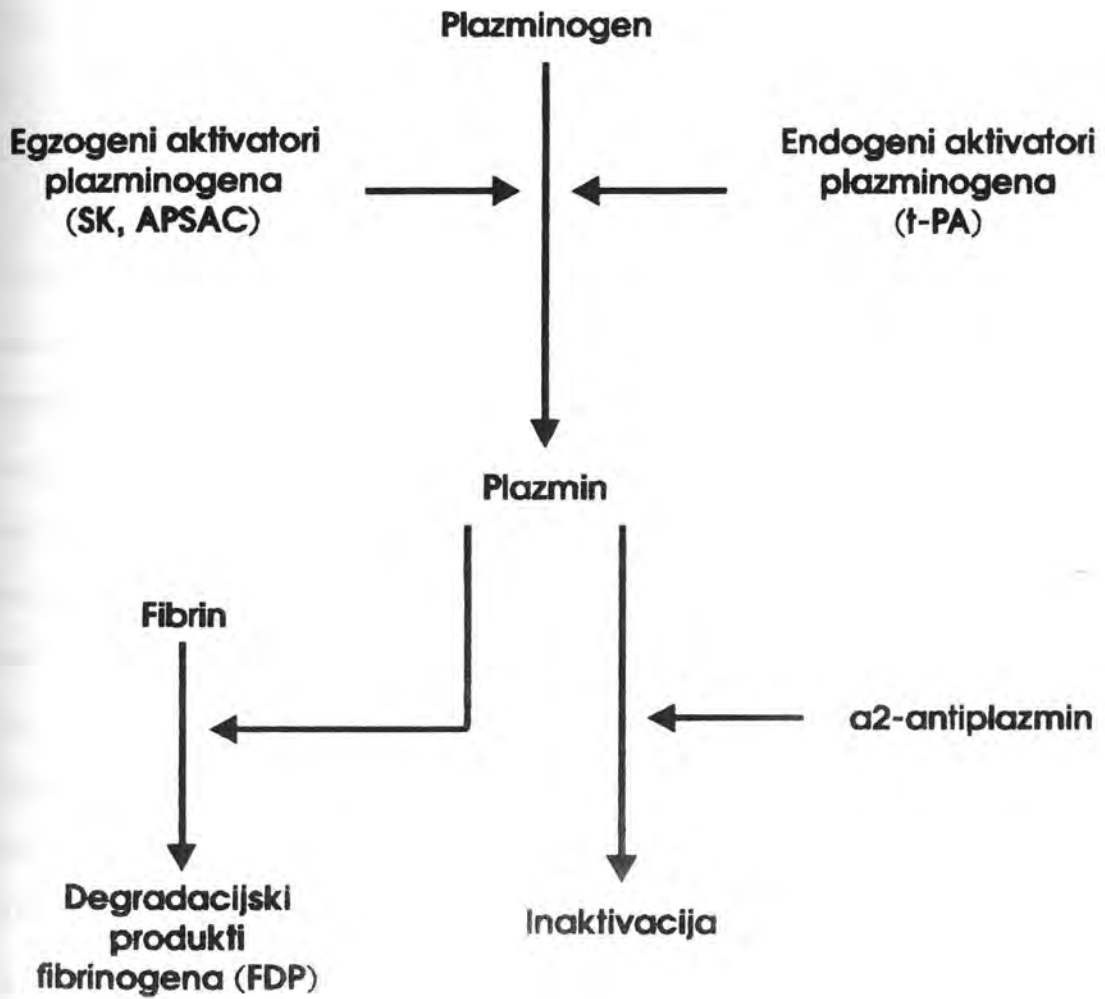
2.5.3.3. Trombolitička terapija

Upotreba trombolitičkih sredstava u AIM temelji se na spoznaji da okluzivni vaskularni proces može biti prekinut otapanjem fibrinskog ugruška i ponovnim uspostavljanjem anterogradnog protoka. Rezultati ovakve terapije ovise o vremenu proteklom od početka simptoma, brzini razvoja nekroze i količini preostalog ishemičnog miokarda (17). Brojna istraživanja pokazala su da rana primjena trombolitičke terapije povećava učestalost reperfuzije (180-183), značajno doprinosi spašavanju ugroženog miokarda i očuvanju funkcije lijeve klijetke (184-187), te smanjuje mortalitet bolesnika (136,188-196). Pozitivni učinci trombolize na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet veći su od bilo koje druge metode liječenja kardiovaskularnih bolesti (133,197,198). Iz navedenih razloga, kao i njene jednostavnosti, ekonomičnosti i mogućnosti primjene u velikog broja bolesnika s AIM, trombolitička terapija se danas široko primjenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi (199).

2.6. TROMBOLIZA

Mehanizam kojim sva trombolitička sredstva djeluju fibrinolitički je aktivacija plazminogena vezanog na fibrin tromba u aktivni proteolitički enzim plazmin (200) (slika 2). Pri intravenskoj primjeni nije moguće izbjeći i istodobnu aktivaciju cirkulirajućeg plazminogena. Iako se dio slobodnog plazmina brzo neutralizira α_2 -antiplazminom, veći dio ostaje prisutan i vrši razgradnju fibrina, fibrinogena, te brojnih drugih adhezivnih i koagulacijskih proteina potrebnih za normalnu hemostazu (200). Tako dolazi do degradacije trombospondina, fibronektina, trombocitnih receptorskih glikoproteina, von Willebrandovog faktora, te faktora V i VIII. Stvoreni degradacijski produkti fibrinogena (FDP) svojim antitrombinskim i antiagregacijskim djelovanjem dodatno inhibiraju hemostatske mehanizme (200). Kao posljedica navedenih zbivanja u bolesnika se pored trombolize javlja sklonost krvarenju. Opisano djelovanje trombolitičke terapije najizrazitije je tijekom prvog sata, a idućih sati uslijed ponovne sinteze α_2 -antiplazmina i navedenih proteina, te iščezavanja FDP, ovi učinci slabe (200). Kako sva trombolitička sredstva pored fibrinolitičkog djelovanja izazivaju i paradoksalne okultne prokoagulantne učinke (201), u prisutnosti signifikantne rezidualne stenoze i kompliciranog

Slika 2. Mehanizam fibrinolize uzrokovane trombolitičkim sredstvima



ateroma povećava se mogućnost nastanka reokluzije.

Trombolitička sredstva moguće je primijeniti selektivno intrakoronarno (112,157,188,202-207) ili sistemski intraven-ski (189-196,208-216).

2.6.1. Intrakoronarna tromboliza

Iako intrakoronarna tromboliza omogućava direktnu vizualizaciju uzroka infarkta i postizanja reperfuzije, te smanjuje rizik sistemskih komplikacija, nekoliko je nedostataka ovakvog načina liječenja. Provođenje urgentne koronarne angiografije je složeno i skupo, te ograničeno samo na veće medicinske centre. Stoga bi se intrakoronarnu trombolizu moglo primjenjivati samo u maloga broja bolesnika s AIM. Međutim, osnovni nedostatak ove metode je vremensko odgađanje za 1-2 sata, što može bitno umanjiti masu spašenoga miokarda. Unatoč nešto češćem postizanju reperfuzije pri intrakoronarnoj trombolizi u odnosu na intravensku trombolizu (80-90% prema 60-75%) (14,202- 216), potonjoj se zbog jednostavnosti i brzine daje prednost. Intrakoronarnu trombolizu trebalo bi primjenjivati samo u bolesnika u kojih infarkt nastupi tijekom koronarne angiografije (1).

2.6.2. Intravenska tromboliza

Nakon što su brojna klinička istraživanja pokazala da intravenska tromboliza u ranoj fazi infarkta predstavlja relativno sigurnu metodu postizanja reperfuzije (189-196,208-216), ova metoda postala je najčešće korištenom reperfuzijskom metodom (19). Rezultati ipak variraju ovisno o primijenjenom trombolitičkom sredstvu, njegovoj dozi i vremenu proteklom od početka simptoma (19,208-216). Najbolji rezultati u postizanju reperfuzije i smanjenju veličine infarkta postižu se unutar 4 sata od početka simptoma (14,17,208-216). Međutim, u nekim istraživanjima kasna tromboliza od 6 do 24 sata nakon početka simptoma neočekivano je rezultirala značajno nižim mortalitetom i boljom postinfarktnom funkcijom lijeve klijetke (136,191,212). Smatra se da i ovakva kasna rekanalizacija infarktu odgovarajuće koronarne arterije povoljno utječe na procese sanacije infarkta i ventrikularnog remodeliranja, a zbog pospješivanja kolateralnog krvotoka smanjuje mogućnost reinfarkta (217,218).

2.6.3. Trombolitička sredstva

Od trombolitičkih sredstava najčešće se koriste strepto-

kinaza (SK), tkivni aktivator plazminogena (t-PA) i acilirani plazminogen-streptokinaza aktivatorski kompleks (APSAC). Navedeni lijekovi su od američke Uprave za hranu i lijekove (Food and Drug Administration) jedina tri trombolitička sredstva odobrena za intravensku primjenu u SAD (1,199).

2.6.3.1. Streptokinaza

SK (Streptase[®], Kabikinase[®]) je produkt β -hemolitičkog streptokoka grupe C koja u ekvimolarnoj količini s plazminogenom stvara aktivatorski kompleks, a ovaj onda vrši pretvorbu preostalog plazminogena u plazmin (18,200). Nakon prve primjene SK u liječenju bolesnika s AIM 50-tih godina (219), brojnim multicentričnim istraživanjima stečeno je veliko iskustvo (209). Iako neki drže da optimalna intravenska doza SK nije definitivno utvrđena (14,17), većina autora preporuča doze između $1-2 \times 10^6$ IJ s brzinom infuzije od $15-20 \times 10^3$ IJ/min. (209,220). Uobičajeno se daje $1,5 \times 10^6$ IJ intravenski tijekom 60 minuta. Iako SK ima poluživot od 30 minuta, uzrokuje sistemsko "litičko stanje" tijekom 12-24 sata, a reperfuziju postiže u 50-60% bolesnika (1,199). Zbog dokazanog smanjenja mortaliteta (136,191,212) i relativno niske cijene, SK je danas najčešće korišteno trombolitičko sredstvo.

Kao bakterijski produkt SK može izazvati alergijske reakcije ili biti neutralizirana preegzistentnim antitijelima (199,221,222). Otpornost na uobičajenu dozu SK u većine bolesnika koji su preboljeli streptokoknu infekciju nema većeg kliničkog značenja, jer je titar neutralizirajućih antitijela obično nizak (223). Nakon intravenske primjene SK značajan titar specifičnih IgG antitijela pojavljuje se između trećeg i petog dana, a maksimalne vrijednosti, 20-200 puta veće od onih prije liječenja, doseže nakon 2 tjedna (224-226). Tijekom idućih 6 mjeseci titar ovih antitijela postupno opada, a zatim kroz dulje razdoblje perzistira na značajnim vrijednostima u većine bolesnika (225-227). Stoga se ponovno davanje SK ne preporuča u bolesnika koji su je primili u posljednjih 6 do 12 mjeseci (199).

2.6.3.2. Tkivni aktivator plazminogena

Tkivni aktivator plazminogena je prirodni fibrinolitički enzim kojeg luče endotelne stanice sprečavajući *in vivo* trombozu (200). Izolacija t-PA u početku je vršena iz kulture stanica humanog melanoma, a danas se proizvodi rekombinantnom DNA tehnologijom (single-chain rt-PA, *alteplaza*, Activase®; double-chain rt-PA, *duteplaza*) (228,229). Iako se zbog njego-

vog prirodnog podrijetla i fiziološke uloge očekivala veća fibrin-specifičnost negoli kod SK, t-PA u terapijskim dozama također izaziva sistemsko "litičko stanje", no ovaj učinak, zbog kratkog poluživota od 4 minute, traje kraće (228,229). Daje se u inicijalnom bolusu od 6 mg, nakon čega slijedi intravenska infuzija 54 mg tijekom prvog sata, te 40 mg tijekom iduća dva sata (228,229).

Iako je u komparativnim istraživanjima učestalost reperfuzije bila veća nakon intravenske primjene t-PA negoli SK (75-85% prema 50-60%) (180,181,230), nije uočena i značajna razlika u smanjivanju mortaliteta (231, 232). Kako t-PA nije antigeničan, moguće ga je ponavljano davati. Međutim, značajan nedostatak u odnosu na SK je njegova višestruko veća cijena (233).

2.6.3.3. Acilirani plazminogen-streptokinaza aktivatorski kompleks

APSAC (*anistreplaza*, Eminase[®]) je hibridna molekula čijim se deaciliranjem u plazmi oslobađa fibrinolitički aktivni plazminogen-streptokinaza kompleks (200,234). Sintetiziran je u želji da se nađe trombolitičko sredstvo s povoljnijom farmakokinetikom i većom fibrin-specifičnošću. Daje

se intravenski u dozi od 30 mg tijekom 2-5 minuta (199,235). APSAC ima poluživot od 70 minuta, izaziva snažnu fibrinogenezu, a reperfuziju postiže u oko 60% bolesnika (1,235). Zbog svoje antigeničnosti može izazvati alergijske reakcije i ne smije se ponavljati, a također je značajno skuplji od SK (234,235).

2.6.3.4. Ostala trombolitička sredstva i kombinacije

Iako su navedenim tromboliticima postignuti značajni rezultati u liječenju bolesnika s AIM, kontinuirano se vrše ispitivanja preostalih trombolitičkih sredstava te njihovih kombinacija. Također se deriviranjem postojećih supstancija pokušavaju pronaći novi spojevi s poboljšanim svojstvima (236).

Urokinaza primijenjena intravenski u bolusu od 2×10^6 IJ (237,238) ili infuziji od 3×10^6 IJ tijekom 90 minuta (239,240), nije pokazala prednosti u odnosu na SK, a izuzetno je skupa. *Prouroukinaza* (single-chain urokinase-type plasminogen activator, scu-PA, *saruplaza*) je davana intravenski u dozi od 40-80 mg tijekom 60 minuta (241-243), te u kombinaciji s urokinazom (244,245) i rt-PA (246). Ispitivane su i kom-

binacije urokinaze sa rt-PA (239), te SK i rt-PA (247). Iako je sinergizam omogućio primjenu manjih doza i nešto veću fibrin-specifičnost, nova trombolitička sredstva i navedene kombinacije nisu pokazale značajnijih prednosti (248).

2.6.4. Izbor bolesnika

Iako se ranije odnos između koristi i rizika od trombolitičke terapije smatrao povoljnijim u anteriornom negoli u inferiornom infarktu, zaključeno je da on ovisi o veličini, a ne samoj lokalizaciji infarkta (249,250). Stoga je očekivana korist to veća što je veća ugrožena zona miokarda. Trombolitička terapija se u početku izbjegavala u bolesnika starijih od 70 godina zbog veće bojazni od komplikacija. Međutim, kako je prognoza AIM u starosti lošija (66), kasnije analize pokazale su da upravo stariji bolesnici mogu od ovakve terapije imati povećane koristi (251). Učinci trombolitičke terapije u non-Q infarktu i nestabilnoj angini pectoris nisu jasni i još se istražuju (19).

Iako u izboru bolesnika nije poželjno postavljati čvrste kriterije, potrebno je voditi računa o preporučenim indikacijama i kontraindikacijama za trombolitičku terapiju.

2.6.4.1. Indikacije

Trombolitičku terapiju moguće je primijeniti ukoliko su zadovoljeni slijedeći uvjeti: 1. hospitalizacija unutar 6 sati od početka simptoma; 2. elektrokardiografska slika subepikardijalne lezije (elevacija ST segmenta ≥ 0.1 mV u najmanje 2 odvoda); 3. trajanje anginozne boli preko 30 minuta i perzistiranje ST promjena unatoč sublingvalne primjene nitroglicerina; te 4. odsutnost kontraindikacija (1,14).

U slučajevima perzistirajuće boli i elektrokardiografskih promjena, trombolitičku terapiju moguće je primijeniti i nakon navedenih 6 sati. U bolesnika u kojih je ranije primijenjena SK ili APSAC, kao i onih s izraženom hipotenzijom, treba koristiti t-PA (1).

2.6.4.2. Kontraindikacije

Apsolutnim kontraindikacijama za trombolitičku terapiju smatraju se: aktivno unutarnje krvarenje; nedavna prolongirana ili traumatska kardiopulmonalna resuscitacija; svježa trauma glave ili poznata intrakranijalna neoplazma; moguća disekcija aorte; suspektna trudnoća; ozbiljna arterijska

hipertenzija (krvni tlak viši od 200/110 mmHg); ranija alergijska reakcija na SK ili APSAC (ne i za t-PA); sva stanja s visokim rizikom od krvarenja (1).

Relativne kontraindikacije su: preboljeli cerebrovaskularni inzult; značajna bubrežna i/ili jetrena insuficijencija; ranija hemoraška dijateza; nedavna trauma ili veća operacija (unutar 6 tjedana); nedavna punkcija nekompresibilne arterije (unutar 14 dana), aktivna menstruacija ili laktacija; ranija primjena SK ili APSAC (ne i za t-PA); dob iznad 80 godina (1).

Intravaskularni kateter je u slučaju potrebe neophodno postaviti prije trombolitičke terapije, a kasnije ovakav zahvat treba izbjegavati.

2.6.5. Reperfuzija

Reperfuzijom akutno ishemičnog miokarda smanjuje se veličina infarkta, poboljšava sistolička i dijastolička funkcija lijeve klijetke, te smanjuje mortalitet bolesnika (218). Kasnijom rekanalizacijom okludirane koronarne arterije ostvaruje se bolji kolateralni krvotok, što također pozitivno utječe na postinfarktenu funkciju lijeve klijetke i smanjuje mogućnost reinfarkta (217,252).

U bolesnika u kojih trombolitička terapija nije dovela do reperfuzije, naročito onih s nestabilnim tijekom bolesti, moguće je poduzeti invazivne mjere za ponovno uspostavljanje prohodnosti okludirane koronarne arterije (253,254). Jednu mogućnost predstavlja izvođenje neposredne PTCA (179), a drugu intrakoronarna aplikacija istog ili nekog drugog trombolitičkog sredstva (255). Iako je urgentna koronarna angiografija najpouzdanija metoda dijagnosticiranja postignute reperfuzije, njena rutinska primjena u bolesnika liječenih trombolitičkom terapijom je nepotrebna i potencijalno opasna (170,175), a zbog tehničkih i organizacijskih ograničenja u mnogim centrima i neizvediva. Stoga je u procjeni postizanja reperfuzije uobičajena upotreba neinvazivnih metoda, koje uključuju kliničke, elektrokardiografske i enzimatske kriterije (256).

Reperfuzija se očituje pojavom tzv. "reperfuzijskog sindroma" (14), kojega karakterizira: 1. nagli prestanak ili znatno smanjenje anginozne boli, te poboljšanje općeg stanja bolesnika (256,257); 2. brzi povratak ST segmenta u izoelektričnu liniju i brza daljnja evolucija EKG obrasca (258-261); 3. pojava "specifičnih" reperfuzijskih aritmija (ubranog idioventrikularnog ritma, kasnih ventrikularnih ekstrasistola) (261-265); 4. nagli nestanak eventualno preegzistirajućih smetnji kondukcije (14,256); i 5. nagli porast serumske ak-

tivnosti CK i CK-MB (tzv. "wash out" fenomen), s ranim vrhom i najvišom vrijednošću unutar 12 sati (266-268).

Kako navedene metode nisu apsolutno pouzdane i ne moraju uvijek dobro korelirati sa stvarnim stanjem (256,257), stalno se traga za novim, pouzdanijim i bržim mogućnostima dijagnosticiranja postignute reperfuzije. Neki autori iz krivulje CK-MB izračunavaju konstantu pojave enzima u krvi, koristeći je kao dodatni kvantitativni kriterij u procjeni reperfuzije (269,270). U novije vrijeme sve se češće istražuje dijagnostička vrijednost mioglobina (268,271,272), CK-MB izoformi (273,274) i specifičnog kardijalnog antigena troponina T (272,274), kao novih serumskih markera reperfuzije.

Pored navedenih povoljnih učinaka, ovisno o duljini trajanja i stupnju prethodne ishemije, reperfuzija može dovesti i do reverzibilnog (tzv. "stunned myocardium") i/ili ireverzibilnog oštećenja mišićnih stanica (276-278).

2.6.5.1. Reperfuzijsko oštećenje

Mehanizmi reperfuzijskog oštećenja miokarda mogu biti višestruki (279). Kako reperfuzija potencira edem stanica nastao ishemijom, ovakav edem može spriječiti uspostavljanje mikrocirkulacije u ugroženom području (tzv. "no-reflow" fe-

nomen) (280). Krvarenjem iz oštećenih malih krvnih žila može nastati hemoragični infarkt, što izgleda ne rezultira i njegovom ekstenzijom. Mogućnost nastanka hemoragičnog infarkta veća je pri reperfuziji postignutoj farmakološkim negoli mehaničkim načinom (281-284). Toksično djelovanje kalcija i slobodnih radikala kisika, u čijem nastanku sudjeluju aktivirani leukociti, može dodatno oštetiti ili izazvati smrt miocita (278,285). Iako su ovom podložne uglavnom teško oštećene stanice, primjena inhibitora sinteze i "čistača" slobodnih radikala možda bi povećala masu spašenoga miokarda (19,279, 286).

2.6.6. Komplikacije trombolitičke terapije

Alergijske reakcije se javljaju u oko 2%, a hipotenzija u 4-10% bolesnika liječenih SK (136,212,231). Ove komplikacije su obično blage i moguće ih je lako kontrolirati. Daleko ozbiljnija komplikacija intravenske trombolize je krvarenje. Na mjestu punkcije krvnih žila javlja se u oko 70% bolesnika, a od spontanijih krvarenja najteže je ono intrakranijalno s učestalošću od oko 0.5% (287,288). Iako je incidencija intrakranijalnog krvarenja tek nešto viša u odnosu na bolesnike liječene isključivo antikoagulantnom terapijom, radi se o

hemoragičnim inzultima s teškim oštećenjima mozga (212,287, 288). Opisane su i rijetke komplikacije poput rupture slezene i masne embolije (289,290).

2.6.7. Reokluzija

U većine bolesnika nakon trombolize prisutna je signifikantna rezidualna stenoza koronarne arterije s egzulceriranim ateromatoznim plakom na mjestu postignute rekanalizacije (291-295). Zbog njegove izrazite trombogeničnosti, rana reokluzija je relativno česta i javlja se u 5-30% bolesnika (202-216). Iako reokluzija može proći asimptomatski, obično se očituje ponovnim nastupom anginozne boli, koju prati reelevacija ST segmenta i ponovni porast serumskih enzima (dvostruki vrh CK) (14,17). Učestalost reokluzije nastoji se smanjiti primjenom antiagregacijske i antikoagulantne terapije (296), a postojanje signifikantne rezidualne stenoze riješiti metodom PTCA (297) ili kirurškom revaskularizacijom miokarda (298).

Kada nakon trombolitičke terapije i postignute reperfuzije reokluzija ipak nastupi, moguće je primijeniti t-PA. Ukoliko je prošlo manje od 12 sati od prethodnog davanja t-PA ili 24 sata od prethodne terapije SK, dozu t-PA treba reduci-

rati na 25-50%, a u ostalim slučajevima vrlo oprezno primijeniti punu dozu (1).

2.6.8. Adjuvantna i posttrombolitička terapija

Svrha je adjuvantne i posttrombolitičke terapije povećati masu spašenoga miokarda, održati prohodnost rekanalizirane arterije, te smanjiti postinfarktni morbiditet i mortalitet.

Povećanje mase spašenoga miokarda postiže se ranom primjenom *nitroglicerina* i *beta-blokatora*, a prohodnost rekanalizirane arterije nastoji održati *antiagregacijskom* i *antikoagulantnom* terapijom. Navedena farmakološka sredstva, kao i ostala koja se uobičajeno koriste u liječenju AIM, opisana su u poglavlju 2.5.2. U bolesnika s recidivirajućom ishemijskom i/ili hemodinamskom nestabilnošću potrebno je energično poduzeti adekvatnu medikamentoznu terapiju. Tek kada se ovakvim liječenjem ne postignu zadovoljavajući rezultati, treba učiniti kateterizaciju srca, te prema nalazu koronarne anatomije izvršiti PTCA ili aortokoronarno premoštenje (296).

3,1

1700

181

1992

prin

3. BOLESNICI I METODE

1700

3.1. BOLESNICI

Istraživanjem su obuhvaćeni svi bolesnici s AIM liječeni trombolitičkom terapijom u Koronarnoj jedinici Interne klinike Kliničkog bolničkog centra Rijeka od konca 1984. do konca 1992. godine.

U izboru bolesnika korištene su slijedeće indikacije za primjenu trombolitičke terapije (14):

1. hospitalizacija unutar 6 sati od početka simptoma;
2. elektrokardiografska slika subepikardijalne lezije (elevacija ST segmenta ≥ 0.1 mV u najmanje 2 odvođa);
3. trajanje anginozne boli preko 30 minuta i perzistiranje ST promjena unatoč sublingvalne primjene nitroglicerina.

Pritom su u obzir uzimane slijedeće kontraindikacije za trombolitičku terapiju (14):

1. hemoraška dijateza;
2. teška hipertenzija (krvni tlak viši od 200/120mmHg);

3. intrakranijalna bolest ili preboljeli cerebrovaskularni inzult;
4. teška retinopatija;
5. krvarenje iz peptičkog ulkusa unutar jedne godine;
6. teška jetrena ili bubrežna insuficijencija;
7. operativni zahvat unutar 3 mjeseca;
8. punkcija veće arterije unutar 2 tjedna;
9. prolongirana ili traumatska kardiopulmonalna resuscitacija unutar 2 tjedna;
10. liječenje antikoagulantnim sredstvima unutar 24 sata;
11. ranije liječenje SK u razdoblju od četvrtog dana nakon prethodne primjene do unutar jedne godine;
12. dob iznad 70 godina.

U bolesnika liječenih drugim i trećim protokolom, dob iznad 70 godina predstavljala je relativnu kontraindikaciju za trombolitičku terapiju. Bolesnici s aritmijama, znacima zastoje srčane insuficijencije ili šoka nisu bili isključivani.

U svih bolesnika praćen je niz kliničkih, laboratorijskih i elektrokardiografskih varijabli, a dobiveni podaci unošeni su u kompjutorsku bazu podataka. Od kliničkih vari-

jabli kod prijema praćeni su: dob; spol; postojanje ranije arterijske hipertenzije i/ili dijabetesa; raniji infarkt miokarda; funkcionalni stadij srca po Killipu (2); lokalizacija infarkta; vrijeme od početka simptoma do primjene SK.

Ranijom arterijskom hipertenzijom smatran je podatak o ranijem liječenju zbog povišenog krvnog tlaka ili ranije, u najmanje dva navrata, izmjeren povišen krvni tlak (sistolički >160 mmHg i/ili dijastolički >90 mmHg). Ranijim dijabetes melitusom smatran je podatak o ranije verificiranom dijabetesu.

Dijagnoza AIM je postavljana kada su bila zadovoljena najmanje dva od slijedeća tri kriterija:

1. karakteristična prolongirana anginozna bol;
2. porast serumske aktivnosti kreatin kinaze (CK), aspartat aminotransferaze (AST) i laktat dehidrogenaze (LDH);
3. elektrokardiografske ST-T promjene sa ili bez razvoja novih Q zubaca.

U slučajevima kada su elektrokardiografski registrirane samo ST-T promjene, porast enzima je bio nužan kriterij za postavljanje dijagnoze AIM (1).

Lokalizacija infarkta određivana je na temelju elektro-

kardiografskih promjena. Svi bolesnici podijeljeni su na one s Q infarktom (pojava novih Q zubaca) i non-Q infarktom (samo ST-T promjene). Bolesnici s Q infarktom su dalje podijeljeni u dvije grupe:

1. Prednji infarkt (Q u V_1 do V_4) i/ili lateralni infarkt (Q u V_5 , V_6 i/ili D_1 i aVL, a bez Q u V_1 do V_4);
2. Donji infarkt (Q u D_2 , D_3 i aVF) i/ili stražnji infarkt (porast R zupca u V_1 ili V_2) (41).

Pod vremenom od početka simptoma do primjene SK podrazumijevano je vrijeme koje je proteklo od početka tegoba za koje se moglo smatrati da predstavljaju nastup AIM, pa do početka infuzije SK.

3.2. TROMBOLITIČKA TERAPIJA

Trombolitička terapija brзом intravenskom infuzijom SK u bolesnika s AIM počela se primjenjivati u našoj Koronarnoj jedinici koncem 1984. godine. Nakon početnih iskustava u primjeni prvog protokola liječenja tijekom razdoblja od 2 godine, u cilju poboljšanja rezultata, izvršena je prva, a kasni-

je i druga modifikacija protokola. Tako su do konca 1992. godine korištena ukupno tri protokola trombolitičke terapije:

PROTOKOL I

1. deksametazon 8 mg i.v.
2. 10^6 IJ SK tijekom 30 min i.v.
3. heparin tijekom 24 h i.v.
4. acetilsalicilna kiselina (ASA) 100 mg/dan

PROTOKOL II

1. deksametazon 8 mg i.v.
2. 1.5×10^6 IJ SK tijekom 60 min i.v.
3. heparin tijekom 72 h i.v.
4. peroralni antikoagulans
5. heparin s.c. do optimalnog protrombinskog vremena (PV)

PROTOKOL III

1. deksametazon 8 mg i.v.
2. 1.5×10^6 IJ SK tijekom 60 min i.v.
3. heparin tijekom 72 h i.v.
4. peroralni antikoagulans
5. heparin s.c. do optimalnog PV
6. ASA 100 mg/dan

Deksametazon je primjenjivan u svrhu prevencije alergijskih reakcija na SK. Bolesnici liječeni prvim protokolom u slučajevima pada fibrinogena ispod 0.5 g/l dobivali su svježe smrznutu plazmu. U svih bolesnika poduzimane su i sve potrebne mjere konvencionalnog liječenja.

3.3. PROCJENA REPERFUZIJE I REOKLUZIJE

Učinci trombolitičke terapije praćeni su elektrokardiografskim monitoriranjem bolesnika i serijskim snimanjem elektrokardiograma, serijskim određivanjem serumskih enzima (CK, AST i LDH) i koagulacijskih testova (fibrinogena, trombinskog vremena, parcijalnog tromboplastinskog vremena i vremena zgrušavanja).

Uzorci krvi za određivanje CK vađeni su svaka 2 sata tijekom prva 4 sata nakon prijema; svaka 4 sata do prva 24 sata; svakih 6 sati do 48 sati; te svaka 24 sata do 5 dana. Serumaska aktivnost AST i LDH određivana je neposredno nakon prijema, te najmanje jednom na dan sve do normalizacije nalaza. CK je određivana optimiziranom standardnom ultraviolet metodom s NADP, s normalnom vrijednošću do 130 IJ/l. Određivanje AST i LDH je vršeno optimiziranim standardnim testom s NADH, s normalnom vrijednošću do 25 IJ/l za AST, te do 320

IJ/1 za LDH.

Koagulacijski testovi su određivani standardnim koagulometrijskim metodama, s normalnim rasponom od 1.5 do 4.5 g/l za fibrinogen, 16-20 sekundi za trombinsko vrijeme, 35-45 sekundi za parcijalno tromboplastinsko vrijeme, te 5-10 minuta za vrijeme zgrušavanja.

Reperfuzija je procjenjivana na temelju prisutnosti takozvanog "reperfuzijskog sindroma" (14), koji je uključivao slijedeće kriterije:

1. nagli prestanak ili znatno smanjenje anginozne boli, te poboljšanje općeg stanja bolesnika;
2. brzi povratak ST segmenta u izoelektričnu liniju i brzu daljnju evoluciju infarktnog EKG obrasca;
3. pojavu "specifičnih" reperfuzijskih aritmija (ubrzanog idioventrikularnog ritma, kasnih ventrikularnih ekstrasistola);
4. nagli porast serumske aktivnosti CK (tzv. "wash out" fenomen);
5. rani vrh CK s najvišom vrijednosti unutar 12 sati;
6. nagli nestanak eventualno preegzistentnih smetnji kondukcije.

Smatrali smo da je do reperfuzije došlo kada su bila prisutna najmanje 4 od mogućih 6 kriterija. U nekih bolesnika rekanalizacija infarktu korespondirajuće koronarne arterije dokazivana je angiografski u četvrtom tjednu boravka.

U bolesnika s postignutom reperfuzijom praćena je učestalost pojave reokluzije, koju je karakteriziralo ponovno javljanje anginozne boli, reelevacija ST segmenta i ponovni porast aktivnosti serumskih enzima (dvostruki vrh CK) (14).

3.4. ODREĐIVANJE VELIČINE INFARKTA

Učinak postignute reperfuzije na spašavanje ugroženog miokarda i smanjenje konačne veličine AIM, procjenjivan je korištenjem enzimatskih i elektrokardiografskih metoda izračunavanja veličine AIM. Pritom su, neovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije, uspoređivani svi bolesnici s reperfuzijom sa onima bez reperfuzije i bolesnicima s reokluzijom. Također je izvršena korelacija elektrokardiografskih i enzimatskih vrijednosti konačne veličine AIM u navedenim skupinama bolesnika.

3.4.1. Elektrokardiografska veličina

Očekivana veličina AIM određivana je iz elektrokardiograma kod prijema i izražena kao postotak mase lijeve klijetke. U računanju su korištene ranije predložene matematičke formule temeljene na inicijalnoj elevaciji ST segmenta mjerenoj u J-točki s točnošću od 0.05 mV, u svim odvodima osim aVR (95). Formule za elektrokardiografsko određivanje očekivane veličine prednjeg i donjeg AIM prikazuje slika 3.

Konačna veličina AIM, također izražena kao postotak mase lijeve klijetke, određivana je primjenom Selvesterovog "QRS score" sustava, uzimajući u obzir trajanje, amplitudu i međusobni odnos Q, R i S zubaca u elektrokardiogramu prilikom otpusta (96). Cjelokupni sustav prikazan je na slici 4. Sastoji se od 54 kriterija i 32 moguća boda, gdje svaki bod predstavlja 3% infarcirane mase lijeve klijetke. Relativna razlika konačne i očekivane veličine AIM izračunavana je prema formuli prikazanoj na slici 3. Smanjenje konačne veličine za $\geq 20\%$ u odnosu na očekivanu smatrano je kvantitativnim pokazateljem značajnog spašavanja miokarda (270).

Iz navedenih elektrokardiografskih proračuna izuzeti su bolesnici s blokom grane, fascikularnim blokom, ventrikularnom hipertrofijom, preekscitacijom i permanentnom ventriku-

Slika 3. Formule za elektrokardiografsko određivanje veliĉine akutnog infarkta miokarda

Oĉekivana veliĉina (%) :

$$\text{Prednji AIM} = 3 \times [1.5 \times (\text{broj odvoda sa ST}\uparrow) - 0.4]$$

$$\text{Donji AIM} = 3 \times [0.6 \times (\Sigma \text{ST}\uparrow \text{ II, III, aVF}) + 2.0]$$

Konaĉna veliĉina (%) :

QRS score (Selvester)

Razlika konaĉne i oĉekivane veliĉine (%) :

$$[(\text{konaĉna} - \text{oĉekivana})/\text{oĉekivana}] \times 100$$

Slika 4. Selvesterov "QRS scoring" sustav

54 kriterija*, 32 boda											
Maksimalni broj bodova				Maksimalni broj bodova				Maksimalni broj bodova			
Odvod	Kriterij	Bodovi		Odvod	Kriterij	Bodovi		Odvod	Kriterij	Bodovi	
I	(2)	Q ≥ 30 ms	(1)	V₁	Prednji infarkt (2)	Svaki Q	(1)	V₃	(1)	Svaki Q	(1)
		*R/Q ≤ 1	(1)			Q ili S ≥ 1,8 mV	(1)			R ≤ 20 ms	(1)
		*R ≤ 0,2 mV	(1)							R ≤ 0,2 mV	(1)
II	(2)	*Q ≥ 40 ms	(2)	Stražnji infarkt (4)	R/S ≥ 1	(1)	V₄	(3)	Q ≥ 20 ms	(1)	
		*Q ≥ 30 ms	(1)		*R ≥ 50 ms	(2)			*R/S ≤ 0,5	(2)	
					*R ≥ 1 mV	(2)			*R/Q ≤ 0,5	(2)	
					*R ≥ 40 ms	(1)			*R/S ≤ 1	(1)	
					*R ≥ 0,6 mV	(1)			*R/Q ≤ 1	(1)	
					Q i S ≤ 0,3 mV	(1)			*R ≤ 0,7 mV	(1)	
									*nazubljeni R	(1)	
aVL	(2)	Q ≥ 30 ms	(1)	V₂	Prednji infarkt (1)	*Svaki Q	(1)	V₅	(3)	Q ≥ 30 ms	(1)
		R/Q ≤ 1	(1)			*R ≤ 10 ms	(1)			*R/S ≤ 1	(2)
					*R ≤ 0,1 mV	(1)			*R/Q ≤ 1	(2)	
					*R ≤ RV ₁ mV	(1)			*R/S ≤ 2	(1)	
									*R/Q ≤ 2	(1)	
									*R ≤ 0,7 mV	(1)	
									*nazubljeni R	(1)	
aVF	(5)	*Q ≥ 50 ms	(3)	Stražnji infarkt (4)	R/S ≥ 1,5	(1)	V₆	(3)	Q ≥ 30 ms	(1)	
		*Q ≥ 40 ms	(2)		*R ≥ 60 ms	(2)			*R/S ≤ 1	(2)	
		*Q ≥ 30 ms	(1)		*R ≥ 2,0 mV	(2)			*R/Q ≤ 1	(2)	
					*R ≥ 50 ms	(1)			*R/S ≤ 3	(1)	
		*R/Q ≤ 1	(2)		*R ≥ 1,5 mV	(1)			*R/Q ≤ 3	(1)	
		*R/Q ≤ 2	(1)		Q i S ≤ 0,4 mV	(1)			*R ≤ 0,6 mV	(1)	
									*nazubljeni R	(1)	

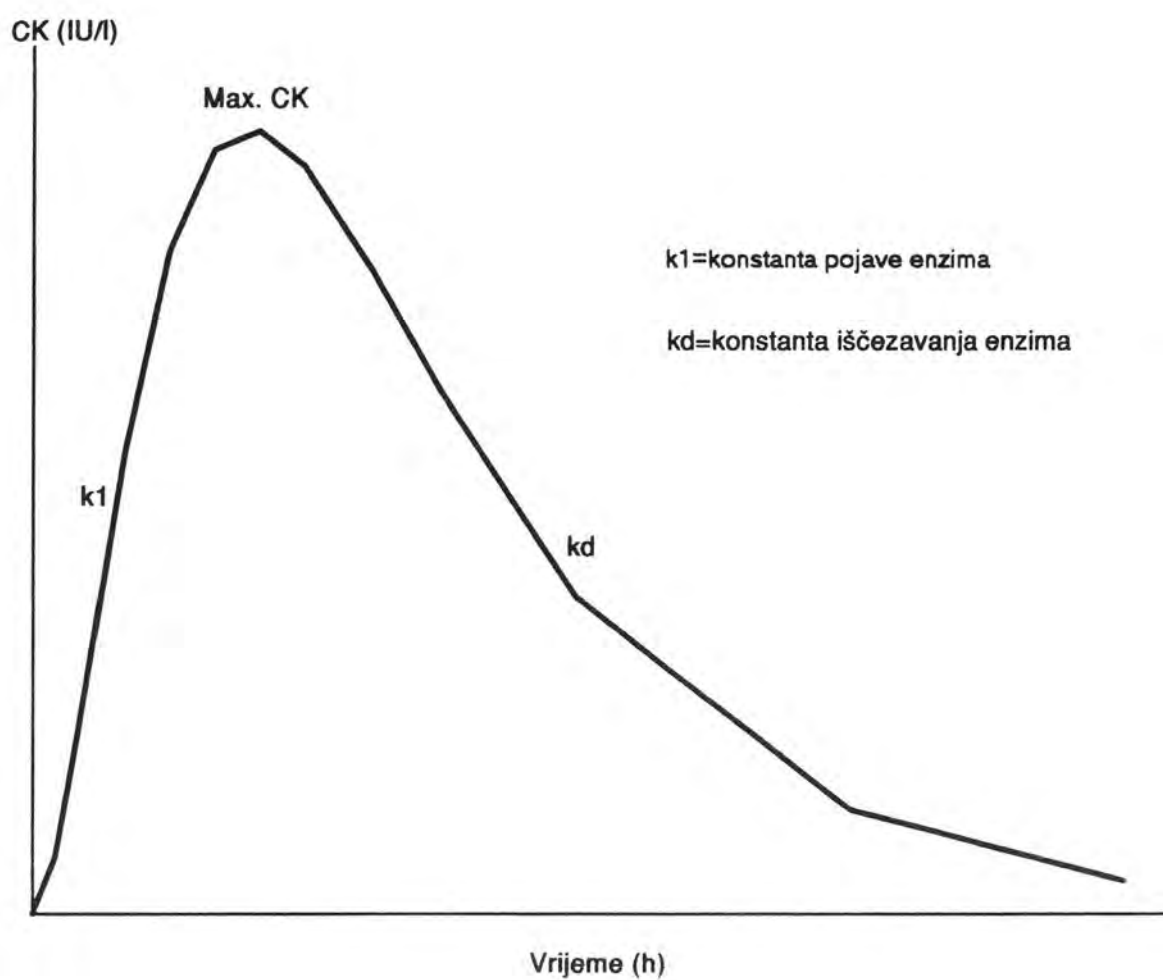
*Kada je zadovoljeno više kriterija označenih zvjezdicom, uzima se onaj s većim brojem bodova. Nazubljeni R znači zubac koji počinje unutar prvih 40 ms.

larnom elektrostimulacijom, te oni s ranije preboljelim infarktom miokarda (96).

3.4.2. Enzimatska veličina

Enzimatsko određivanje veličine AIM vršeno je kompjutorskom integracijom krivulje serumske aktivnosti CK, za ovu svrhu posebno izrađenim vlastitim programom u Fortran jeziku. U izradi programa kao matematički model služila je metoda Roberta i sur. (104), temeljena na uobičajenoj normalnoj logaritamskoj krivulji serumske dinamike CK u bolesnika s AIM (slika 5). Formule koje su pritom korištene prikazane su na slici 6. Navedeni kompjutorski program enzimatsku veličinu AIM izračunava iz idealne krivulje dinamike enzima, koju prema postavljenom matematičkom modelu konstruira i aproksimira stvarnoj krivulji u određenog bolesnika. U bolesnika s reperfuzijom i onih bez reperfuzije navedene krivulje se dobro podudaraju, jer stvarna krivulja odgovara postavljenom matematičkom modelu (slika 7 i 8). Kako to nije slučaj i sa dvogrbom krivuljom dinamike enzima u bolesnika s reokluzijom, dolazi do bitne razlike između stvarne i kompjutorski generirane idealne krivulje, što uzrokuje veću grešku u računanju (slika 9). Stoga u bolesnika s reokluzijom nismo određivali

Slika 5. Matematički model enzimatskog određivanja
veličine akutnog infarkta miokarda



Slika 6. Formule za enzimatsko određivanje veličine akutnog infarkta miokarda

$$(1) \quad \text{AIM [gEq]} = \frac{\text{CK}_k [\text{IU/l}] \times \text{DV [l]}}{(\text{CK}_n - \text{CK}_i) [\text{IU/g}] \times P_{\text{ck}}}$$

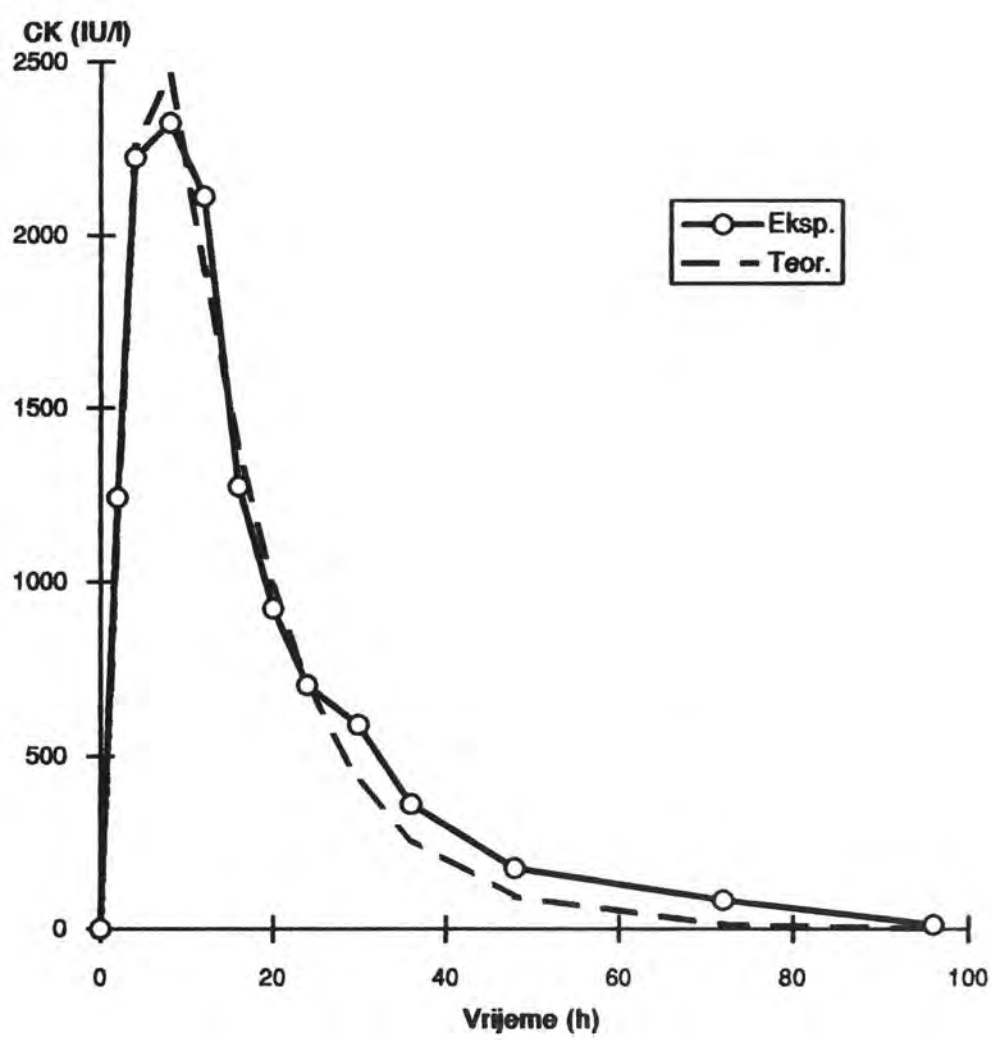
$$(2) \quad \text{AIM} = K \times \text{TT} \times \text{CK}_k$$

$$(3) \quad K = \frac{\text{DV}}{P_{\text{ck}} \times (\text{CK}_n - \text{CK}_i)}$$

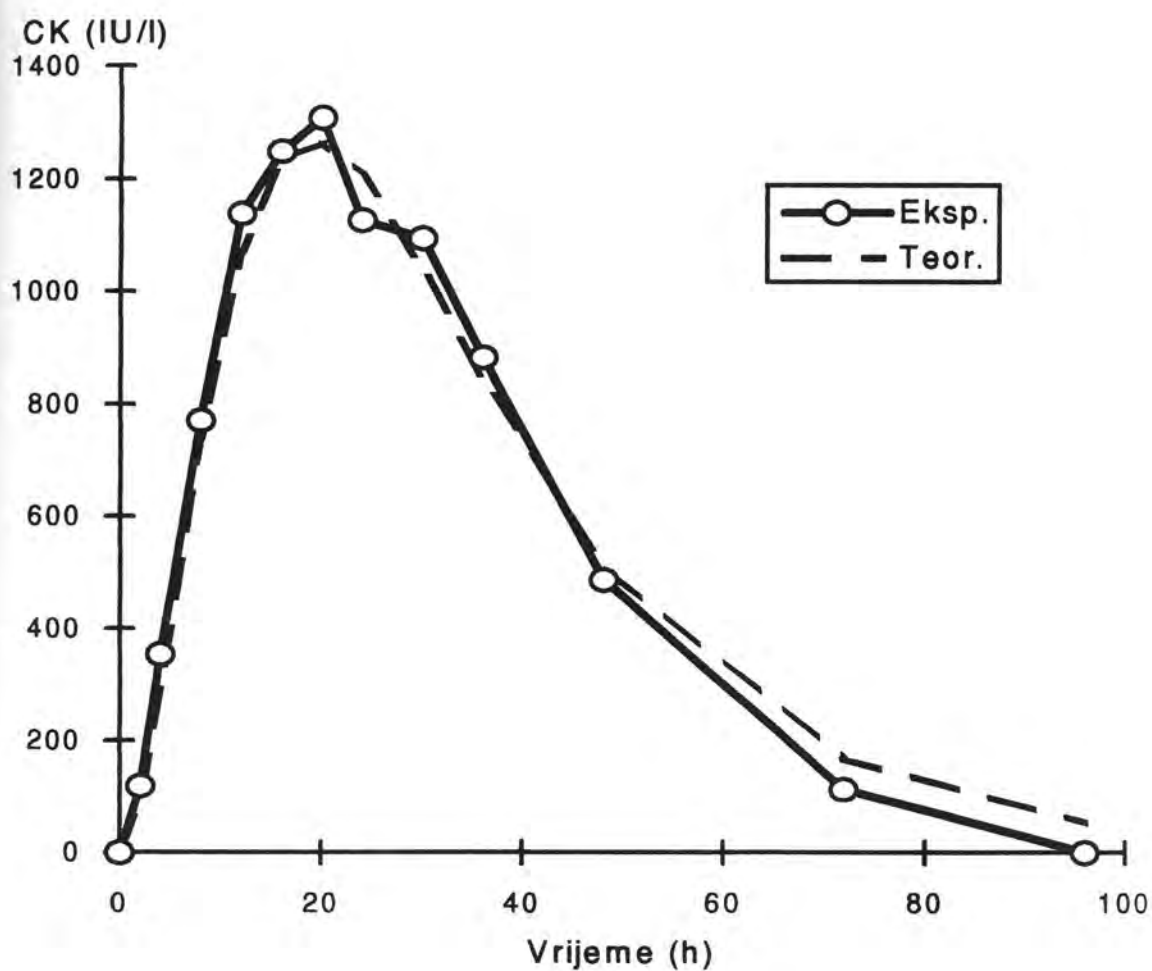
$$(4) \quad \text{CK}_k = \int_0^T f(t) dt = E(T) + kd \int_0^T E(t) dt$$

AIM=veličina akutnog infarkta miokarda; CK_k =kumulativna vrijednost CK;
 DV=distribucijski volumen; CK_n =normalni sadržaj CK u miokardu; CK_i =sadržaj
 CK u infarciranom miokardu; P_{ck} =proporcija delecije CK iz miokarda;
 K=konstanta; TT=tjelesna težina; $f(t)dt$ =brzina promjene aktivnosti CK u krvi;
 E=aktivnost CK u krvi; kd=konstanta iščezavanja CK; T,t=vrijeme

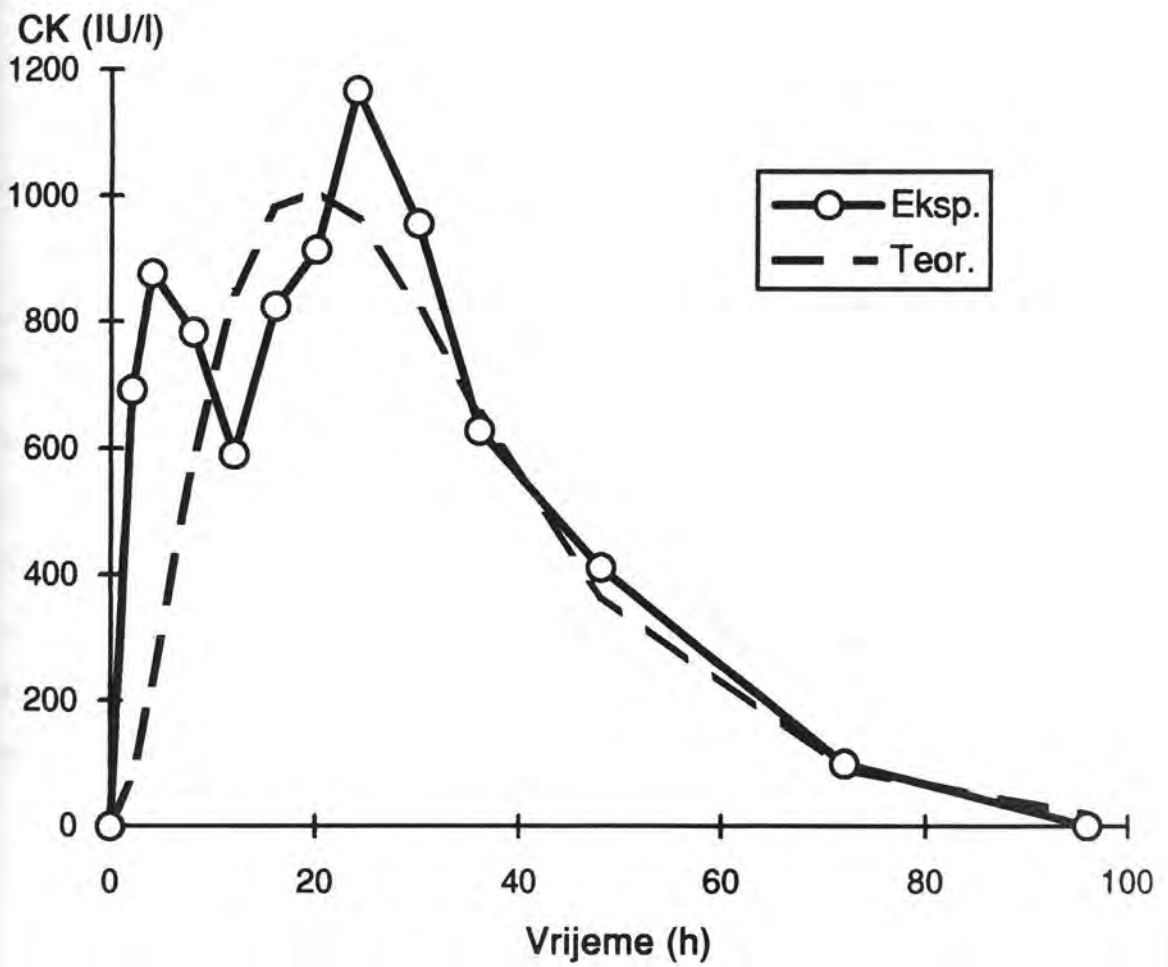
Slika 7. Enzimatsko određivanje veličine akutnog infarkta miokarda - reperfuzija



Slika 8. Enzimatsko određivanje veličine akutnog infarkta miokarda - bez reperfuzije



Slika 9. Enzimatsko određivanje veličine akutnog infarkta miokarda - reokluzija



enzimatsku veličinu AIM, koju smo u ostalih izražavali kumulativnom vrijednošću CK u krvi (C_0 , IJ/l) te postotkom mase lijeve klijetke ("% AIM").

3.5. STATISTIČKE METODE

U statističkoj obradi podataka korišten je kompjutorski program "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS).

Kontinuirane varijable su prikazane kao aritmetička sredina \pm standardna pogreška aritmetičke sredine (SEM), a razlike između grupa su testirane Studentovim t -testom ili neparametrijskim Mann-Whitneyevim testom. Diskretne varijable su prikazane kao frekvencije i testirane X^2 testom uz Yates-ovu korekciju ili Fisherovim egzaktnim testom. Korelacije su analizirane Pearsonovim korelacijskim testom. Razlike su smatrane značajnima pri $p < 0.05$, a pritom su korištene " p " vrijednosti iz dvosmjernog testiranja (299).

4. R E Z U L T A T I

Od ukupno 355 bolesnika s AIM obuhvaćenih analizom, 65 je liječeno prvim, 180 drugim, a 110 trećim protokolom trombolitičke terapije.

4.1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

Kliničke karakteristike bolesnika pri prijemu u bolnicu prikazane su ovisno o primijenjenom protokolu na Tablici 1. Bolesnici liječeni protokolom I bili su u prosjeku mlađi od bolesnika liječenih protokolom III: 52 ± 1 prema 57 ± 1 godina ($p < 0.01$). U bolesnika liječenih protokolom III postojala je značajno veća incidencija dijabetesa u usporedbi s bolesnicima liječenim protokolom I: 12 (11%) prema 0 ($p < 0.05$). Prosječno vrijeme do primjene SK bilo je značajno kraće u bolesnika liječenih protokolom II (1.9 ± 0.1 sati) u odnosu na bolesnike liječene protokolom I (2.3 ± 0.1) ($p < 0.01$) i protokolom III (2.4 ± 0.1) ($p < 0.001$).

Nisu uočene značajne razlike u spolu bolesnika, učestalosti hipertenzije i ranijeg infarkta, kao ni lokalizaciji AIM između analiziranih grupa bolesnika.

Tablica 1. Kliničke karakteristike bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih trombolitičkom terapijom

	PROTOKOL I	PROTOKOL II	PROTOKOL III	p		
	N=65	N=180	N=110	I : II	I : III	II : III
Dob (godine)	52 ± 1	55 ± 1	57 ± 1	*	<0.01	*
Spol (muški)	51 (79%)	160 (89%)	92 (84%)	*	*	*
Hipertenzija	33 (50%)	70 (39%)	55 (50%)	*	*	*
Dijabetes	0	13 (7%)	12 (11%)	*	<0.05	*
Raniji infarkt	7 (11%)	31 (17%)	16 (15%)	*	*	*
Vrijeme do STK (h)	2.3 ± 0.1	1.9 ± 0.1	2.4 ± 0.1	0.01	*	0.001
Lokalizacija AIM:						
- A/L	30 (46%)	70 (39%)	48 (44%)	*	*	*
- I/P	35 (54%)	110 (61%)	62 (56%)	*	*	*

STK=streptokinaza; AIM=akutni infarkt miokarda; A/L=anteriori/lateralni; I/P=inferiorni/posteriori; *=NS

4.2. REPERFUZIJA I REOKLUZIJA

Učinci trombolitičke terapije prikazani su na Tablici 2. Reperfuzija je nastupila u 46 (71%), non-Q AIM u 7 (11%), a reokluzija u 8 (17%) bolesnika liječenih protokolom I. U protokolu II reperfuzija se javila u 128 (71%), non-Q infarkt u 21 (12%), a reokluzija u 8 (6%) bolesnika. U bolesnika liječenih protokolom III reperfuziju je imalo njih 79 (72%), non-Q infarkt 11 (10%), a reokluziju 4 (5%).

Nije bilo razlike u incidenciji reperfuzije i non-Q infarkta između analiziranih protokola trombolitičke terapije. Međutim, učestalost reokluzije bila je značajno niža u bolesnika liječenih drugim i trećim protokolom u usporedbi s bolesnicima liječenim prvim protokolom: 6% i 5% prema 17% ($p < 0.05$ i $p < 0.01$).

4.3. DINAMIKA KOAGULACIJSKIH TESTOVA

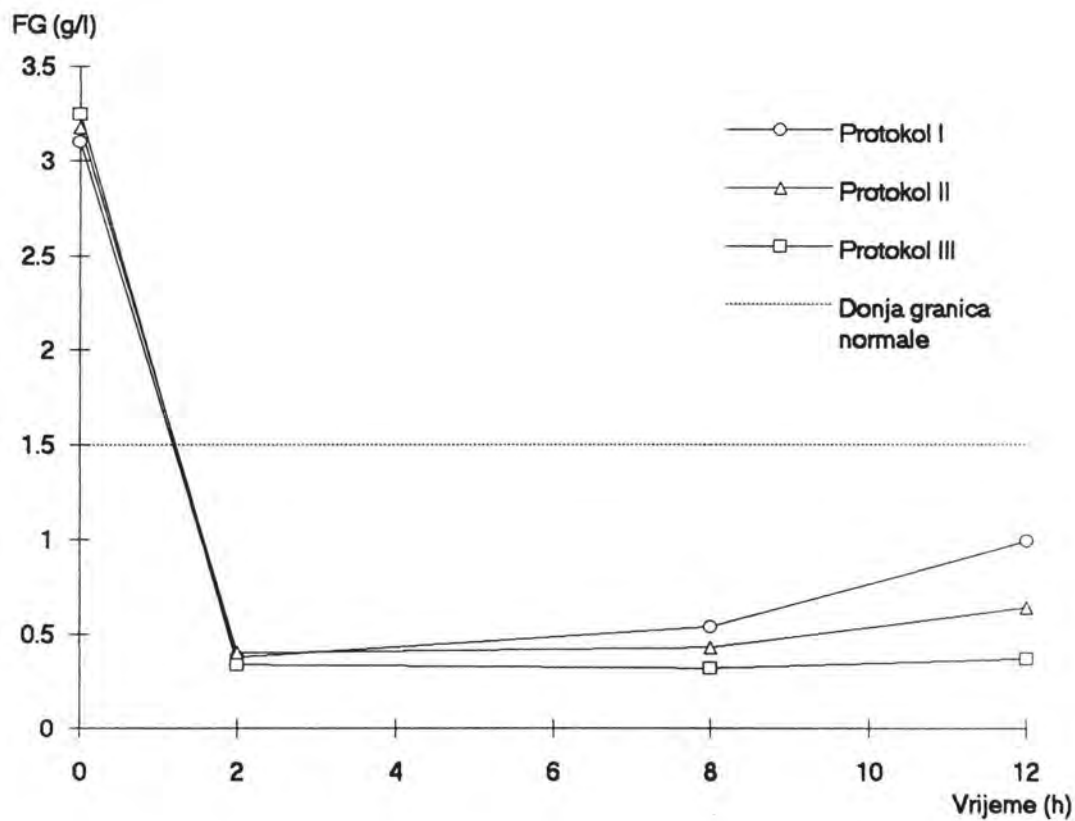
Dinamika fibrinogena (FG) ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije prikazana je na slici 10. Početna vrijednost FG u bolesnika liječenih prvim protokolom je bila 3.10 ± 0.10 g/l, nakon 2 sata je pala na 0.38 ± 0.04 , a kasnije je postupno rasla na 0.54 ± 0.08 nakon 8 sati, te 0.99

Tablica 2. Učinci različitih protokola trombolitičke terapije streptokinazom u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

	PROTOKOL I	PROTOKOL II	PROTOKOL	p		
	N=65	N=180	III	I : II	I : III	II : III
	N=110					
Reperfuzija	46 (71%)	128 (71%)	79 (72%)	*	*	*
Non-Q AIM	7 (11%)	21 (12%)	11 (10%)	*	*	*
Reokluzija	8/46 (17%)	8/128 (6%)	4/79 (5%)	<0.05	0.01	*

AIM=akutni infarkt miokarda; *=NS

Slika 10. Dinamika koagulacijskih testova ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije - fibrinogen



Protokol	p		
	I:II	I:III	II:III
FG 0	*	*	*
FG 2	*	*	*
FG 8	*	< 0.001	< 0.01
FG 12	*	< 0.001	< 0.05

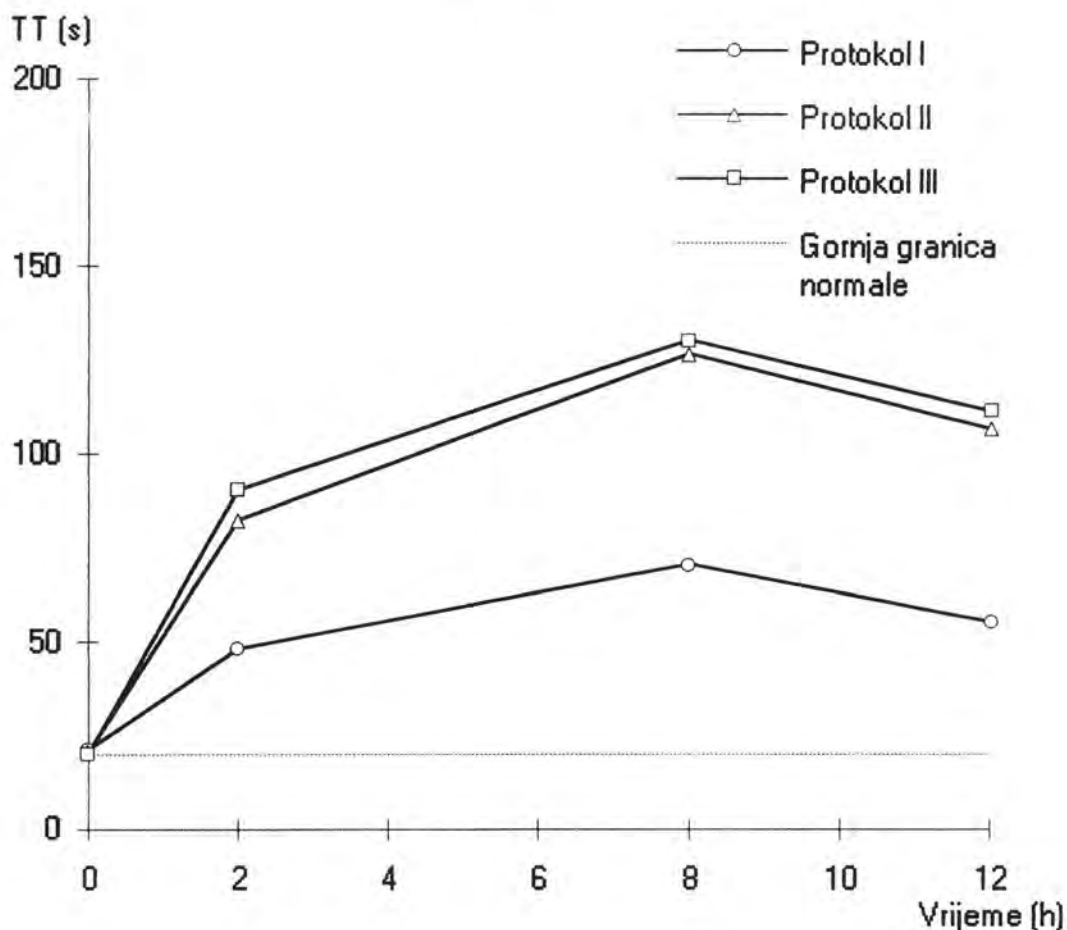
FG = fibrinogen; * = NS

± 0.39 nakon 12 sati od trombolitičke terapije. U bolesnika liječenih drugim protokolom početna vrijednost FG je iznosila 3.18 ± 0.06 g/l, nakon 2 sata se smanjila na 0.40 ± 0.03 , nakon 8 sati je iznosila 0.43 ± 0.03 , a nakon 12 sati blago je porasla na 0.64 ± 0.06 . Početna vrijednost FG u bolesnika liječenih trećim protokolom je bila 3.25 ± 0.09 g/l, nakon 2 sata došlo je do njenog pada na 0.34 ± 0.02 , a kasnije su perzistirale slične vrijednosti (0.32 ± 0.01 nakon 8 sati te 0.37 ± 0.02 nakon 12 sati).

U svih bolesnika, neovisno o primijenjenom protokolu, došlo je do znatnog pada vrijednosti FG. Nije uočena značajna razlika u vrijednostima FG između protokola I i II, iako su one u bolesnika liječenih drugim protokolom nakon 8 i 12 sati bile niže. Značajno niže vrijednosti FG postojale su nakon 8 i 12 sati u protokolu III u usporedbi s protokolom I ($p < 0.001$) i protokolom II ($p < 0.01$, $p < 0.05$).

Dinamika trombinskog vremena (TT) ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije prikazana je na slici 11. Početno TT u protokolu I je iznosilo 21.3 ± 2.2 sekunde, nakon 2 sata je poraslo na 48.2 ± 6.2 , nakon 8 sati na 70.5 ± 5.4 , a nakon 12 sati se smanjilo na 55.4 ± 7.8 . U protokolu II početno TT je bilo 20.5 ± 1.2 sekunde, s porastom na 82.3 ± 7.2 nakon 2 sata, 126.6 ± 17.7 nakon 8 sati, a zatim padom na 106.7 ± 15.4 nakon 12 sati. Početno TT u protokolu III je

Slika 11. Dinamika koagulacijskih testova ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije - trombinsko vrijeme



Protokol	p		
	I:II	I:III	II:III
TT 0	*	*	*
TT 2	< 0.05	< 0.01	*
TT 8	< 0.01	< 0.001	*
TT 12	< 0.01	< 0.001	*

TT = trombinsko vrijeme; * = NS

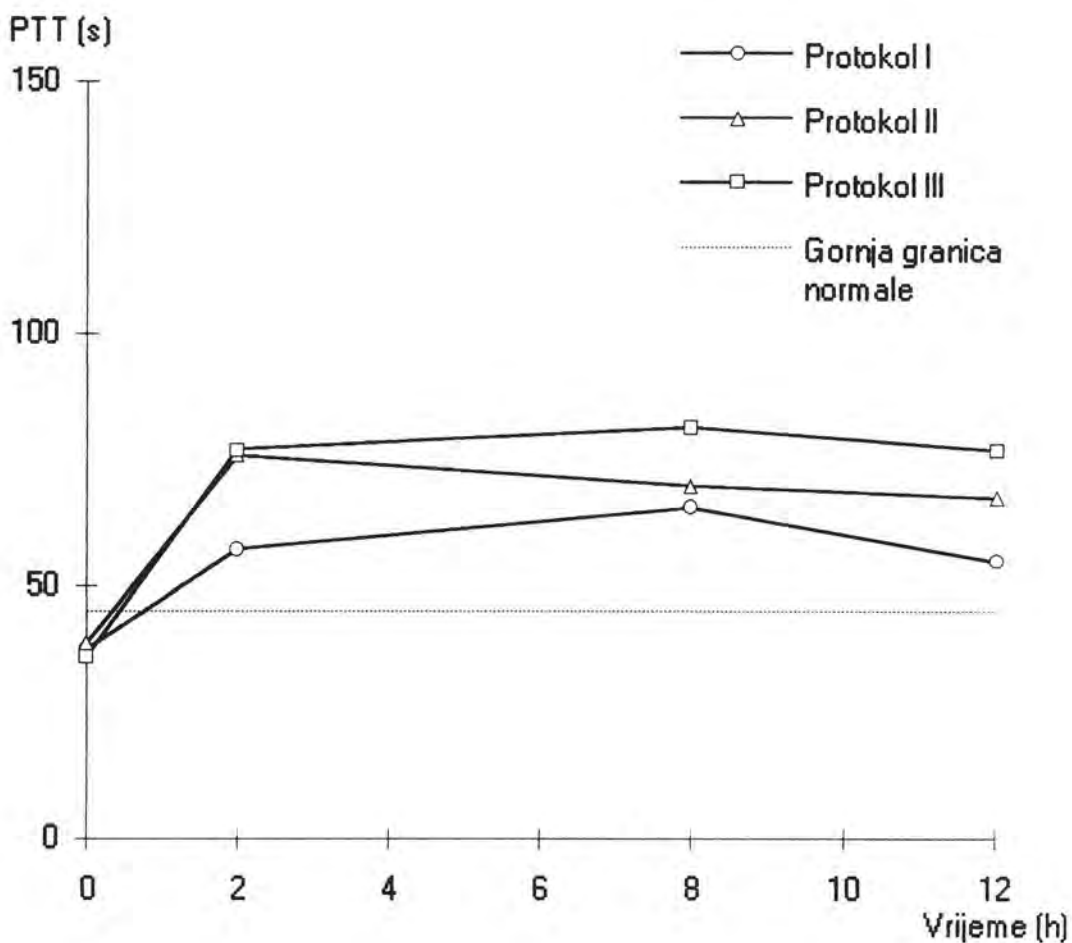
iznosilo 19.9 ± 0.9 sekundi, nakon 2 sata je poraslo na 90.4 ± 10.5 , nakon 8 sati na 130.2 ± 20.4 , a nakon 12 sati se smanjilo na 111.4 ± 18.3 .

U protokolu I uočen je najmanji porast TT. U usporedbi s protokolom II i III njegove vrijednosti su bile značajno niže nakon 2 ($p < 0.05$, $p < 0.01$), 8 i 12 sati ($p < 0.01$, $p < 0.001$). Razlike u vrijednostima TT između protokola II i III nije bilo.

Dinamika parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTT), ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije, prikazana je na slici 12. Početno PTT u protokolu I je iznosilo 37.5 ± 1.7 sekundi, nakon 2 sata je poraslo na 57.2 ± 4.7 , nakon 8 sati na 65.5 ± 7.0 , a nakon 12 sati se smanjilo na 54.8 ± 3.1 . U protokolu II početno PTT je bilo 38.7 ± 2.3 , s porastom na 75.8 ± 7.2 nakon 2 sata, te padom na 69.8 ± 8.3 nakon 8 sati i 67.4 ± 9.1 nakon 12 sati. Početno PTT u protokolu III je iznosilo 36.1 ± 0.6 sekundi, nakon 2 sata je poraslo na 77.0 ± 8.1 , nakon 8 sati na 81.4 ± 9.6 , a nakon 12 sati se smanjilo na 76.8 ± 7.5 .

PTT je u protokolu I bilo značajno niže nakon 2 ($p < 0.01$) i 12 sati ($p < 0.05$) u usporedbi s protokolom II, te nakon 2 ($p < 0.001$), 8 ($p < 0.05$) i 12 sati ($p < 0.01$) u usporedbi s protokolom III. Iako je najveći porast PTT uočen u protokolu III, razlike u njegovim vrijednostima između protokola II i III nije bilo.

Slika 12. Dinamika koagulacijskih testova ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije - parcijalno tromboplastinsko vrijeme



Protokol	p		
	I:II	I:III	II:III
PTT 0	*	*	*
PTT 2	< 0.01	< 0.001	*
PTT 8	*	< 0.05	*
PTT 12	< 0.05	< 0.01	*

PTT = parcijalno tromboplastinsko vrijeme; * = NS

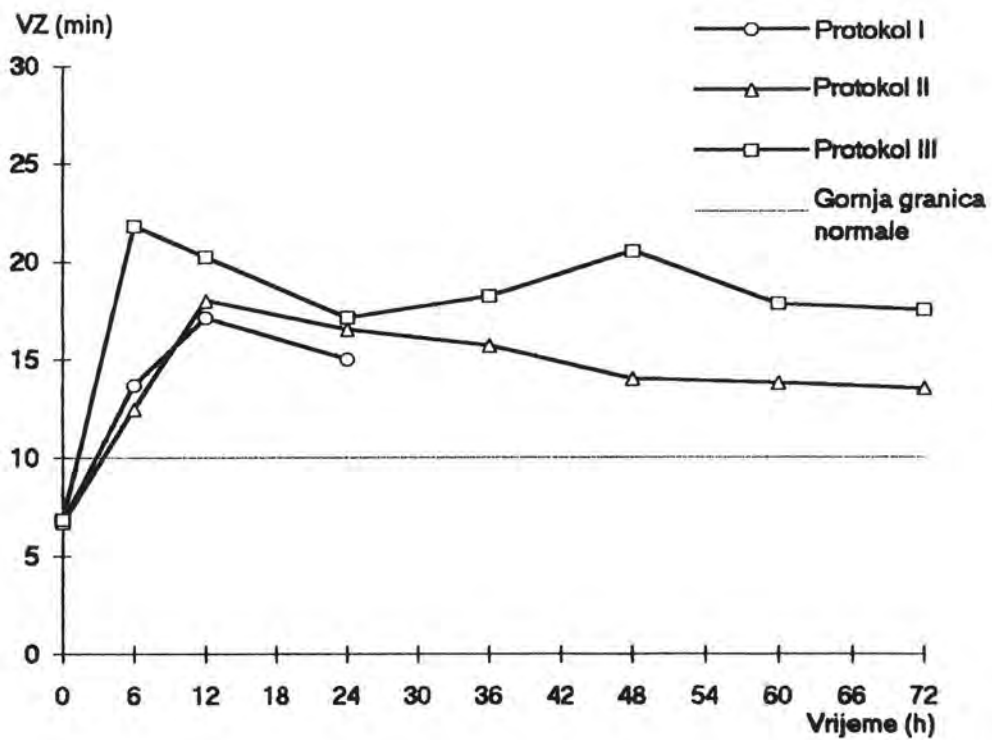
Dinamika vremena zgrušavanja (VZ), ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije, prikazana je na slici 13. Kako je u prvom protokolu heparin intravenski davan tijekom 24 sata, VZ nije dalje praćeno. Razlike u VZ između protokola I i II nije bilo. Bolesnici liječeni protokolom I imali su značajno niže vrijednosti VZ nakon 6 sati ($p < 0.01$) u odnosu na bolesnike liječene protokolom III. I u protokolu II VZ je bilo niže nakon 6 ($p < 0.01$), 48 ($p < 0.01$) i 60 sati ($p < 0.05$) u usporedbi s protokolom III.

4.4. KOMPLIKACIJE I MORTALITET

Komplikacije trombolitičke terapije i mortalitet bolesnika prikazani su na Tablici 3. Alergijske reakcije su se javile u 2 (3%), a krvarenje u 4 (6%) bolesnika liječenih protokolom I. U ovoj grupi umrlo je 2 (3%) bolesnika. U protokolu II alergijske reakcije je imalo 4 (2%), krvarenje 18 (10%) bolesnika, a umrlo je 9 (5%) bolesnika. U protokolu III alergijske reakcije su nastupile u 2 (2%), krvarenje u 13 (12%), a smrtni ishod u 5 (5%) bolesnika.

Nije bilo razlike u učestalosti alergijskih reakcija između navedenih grupa bolesnika, a u svih su bile blage naravi. Iako je uočena veća incidencija krvarenja nakon

Slika 13. Dinamika koagulacijskih testova ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije - vrijeme zgrušavanja



Protokol	p		
	I:II	I:III	II:III
VZ 0	*	*	*
VZ 6	*	< 0.01	< 0.01
VZ 12	*	*	*
VZ 24	*	*	*
VZ 36	*	< 0.01	*
VZ 48	*	< 0.01	< 0.01
VZ 60	-	-	< 0.05
VZ 72	-	-	*

VZ = vrijeme zgrušavanja; * = NS

Tablica 3. Komplikacije trombolitičke terapije streptokinazom i mortalitet u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

	PROTOKOL I	PROTOKOL II	PROTOKOL III	p		
	N=65	N=180	N=110	I : II	I : III	II : III
Alergijske reakcije	2 (3%)	4 (2%)	2 (2%)	*	*	*
Krvarenje	4 (6%)	18 (10%)	13 (12%)	*	*	*
Mortalitet	2 (3%)	9 (5%)	5 (5%)	*	*	*

primjene protokola II i III (10 i 12%) u usporedbi s protokolom I (6%), ove razlike nisu bile i statistički značajne. U obzir nisu uzimana krvarenja na mjestu venepunkcija. Većina krvarenja liječena je konzervativno, a samo u jedne bolesnice, u koje je došlo do ruptуре jetre, izvršena je operacija. Ukupna incidencija intrakranijalnog krvarenja, koje se javilo u dva bolesnika liječena trećim protokolom, bila je 0.56%.

Ukupni hospitalni mortalitet bio je nizak i iznosio je 4.5%. Od toga je 2% bolesnika umrlo od kardiogenog šoka (45%), 0.6% od kardijalnog aresta (13%), 0.4% od ruptуре srca (9%), a 1.5% od ostalih uzroka (33%). Od posljedica intrakranijalnog krvarenja kao komplikacije trombolitičke terapije, umrlo je dvoje bolesnika (0.56%). Nije bilo značajne razlike u mortalitetu ovisno o primijenjenom protokolu.

4.5. ELEKTROKARDIOGRAFSKA I ENZIMATSKA VELIČINA INFARKTA

Od ukupnog broja od 355 bolesnika liječenih trombolitičkom terapijom, 283 bolesnika s potrebnim elektrokardiografskim i enzimatskim varijablama ušlo je u analizu veličine infarkta.

Kliničke karakteristike ovih bolesnika prikazane su,

ovisno o uspjehu trombolitičke terapije, na tablici 4. Od 283 analizirana bolesnika, 198 (70%) je imalo reperfuziju bez reokluzije, 69 (24%) je bilo bez reperfuzije, a reokluzija se javila u 16 (6%) bolesnika. Bolesnici s trajnom reperfuzijom bili su u prosjeku mlađi negoli oni bez reperfuzije: 53 ± 1 prema 56 ± 1 godina ($p < 0.05$). Nije bilo značajnih razlika u spolu, učestalosti hipertenzije i dijabetesa, kao i vremenu do primjene SK između navedenih grupa bolesnika.

Razlika između konačne i očekivane elektrokardiografske veličine infarkta prikazana je, ovisno o uspjehu trombolitičke terapije, na tablici 5. U bolesnika s trajnom reperfuzijom konačna elektrokardiografska veličina infarkta bila je za $20 \pm 4\%$ manja od očekivane. U ostalih bolesnika konačna veličina infarkta bila je veća od očekivane: u bolesnika bez reperfuzije za $11 \pm 7\%$, a u onih s reokluzijom za $22 \pm 14\%$. U bolesnika s trajnom reperfuzijom nastupilo je značajno spašavanje miokarda u usporedbi s bolesnicima bez reperfuzije ($p < 0.001$) i onima s reokluzijom ($p < 0.01$). Iako je u bolesnika s reokluzijom konačna veličina infarkta bila veća u odnosu na očekivanu negoli u bolesnika bez reperfuzije, ova razlika nije bila i statistički značajna.

Tablica 4. Kliničke karakteristike bolesnika s akutnim infarktom miokarda ovisno o uspjehu trombolitičke terapije

	REPERFUZIJA			p		
	BEZ REOKLUZIJE	BEZ REPERFUZIJE	REOKLUZIJA	R : B	R : O	B : O
Broj bolesnika	198 (70%)	69 (24%)	16 (6%)			
Dob (godine)	53 ± 1	56 ± 1	54 ± 2	0.05	*	*
Spol (muški)	170 (86%)	53 (77%)	15 (94%)	*	*	*
Hipertenzija	79 (40%)	28 (41%)	4 (25%)	*	*	*
Dijabetes	19 (10%)	2 (3%)	1 (6%)	*	*	*
Vrijeme do STK (h)	2.2 ± 0.1	2.4 ± 0.1	1.9 ± 0.2	*	*	*

STK=streptokinaza; R=reperfuzija bez reokluzije; B=bez reperfuzije; O=reokluzija; *=NS

Tablica 5. Razlika između konačne i očekivane elektrokardiografske veličine akutnog infarkta miokarda ovisno o uspjehu trombolitičke terapije

	RAZLIKA KONAČNE I OČEKIVANE			
	VELIČINE AIM (%)	R : B	R : O	B : O
Reperfuzija	-20 ± 4			
Bez reperfuzije	+11 ± 7	<0.001	<0.01	NS
Reokluzija	+22 ± 14			

AIM=akutni infarkt miokarda; R=reperfuzija; B=bez reperfuzije; O=reokluzija

Konačna elektrokardiografska veličina infarkta (QRS score) prikazana je, ovisno o uspjehu trombolitičke terapije, na tablici 6. Najmanju konačnu elektrokardiografsku veličinu infarkta imali su bolesnici s trajnom reperfuzijom: 18.5 ± 0.9 %. U bolesnika bez reperfuzije i onih s reokluzijom "QRS score" je bio značajno viši: 23.8 ± 1.4 i 25.1 ± 2.4 % ($p < 0.001$, $p < 0.05$).

Prosječna dinamika CK u bolesnika s AIM prikazana je, ovisno o uspjehu trombolitičke terapije, na slici 14. Integral površine pod svakom krivuljom je mjera za kumulativnu vrijednost CK i predstavlja enzimatsku veličinu infarkta. U bolesnika s reperfuzijom uočava se nagli porast i rani vrh CK, te brza normalizacija vrijednosti. Bolesnici bez reperfuzije imaju postupni porast, kasniji vrh i sporiju normalizaciju CK. Stoga je ova krivulja šira, a njen integral površine veći u usporedbi s prethodnom. Krivulja dinamike CK u bolesnika s reokluzijom tipično je dvogrbovog izgleda, a integral površine se matematičkim modelom korištenim u ovom radu ne može točno izračunati.

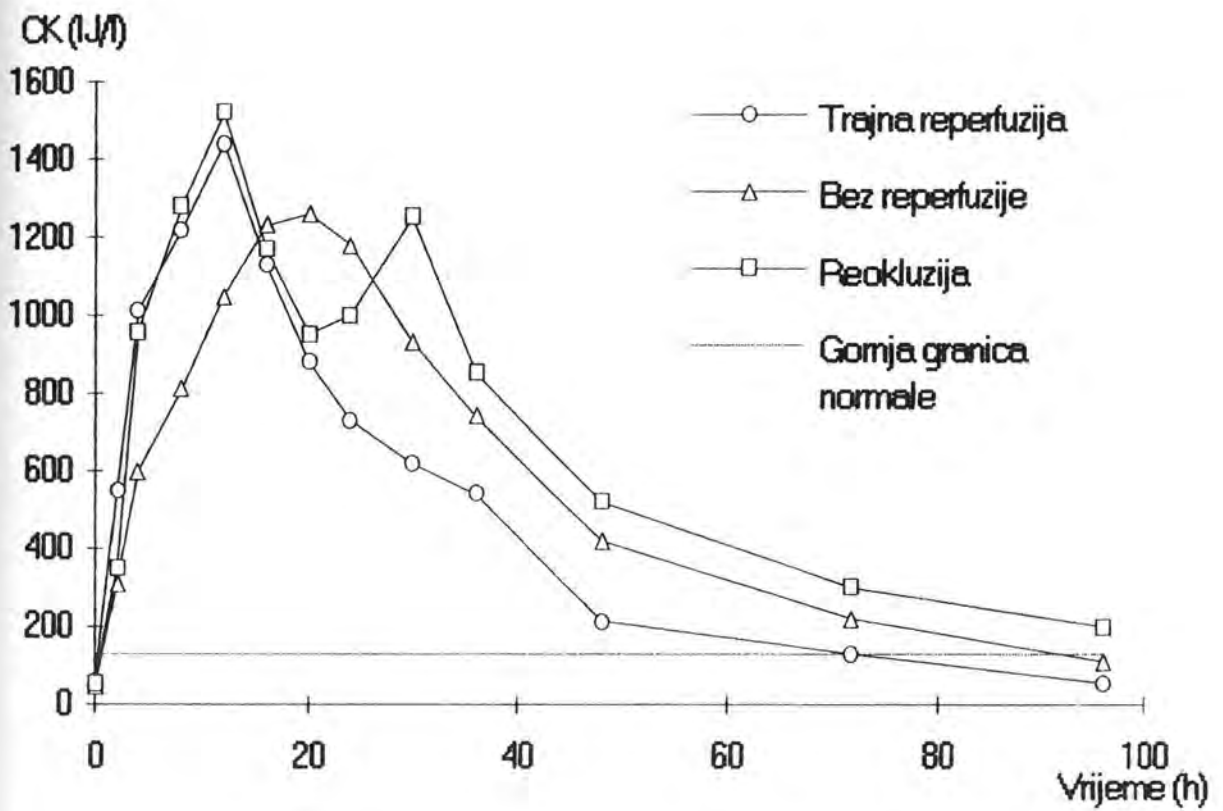
Enzimatska veličina infarkta prikazana je, ovisno o uspjehu trombolitičke terapije, na tablici 7. Izražena je kumulativnom vrijednošću CK (C_0) i "% veličine AIM", a zbog neadekvatnosti korištenog matematičkog modela nije izračunavana u bolesnika s reokluzijom. Bolesnici s trajnom reperfu-

Tablica 6. Konačna elektrokardiografska veličina akutnog infarkta miokarda (QRS score) ovisno o uspjehu trombolitičke terapije

	KONAČNA VELIČINA AIM (%)	p		
		R : B	R : O	B : O
Reperfuzija	18.5 ± 0.9			
Bez reperfuzije	23.8 ± 1.4	0.001	<0.05	NS
Reokluzija	25.1 ± 2.4			

AIM=akutni infarkt miokarda; R=reperfuzija; B=bez reperfuzije; O=reokluzija

Slika 14. Srednja dinamika kreatin kinaze u bolesnika s akutnim infarktom miokarda ovisno o uspjehu trombolitičke terapije



Tablica 7. Enzimatska veličina akutnog infarkta miokarda ovisno o uspjehu trombolitičke terapije

	REPERFUZIJA	BEZ REPERFUZIJE	p
C_0	2870 ± 210	3792 ± 357	<0.05
"% veličine AIM"	12.3 ± 0.9	16.3 ± 1.5	<0.05

AIM=akutni infarkt miokarda; C_0 =kumulativna vrijednost kreatin kinaze u krvi (IJ/l)

zijom imali su značajno manju enzimatsku veličinu infarkta u odnosu na bolesnike bez reperfuzije: C_o 2870 \pm 210 prema 3792 \pm 357; "% veličine AIM" 12.3 \pm 0.9% prema 16.3 \pm 1.5% ($p < 0.05$).

Korelacija između elektrokardiografske i enzimatske veličine infarkta prikazana je, ovisno o uspjehu trombolitičke terapije, na tablici 8. U obje grupe bolesnika navedena korelacija je bila značajna ($p < 0.001$), iako uz relativno niske koeficijente. Ipak, koeficijent korelacije je u bolesnika s reperfuzijom bio veći ($r = 0.48$) negoli u onih bez reperfuzije ($r = 0.37$).

Tablica 8. Korelacija između elektrokardiografske i enzimatske veličine akutnog infarkta miokarda ovisno o uspjehu trombolitičke terapije

	<u>QRS SCORE</u>	<u>C₀</u>	<u>"% VELIČINE AIM"</u>	<u>r</u>	<u>p</u>
Reperfuzija	18.5 ± 0.8	2870 ± 210	12.3 ± 0.9	0.48*	0.001
Bez reperfuzije	23.8 ± 1.4	3792 ± 357	16.3 ± 1.5	0.37*	0.001

AIM=akutni infarkt miokarda; C₀=kumulativna vrijednost kreatin kinaze u krvi (IJ/l); *p<0.01

5. R A S P R A V A

Iako pravodobna primjena trombolitičkih sredstava smanjuje veličinu infarkta, poboljšava postinfarktenu funkciju lijeve klijetke i povećava preživljenje bolesnika (180-192), u Sjedinjenim Američkim Državama samo oko 10% bolesnika s AIM biva podvrgnuto trombolitičkoj terapiji (251). Razlozi ovako malog udjela bolesnika liječenih ovim načinom mogu se svrstati u četiri osnovne kategorije: 1. nesigurnosti oko mjesta gdje bi se trombolitičku terapiju moglo davati; 2. nepostojanja konačnog stava o tome tko bi trombolitička sredstva smio davati; 3. neriješenog pitanja *kriterija izbora* bolesnika; 4. nesigurnosti glede *kontraindikacija* za trombolitičku terapiju (300).

Invazivni pristup s rutinskim poduzimanjem srčane kateterizacije u svakog bolesnika nakon trombolitičke terapije, nije se pokazao boljim od konzervativnog liječenja antikoagulantnim i antiagregacijskim sredstvima (301,302). Stoga se trombolitičku terapiju može sigurno provoditi ne samo u tercijarnim medicinskim centrima gdje postoje mogućnosti srčane kateterizacije, koronarne angioplastike i kirurgije, nego i u gradskim bolnicama (300). Neki autori se zalažu za što raniju primjenu trombolitičke terapije u ambulantama i mobilnim jedinicama hitne medicinske pomoći, liječničkim ordinacijama, te u kući bolesnika (303,304). Ovakav stav

smatramo neprimjerenim našim uvjetima.

U mnogim zemljama u prvi kontakt s većinom bolesnika dolazi posebno educirano paramedicinsko ili srednje medicinsko osoblje, a mnoge bolesnike liječe liječnici opće medicine ili opći internisti koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Kada bi svi navedeni profili djelatnika mogli davati trombolitičku terapiju, povećao bi se udio liječenih bolesnika i skratilo vrijeme do njene primjene, što bi neprijeporno značajno unaprijedilo rezultate liječenja. Međutim, naši liječnici opće medicine i internisti koji se ne bave kardiologijom nisu u sadašnjem trenutku dovoljno upoznati i familijarizirani sa svim aspektima trombolitičke terapije u bolesnika s AIM. Stoga držimo da u našim sadašnjim uvjetima ovu terapiju smiju primjenjivati samo adekvatno educirani specijalisti interne medicine i kardiolozi.

S obzirom na trenutno opće prihvaćene kriterije izbora bolesnika (poglavlje 2.6.4.), glavni razlozi za isključenje su trajanje boli dulje od 6 sati, nepostojanje odgovarajućih EKG promjena (ST elevacije u najmanje dva odvoda) i prisutnost kontraindikacija za trombolitičku terapiju. Uzimajući u obzir navedene kriterije, smatra se da oko 25% bolesnika s AIM ispunjava uvjete za trombolitičku terapiju (251). U želji

da se poveća udio liječenih bolesnika, vrši se stalna procjena opravdanosti sadašnjih indikacija i kontraindikacija, koje nisu konačne.

Unatoč brojnim dosadašnjim iskustvima, postoji nekoliko grupa bolesnika u kojih omjer između rizika i koristi od trombolitičke terapije ostaje nedovoljno jasan. To su: bolesnici s inferiornim infarktom; ST depresijom ili blokom lijeve grane; u dobi iznad 70 godina; trajanjem boli duljim od 6 sati; s ozbiljnom hipotenzijom ili hipertenzijom (251,300).

U nekoliko velikih kliničkih ispitivanja trombolitičke terapije smanjenje mortaliteta nije ovisilo o lokalizaciji infarkta (136,193,195). Meta-analiza 12 000 bolesnika s inferiornim infarktom utvrdila je značajno smanjenje mortaliteta u bolesnika koji su liječeni trombolitičkim sredstvima (6.8% prema 8.7%, $p < 0.0001$) (251). Sličnom meta-analizom u ovakvih je bolesnika potvrđen i povoljan učinak trombolitičke terapije na postinfarktenu funkciju lijeve klijetke (305). Stoga prevladava mišljenje da korist od trombolitičke terapije ovisi o veličini ugrožene zone, a ne njenoj lokalizaciji (249,250).

Kako prisutnost bloka lijeve grane onemogućava jednostavnu interpretaciju ST segmenta, ovakvi bolesnici obično su isključivani iz trombolitičkih ispitivanja. U ISIS-2 studiji (136) mortalitet bolesnika s blokom lijeve grane u kontrolnoj grupi iznosio je 28%, u grupi liječenoj SK 19.8%, a u grupi liječenoj SK i aspirinom 14%. Stoga u svakoga bolesnika s blokom lijeve grane, u kojega je AIM klinički vrlo vjerojatan, trombolitičku terapiju treba ozbiljno uzeti u obzir. Međutim, bolesnicima sa ST depresijom ili normalnim EKG nalazom trombolitičku terapiju ne bi trebalo davati (251).

TIMI-III studija bi trebala utvrditi kakvi su učinci trombolitičke terapije u akutnim ishemičnim sindromima praćenim ST depresijom (nestabilnoj angini pektoris i non-Q infarktu) (300).

Iako se u početku bolesnike starije od 70 godina uglavnom isključivalo, kasnije je zaključeno da stariji bolesnici s inače lošijom prognozom infarkta mogu imati i veće koristi od ovakvog liječenja (251,306,307). Pri uključivanju starijih bolesnika potrebno je osobito pažljivo voditi računa o eventualnom postojanju drugih kontraindikacija.

Povećanje udjela bolesnika koji mogu primiti trombolitičku terapiju nastoji se ostvariti ublažavanjem i ostalih kriterija te individualnim pristupom svakom slučaju (1,14,251,300). Tako se u bolesnika s perzistirajućom boli i/ili ishemijskom trombolitičku terapiju može primijeniti i nakon 6 sati od početka simptoma (240).

Postojeće kontraindikacije za trombolitičku terapiju više se temelje na povijesnim i empirijskim razlozima, a manje na sigurnim znanstvenim spoznajama. Naime, kako su bolesnici s većim rizikom od komplikacija stalno isključivani, točan omjer između rizika i koristi od trombolitičke terapije u ovih bolesnika nije ni mogao biti utvrđen. U ovakve primjere spadaju bolesnici s ozbiljnom hipotenzijom ili šokom, nereguliranom visokom hipertenzijom, nedavnom kardio-pulmonalnom resuscitacijom (1,14,251,300). Stoga mnoga pitanja i problemi u optimalnom izboru bolesnika za trombolitičku terapiju ostaju neriješeni i otvoreni za daljnja istraživanja.

U našoj Koronarnoj jedinici godišnje se liječi 300-350 bolesnika s AIM. Od konca 1984. do konca 1992. trombolitičku terapiju primilo je 355 bolesnika. Tijekom 1985. i 1986. prvim protokolom liječeno je 65 bolesnika ili 10% od ukupnog

broja liječenih. Kako je tijekom slijedećih šest godina drugom, a zatim i trećim protokolom liječeno oko 50 bolesnika godišnje, trombolitičku terapiju u tom razdoblju primalo je oko 15% bolesnika s AIM. Do ovakvog porasta udjela bolesnika liječenih SK došlo je uslijed djelomične promjene kontraindikacija za trombolitičku terapiju nakon naših početnih iskustava. Tako su prvim protokolom liječeni samo bolesnici ispod 70 godina starosti, dok je kasnije trombolitička terapija davana i starijim bolesnicima. Pritom je u obzir uzimana njihova biološka dob te omjer između rizika i potencijalne koristi od ovakvog liječenja. Stoga je prosječna dob bolesnika liječenih prvim protokolom bila niža od one u drugom i trećem protokolu: 52 ± 1 prema 55 ± 1 i 57 ± 1 godina ($p < 0.01$) (tablica 1).

U grupi liječenoj prvim protokolom nije bilo dijabetičara. Udio bolesnika sa šećernom bolešću u drugom protokolu iznosio je 7%, a u trećem 11% (tablica 1). Sama šećerna bolest nije smatrana kontraindikacijom za trombolitičku terapiju, osim prisustva ozbiljnih kasnih komplikacija, dijabetičke retinopatije i nefropatije s kroničnom renalnom insuficijencijom. Ipak, čini se da je povećani oprez u početnom izboru bolesnika doveo do isključenja dijabetičara, inače sklonijih komplikacijama.

U bolesnika liječenih prvim protokolom koji su SK dobili unutar 4 sata od početka simptoma, učestalost reperfuzije je bila značajno viša u odnosu na bolesnike koji su trombolitičku terapiju dobili nakon 4-6 sati: 76% prema 25% ($p < 0.05$) (207). Pod utjecajem ovakvih početnih rezultata, drugi protokol trombolitičke terapije uglavnom smo primjenjivali unutar 4 sata od početka simptoma. Zahvaljujući u međuvremenu objavljenim rezultatima velikih multicentričnih istraživanja (136,191), ovakav pristup u izboru bolesnika smo u trećem protokolu napustili, te SK ponovno davali unutar 6 sati od početka simptoma. Stoga je vrijeme do SK u drugom protokolu bilo značajno kraće u odnosu na ono u prvom i trećem protokolu: 1.9 ± 0.1 sati prema 2.3 ± 0.1 ($p < 0.01$) i 2.4 ± 0.1 ($p < 0.001$) (tablica 1).

U različitim istraživanjima trombolitičku terapiju je primalo od 10% do 37% bolesnika s AIM (308-311). Iako se nakon prve dvije godine udio ovih bolesnika liječenih u našoj Koronarnoj jedinici povećao s 10% na 15%, ostao je pri dnu prethodno navedenog raspona. U nas najveći broj bolesnika s AIM dolazi u bolnicu kasno, te ne može biti podvrgnut trombolitičkoj terapiji. Stoga bi se zdravstvenim prosvjećivanjem pučanstva, boljom organizacijom primarne zdravstvene zaštite, te dodatnom edukacijom medicinskog osoblja uključenog u ove

poslove, udio liječenih bolesnika morao povećati. Ovakve akcije su u nekim zemljama uspješno provedene (312,313).

Postizanje reperfuzije procjenjivano je na temelju pojave tzv. "reperfuzijskog sindroma", koji je u brojnim radovima pokazao dobru, iako ne i apsolutnu korelaciju s angiografskim nalazom rekanalizirane "infarktne" koronarne arterije (14). Angiografska obrada u naših bolesnika nije vršena zbog nepostojanja potrebne specijalne opreme.

Iako je prvim protokolom postignuta visoka učestalost reperfuzije od 71%, na konačni uspjeh liječenja negativno je djelovala pojava reokluzije u 17% bolesnika s reperfuzijom (tablica 2). Stoga smo u daljnjem radu učestalost reokluzije nastojali smanjiti uvođenjem drugog protokola trombolitičke terapije. Povećanjem doze SK sa 10^6 IJ na $1,5 \times 10^6$ IJ i produženjem infuzije sa 30 na 60 minuta, nastojali smo produžiti trajanje plazminemije i sistemskog "litičkog stanja". S obzirom na najveću opasnost od reokluzije prvih dana nakon reperfuzije, infuzija heparina prolongirana je s 24 na 72 sata, a od trećeg dana provođena je peroralna antikoagulantna terapija uz heparin-depot do postizanja optimalnog protrombinskog vremena. U bolesnika s izrazitim padom FG (<0.5 g/l) nije vršena supstitucija svježije smrznutom plazmom, jer je ta-

kav postupak mogao povećati opasnost od nastupa reokluzije. Zbog uvođenja antikoagulantne terapije i veće opasnosti od krvarenja, u drugom protokolu izostavljen je aspirin.

Unatoč većoj dozi SK i kraćem prosječnom vremenu do njene primjene, u bolesnika liječenih drugim protokolom učestalost reperfuzije se nije razlikovala od one u prvom protokolu (71%). Međutim, došlo je do značajnog pada incidencije reokluzije sa 17% na svega 6% ($p < 0.05$) (tablica 2). Iako je pritom učestalost krvarenja bila veća (10% prema 6%), ova razlika nije bila statistički značajna (tablica 3).

U trećem protokolu bolesnici su pored terapije iz drugog protokola primali i aspirin. Također nije bilo razlike u učestalosti reperfuzije u odnosu na prethodna dva protokola (72% prema 71% i 71%), no incidencija reokluzije iznosila je svega 5% i bila je značajno manja u usporedbi s prvim protokolom (17%) ($p < 0.01$) (tablica 2). Učestalost krvarenja je u ovih bolesnika bila najveća (12%), no nije se statistički značajno razlikovala od one u prethodna dva protokola (tablica 3).

Analizom dinamike koagulacijskih testova nastojali smo objasniti razlike u učincima korištenih protokola. U svih

bolesnika došlo je do izrazitog pada FG, neovisno o primijenjenom protokolu (slika 10). Razlike u vrijednostima FG nakon 2 sata nije bilo. Kasniji porast FG bio je u prvom protokolu brži, no razlike u odnosu na drugi protokol nisu bile značajne. Najniži FG imali su bolesnici liječeni trećim protokolom. U ovih bolesnika FG nakon 8 i 12 sati nije porastao i bio je značajno niži negoli u prvom i drugom protokolu. S obzirom da su se drugi i treći protokol razlikovali jedino u primjeni aspirina, navedene razlike u vrijednostima FG nije moguće objasniti. Međutim, iako statistički značajne, ove razlike s kliničkog aspekta nisu bile znatne.

Najmanji porast TT (slika 11) i PTT (slika 12) uočen je u prvom protokolu, sa značajno nižim vrijednostima u odnosu na bolesnike liječene drugim i trećim protokolom, koji se u navedenim varijablama međusobno nisu razlikovali. S obzirom na manju dozu i kraće trajanje infuzije SK u prvom protokolu, najmanji porast vrijednosti TT i PTT može se objasniti slabijim djelovanjem trombolitičke terapije u ovih bolesnika.

Najniže vrijednosti VZ (slika 13) imali su bolesnici liječeni prvim protokolom. Iako su vrijednosti VZ u drugom protokolu bile veće, razlike u odnosu na prvi protokol nisu bile značajne. No značajne razlike u odnosu na prethodne

protokole uočene su u bolesnika liječenih trećim protokolom, u kojih su vrijednosti VZ bile najveće. Ove razlike u dinamici VZ su posljedica energičnije antikoagulantne terapije heparinom u drugom i naročito trećem protokolu.

Rezultate trombolitičke terapije moguće je tumačiti sličnostima i razlikama u fibrinolitičkom i antikoagulantnom djelovanju korištenih protokola. Kako je u svih bolesnika nastupio sličan početni fibrinolitički učinak indirektno mjeren padom FG, razlike u učestalosti reperfuzije nije bilo. Međutim, značajno smanjenje reokluzije od 17% u prvom protokolu na 6% i 5% u drugom i trećem protokolu, vjerovatno su posljedica duljeg trajanja plazminemije zbog produljenja infuzije SK, te agresivnijeg provođenja antikoagulantne terapije u ovih bolesnika. Ipak, ovakav terapijski pristup u prevenciji reokluzije rezultirao je dvostruko većom učestalošću krvarenja (6% u prvom protokolu prema 10% i 12% u drugom i trećem protokolu) (tablica 3). Iako ova znatna razlika u učestalosti krvarenja nije bila i statistički značajna, statističku značajnost vjerovatno bi dosegla analizom većeg broja bolesnika.

S obzirom na patofiziologiju koronarne tromboze, značajnije antikoagulantne i antiagregacijske terapije u postizanju

reperfuzije i prevenciji reokluzije je veliko (296). Mogućnost otapanja okludirajućeg tromba ovisi o ravnoteži između procesa trombolize i tromboze (314). U slučaju uspješne trombolize rezidualni komplicirani ateromatozni plak je izrazito trombogeničan i sklon retrombozi. Rezidualna stenoza od >75% povećava vjerovatnost reokluzije (315). Pored toga, i sama trombolitička sredstva izazivaju paradoksalne okultne prokoagulantne učinke, što povećava mogućnost reokluzije (201,316). Sklonost ka retrombozi najveća je neposredno nakon trombolize, a kasnije slabi. Tako se oko polovice svih reokluzija javlja unutar prva 24 sata (317).

U različitim istraživanjima učestalost reokluzije kretala se od 5% do 30% (202-216). Prevencija retromboze vršena je nitroglicerinom (318), prolongiranjem infuzije trombolitičkog sredstva (319), aspirinom (136) i heparinom (232,296). Unatoč dosadašnjim iskustvima, otvorenim ostaju pitanja optimalnog doziranja, vremena započinjanja i duljine trajanja heparinske terapije (320).

Meta-analize brojnih kliničkih istraživanja su pokazale da adjuvantna terapija aspirinom i heparinom značajno smanjuje učestalost reokluzije i mortalitet bolesnika liječenih trombolitičkim sredstvima (212,296). Pritom su korištene ra-

zličite terapijske sheme antikoagulantne terapije. Mnogi autori terapiju heparinom započinju prije trombolitičke terapije, čime nastoje potencirati trombolitički učinak i što ranije prevenirati reokluziju (296). Inicijalni bolus heparina svakako je potreban uz t-PA zbog njegovog znatno kraćeg poluživota u usporedbi sa SK i APSAC (1,228,229). U našem radu terapiju heparinom smo započinjali nakon 2 sata od završetka infuzije SK. Slično rezultatima nekih drugih autora (320,321), samo prolongirana intravenska terapija heparinom u visokoj dozi značajno je prevenirala reokluziju u naših bolesnika.

Iako je u komparativnim istraživanjima reperfuzija bila češća nakon intravenske primjene t-PA u usporedbi sa SK (75-85% prema 50-60%) (180,181,230), nije nađena i značajna razlika u mortalitetu bolesnika (231,232). Ovo je moguće objasniti češćom pojavom reokluzije nakon trombolize s t-PA, s učestalošću i do 45% (322). Međutim, u spomenutim komparativnim istraživanjima heparin nije davan tako rano kao u većini ostalih ispitivanja t-PA. Stoga se očekuju rezultati GUSTO studije koja je u tijeku (1).

Učestalost non-Q infarkta u naših bolesnika bila je mala i kretala se, ovisno o primijenjenom protokolu, između 10% i

12% (tablica 2). Uobičajena incidencija ovog tipa infarkta u bolesnika koji nisu liječeni trombolitičkom terapijom je 20%-40% (83,323). Iako su stavovi o patogenezi non-Q infarkta i dalje kontroverzni, mnogi smatraju da nastaje kao posljedica rane spontane reperfuzije prethodno trombotički potpuno okludirane koronarne arterije. Drugi mogući mehanizam je nagli prestanak koronarnog spazma na mjestu signifikantne koronarne stenoze (324). U slučaju reperfuzije postignute trombolitičkom terapijom prisutni su slični patogenetski mehanizmi. Stoga je u ovako liječenih bolesnika učestalost non-Q infarkta jednaka prirodnoj ili veća, a nastali infarkt se smatra prekinutim odnosno nedovršenim (324,325).

Malu učestalost non-Q infarkta u našem radu teško je objasniti. Ipak, postoji nekoliko čimbenika koji su u tom smislu mogli djelovati, a uglavnom su vezani za kriterije izbora bolesnika. Kako se više od 60% bolesnika s budućim non-Q infarktom u početku elektrokardiografski prezentira ST depresijom (324-326), većina bolesnika koja bi inače razvila non-Q infarkt bila je unaprijed isključena. S obzirom na kontraindikacije za trombolitičku terapiju (poglavlje 3.1.), također su isključivani i stariji bolesnici, hipertoničari, kao i neke druge grupe bolesnika s inače većom incidencijom non-Q infarkta. Tako je vjerovatno došlo do pozitivne selek-

cije bolesnika s patogenezom Q-infarkta.

Kako elektrokardiografska podjela na Q i non-Q infarkt ne korelira apsolutno s onom patoanatomskom na netrasmuralni i transmuralni infarkt (81), razvoj novih Q zubaca naročito je teško tumačiti u kontekstu trombolitičke terapije (324). Stoga smatramo da je veličina infarkta mnogo sigurniji pokazatelj uspjeha liječenja.

U daljnjim istraživanjima različitih aspekata trombolitičke terapije AIM, bilo bi vrlo korisno pronaći jeftine i neinvazivne dijagnostičke metode za predviđanje veličine ugrožene zone, procjenu reperfuzije i određivanje mase spašenoga miokarda. Ovakve metode za kvantitativnu procjenu terapijskog uspjeha mogle bi se koristiti i u svakodnevnoj praksi.

Kvantitativno određivanje mase spašenoga miokarda i konačne veličine infarkta *in vivo* vrlo je teško. Indirektna mjerenja mogu se vršiti analizom oslobođenih enzima (104-106) i promjena u elektrokardiogramu (327). U kliničkim istraživanjima enzimatska veličina infarkta dobro je korelirala s prognozom bolesnika, kao i patoanatomskom veličinom AIM (328-330). Unatoč tome, neki su autori kritizirali enzimatske

modele (331,332). Neki nedostaci ovih modela stvarno postoje. Kako se matematički baziraju na uobičajenoj normalnoj logaritamskoj krivulji enzima, točno određivanje veličine infarkta nije moguće u bolesnika s nepravilnom, polifazičnom krivuljom enzima, koja nastaje pri ekstenziji infarkta ili reokluziji. Stoga smo u našem radu bolesnike s reokluzijom isključili iz enzimatskih proračuna. Ograničenja enzimatskog određivanja veličine infarkta lijeve klijetke prisutna su i u bolesnika s infarktom inferiorne stijenke. Naime, uslijed dodatnog priliva enzima iz pridruženog infarkta desne klijetke, nije moguće točno izračunati veličinu infarkta lijeve klijetke (333,334).

Kako reperfuzija mijenja normalnu dinamiku kreatin kinaze izazivajući nagli porast i rani vrh njene aktivnosti s mogućom višom maksimalnom vrijednošću, enzimatske modele određivanja veličine infarkta u ovih bolesnika trebalo bi koristiti uz određene modifikacije (335).

Vrijednost standardnog elektrokardiograma u predikciji koristi od trombolize, dijagnozi reperfuzije, određivanju mase spašenoga miokarda i konačne veličine infarkta, široko je istraživana (95,327,334,336). Utvrđeno je da se veličinu ugrožene zone može izračunati iz ST elevacije i/ili depresije u 12 odvoda (95), a masu spašenoga miokarda izraziti razlikom

između očekivane i konačne veličine infarkta (270). U elektrokardiografskom određivanju konačne veličine infarkta najčešće se koristi Selvesterov "QRS scoring" sustav (96) (slika 4). Ovako određena veličina infarkta korelirana je s veličinom dobivenom patoanatomskim (334), enzimatskim (334,337), ehokardiografskim (116) i radionuklidnim metodama (338). Rezultati ovih istraživanja bili su kontradiktorni.

Selvesterov "QRS scoring" sustav nije moguće koristiti u bolesnika s ranije preboljelim infarktom, u slučajevima ventrikularne hipertrofije, intraventrikularnih smetnji kondukcije te permanentne ventrikularne elektrostimulacije. Daljnja ograničenja ove metode prisutna su u bolesnika s non-Q infarktom i onih s ekspanzijom infarkta.

U naših smo bolesnika učinak postignute reperfuzije na spašavanje miokarda i konačnu veličinu infarkta nastojali procijeniti korištenjem navedenih enzimatskih i elektrokardiografskih metoda. S obzirom na kriterije isključenja (poglavlje 3.4.), analizom veličine infarkta bilo je obuhvaćeno 80% bolesnika. Ovisno o uspjehu trombolitičke terapije podijeljeni su u tri grupe: 198 bolesnika s trajnom reperfuzijom (70%), 69 bez reperfuzije (24%) i 16 s reokluzijom (6%) (tablica 4). Iako su bolesnici s trajnom reperfuzijom bili

značajno mlađi u usporedbi s bolesnicima bez reperfuzije (53 ± 1 prema 56 ± 1 godina, $p < 0.05$), ova razlika s kliničkog stajališta nije bila znatna. Kako među navedenim grupama nije bilo razlika u kliničkim varijablama koje su mogle utjecati na veličinu infarkta, bile su komparabilne u daljnjoj analizi.

Slično rezultatima nekih ranijih istraživanja (270, 339), do značajnog spašavanja miokarda došlo je samo u bolesnika s trajnom reperfuzijom (tablica 5). Ovi bolesnici imali su i značajno manju elektrokardiografsku (tablica 6) i enzimatsku veličinu AIM (tablica 7) u usporedbi s bolesnicima bez reperfuzije.

Iako je korelacija između elektrokardiografske i enzimatske veličine infarkta u obje grupe bolesnika bila značajna ($p < 0.001$), koeficijenti korelacije su bili relativno niski (tablica 8). S obzirom na brojna ranije spomenuta ograničenja ovih metoda, ovakvi rezultati ne iznenađuju. Ipak, koeficijent korelacije u bolesnika bez reperfuzije bio je značajno manji od onoga u bolesnika s trajnom reperfuzijom (0.37 prema 0.48 , $p < 0.01$). Pojava ekspanzije infarkta povećava "QRS score", ne mijenjajući istodobno i enzimatsku veličinu infarkta. Kako je učestalost ove pojave proporcionalna veličini

infarkta (44-50), ovo bi moglo objasniti slabiju korelaciju između elektrokardiografske i enzimatske veličine infarkta u bolesnika bez reperfuzije. Međutim, navedenu pretpostavku trebalo bi provjeriti daljnjim istraživanjima.

Iako je elektrokardiografskim i enzimatskim metodama moguće procijeniti i dokazati terapijski uspjeh u većim grupama bolesnika, njihova je vrijednost u individualnom slučaju ograničena. Stoga se ove metode u svakodnevnoj praksi mogu upotrebljavati samo kao semikvantitativne, a za točnije određivanje veličine infarkta potrebno je koristiti ehokardiografske i radionuklidne tehnike prikaza.

6. Z A K L J U Č C I

U radu je izvršena usporedba učinaka triju protokola trombolitičke terapije u bolesnika s AIM. Također je analiziran utjecaj postignute reperfuzije na spašavanje miokarda te elektrokardiografsku i enzimatsku veličinu infarkta neovisno o primijenjenom protokolu. Na osnovu dobivenih rezultata može se zaključiti:

1. Reperfuzija je nastupila u oko 70%, a non-Q infarkt u oko 10% liječenih bolesnika. Nije bilo razlike u incidenciji reperfuzije i non-Q infarkta ovisno o primijenjenom protokolu trombolitičke terapije.

2. Reokluzija se javila u 17% bolesnika liječenih prvim protokolom. Primjenom drugog i trećeg protokola učestalost reokluzije je značajno smanjena na 6% odnosno 5%.

3. Iako je u svih bolesnika nastupilo sistemsko "litičko stanje", značajno jači fibrinogenolitički i antikoagulantni učinak uočen je u bolesnika liječenih drugim i trećim protokolom.

4. Krvarenje se javilo u 6% bolesnika liječenih prvim protokolom. Iako je učestalost krvarenja nakon drugog i trećeg protokola bila znatno veća (10% i 12%), razlike u odnosu na

prvi protokol nisu bile statistički značajne.

5. Alergijske reakcije su neovisno o primijenjenom protokolu bile rijetke i blage, a hospitalni mortalitet nizak (3-5%).

6. U bolesnika s reperfuzijom spašena je značajna masa ugroženog miokarda, jer je konačna veličina infarkta bila za 20% manja od očekivane. Bolesnici s reperfuzijom imali su i značajno manju elektrokardiografsku i enzimatsku veličinu infarkta u usporedbi s bolesnicima bez reperfuzije i onima s reokluzijom.

7. Tijekom 1985. i 1986. godine trombolitičkom terapijom u našoj Koronarnoj jedinici liječeno je oko 10%, a tijekom slijedećih šest godina oko 15% bolesnika s AIM. Iako i naši rezultati potvrđuju povoljne učinke trombolitičke terapije, većina bolesnika dolazi u bolnicu kasno i stoga ne može biti podvrgnuta ovakvom liječenju.

L I T E R A T U R A

1. Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. U: Braunwald E, ur. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders. 1992; str.1200-1291
2. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20:457-464
3. Spann JF. Changing concepts of pathophysiology, prognosis, and therapy in acute myocardial infarction. Am J Med 1983; 74:877-886
4. Norris RM, Barnaby PF, Brandt PWT, Geary GG, Whitlock RM, Wild CJ, Barrat-Boyes BG. Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. Am J Cardiol 1984; 54:408-413
5. Simoons ML, Bos BJ, Imink A, Kint PK, Hugenholtz PG. Mortality in a coronary care unit (CCU). Eur Heart J 1984; 5:229-235
6. Rude RE, Muller JE, Braunwald E. Efforts to limit the size of myocardial infarcts. Ann Intern Med 1981; 95:736-761

7. Davies MJ, Fulton WFM, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischemic myocardial necrosis. *J Pathol* 1979; 127:99-110

8. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902

9. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave-front phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size versus duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56:786-794

10. Reimer KA, Jennings RB. The wave-front phenomenon of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size. *Lab Invest* 1979; 40:633-644

11. Maroko PR, Libby P, Gings WR, Bloor CM, Shell WE, Sobel BE, Ross J Jr. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest* 1972; 51:2710-2716

12. Karsch KR, Hofmann M, Rentrop KP, Blanke H, Schaper W. Thrombolysis in acute experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:427-435
13. Phillips SJ, Kongtahworn C, Skinner JR, Zeff RH. Emergency coronary artery reperfusion: a choice therapy for evolving myocardial infarction. Results in 339 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:679-688
14. Lew AS, Ganz W. Thrombolysis during acute myocardial infarction. *Acute Care* 1985; 11:3-39
15. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, McCallister BD, Gura GM Jr, Conn RC, Crockett JE. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106:965-973
16. Spann JF, Sherry S. Coronary thrombolysis for evolving myocardial infarction. *Drugs* 1984; 28:465-483
17. Erhardt L, Emanuelsson H, Hartford M, Johnsson H, Strandberg LE. Coronary thrombolysis: Principles and Practice. *Acta Med Scand* 1988; 224:413-424

18. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Streptokinase: a review of its clinical pharmacology, mechanism of action and therapeutic uses. *Drugs* 1973; 5:357-445

19. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 4:1244-1263

20. World Health Organization. Technical report. Series No. 117, Geneva, 1957.

21. Robbins SL. Coronary artery disease. U: Robbins SL, ur. *Pathologic basis of diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1974; str.705-718

22. Čustović F, Mikloušić T, Goldner V. Ishemička bolest srca. U: Hadžić N i sur., ur. *Priručnik interne medicine: dijagnostika i terapija*. Zagreb: Školska knjiga i JUMENA, 1989; str.226-241

23. Sheps DS, Heiss G. Sudden death and silent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 117:177-184

24. American Heart Association. 1990 Heart Facts. Dallas: American Heart Association National Center, 1990; str.1
25. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988; 12:56-62
26. Forman M, Virmani R, ur. Nonatherosclerotic ischemic heart disease. New York: Raven Press, 1989.
27. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. U: Braunwald E, ur. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992: str.1106-1124
28. Farmer JA, Gotto AM Jr. Risk factors for coronary artery disease. U: Braunwald E, ur. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992; str.1125-1160
29. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. Circulation 1988; 77:1213-1220

30. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50:127-134

31. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80:198-205

32. Bauer K, Rosenberg R. The pathophysiology of the pre-thrombotic state in humans: insight gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood* 1987; 70:343-350

33. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-1563

34. Roberts WC. The pathology of acute myocardial infarction. *Hosp Pract* 1971; 6:89-94

35. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction: clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1974; 33:209-214

36. Isner JM, Roberts WC. Right ventricular infarction complicating left ventricular infarction secondary to coronary heart disease: frequency, location, associated findings, and significance from analysis of 236 necropsy patients with acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 42:885-891

37. Andersen HR. Right ventricular infarction. *Cardiovascular Reviews & Reports* 1991; 12:26-36

38. Andersen HR, Falk E, Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:1223-1232

39. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, Eisenberg PR, Jaffe AS. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation* 1990; 82:359-368

40. Nielsen FE, Andersen HH, Gram-Hansen P, Sorensen HT, Klausen C. The relationship between ECG signs of atrial infarction and the development of supraventricular arrhythmias in patient with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123:69-72
41. Goldman MJ. *Principles of Clinical Electrocardiography*. Los Altos: Lange Medical Publishers, 1986.
42. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:90-95
43. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S, Taniguchi H, Nagahama Y, Matsutani M, Inada M. Atrial fibrillation in inferior wall Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67:1135-1136
44. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41:1127-1132
45. Michorowski BL, Senaratne MPJ, Jugdutt BI. Myocardial infarct expansion. *Cardiovasc Rev Rep* 1987; 8:42-47

46. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction. Recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med* 1979; 300:57-62
47. Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH. Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982; 49:1120-1126
48. Jugdutt BI, Michorowski BL. Role of infarct expansion in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study. *Clin Cardiol* 1987; 10:641-652
49. Weisman HF, Healy B. Myocardial infarct expansion, infarct extension and reinfarction: pathophysiologic concepts. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30:73-110
50. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling following myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161-1172

51. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319:80-86

52. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76:44-51

53. Hughes WL, Kalbfleisch JM, Brandt EN Jr, Costiloe JP. Myocardial infarction prognosis by discriminant analysis. *Arch Intern Med* 1963; 111:338-345

54. Kitchin AH, Pocock SJ. Prognosis of patients with acute myocardial infarction admitted to a coronary care unit. I. Survival in hospital. *Br Heart J* 1977; 39:1163-1166

55. Rotmensch HH, Terdiman R, Cheffer M, Elkayam U, Laniado S. Dynamic prognostic profile for acute myocardial infarction. *Chest* 1979; 76:663-667

56. Kjoller E, Mortensen LS, Larsen S, Madsen EB, Rasmussen S, Svendsen TL. Long-term prognosis after acute myocardial

infarction. A multivariate stepwise analysis. Dan Med Bull 1979; 26:199-205

57. Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, Pitt B, Schulze RA, Griffith LS, Achuff SC. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. Circulation 1980; 62:960-970

58. Willems JL, Pardaens J, De Geest H. Early risk stratification using clinical findings in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1984; 5:130-139

59. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM, and The Multicenter Postinfarction Research Group. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984; 69:250-258

60. Ong L, Green S, Reiser P, Morrison J. Early prediction of mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study of clinical and radionuclide risk factors. Am J Cardiol 1986; 57:33-38

61. Dwyer EM Jr, Greenberg H, Case RB, and The Multi-center Postinfarction Research Group. Association between transient pulmonary congestion during acute myocardial infarction and high incidence of death in six months. *Am J Cardiol* 1986; 58:900-905
62. Cleempoel H, Vaincel H, Bernard R, Dramaix M, Lenaers A, Van Kuyk M, Ewalenko M, Hoylaerts M, De Marneffe M, Vandebosche CJL. Predictors of early death after acute myocardial infarction: two months follow-up. *Eur Heart J* 1986; 7:305-311
63. Gheorghide M, Anderson J, Rosman H, Lakier J, Velardo B, Goldberg D, Friedman A, Schultz L, Tilley B, Goldstein S. Risk identification at the time of admission to coronary care unit in patients with suspected myocardial infarction. *Am Heart J* 1988; 116:1212-1217
64. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, Davies G, Stone PH, Parker C, Braunwald E, The MILIS Study Group. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:40-46

65. Sahasakul Y, Chaithiraphan S, Panchavinnin P, Jootar P, Thongtang V, Srivanasont N, Charoenchob N, Kangkagate C. Multivariate analysis in the prediction of death in hospital after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1990; 64:182-185
66. Mavrić Ž. Prognostička evaluacija bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Sveučilište u Rijeci: Rijeka, 1991. Doktorska disertacija.
67. Diamond G, Forrester JS. Effect of coronary artery disease and acute myocardial infarction on left ventricular compliance in man. *Circulation* 1972; 45:11-19
68. Rackley CE, Russell RO Jr, Mantle JA, Rogers WJ. Modern approach to the patient with acute myocardial infarction. *Curr Prob Cardiol* 1977; 1:49-56
69. Alonzo AM, Simon AB, Feinleib M. Prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Circulation* 1975; 52:1056-1062
70. Erhardt LR, Sjogren A, Wahlberg I. Single right-sided precordial lead in the diagnosis of right ventricular involvement in inferior myocardial infarction. *Am Heart J* 1976;

91:571-576

71. Andersen HR, Nielsen D, Hansel LG. The normal right chest electrocardiogram. *J Electrocardiol* 1987; 20:27-33

72. Braat SH, Brugada P, Ywaan CD, Coenegracht JM, Wellens HJJ. Value of electrocardiogram in diagnosis right ventricular involvement in patient with an acute inferior wall myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; 49:368-372

73. Braat SH, Brugada P, Den Dulk K, Van Ommen V, Wellens HJJ. Value of lead V_4R for recognition of the infarct coronary artery in acute inferior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53:1538-1541

74. Klein HO, Tordjman T, Ninio R, Sareli P, Oren V, Lang R, Gefen J, Pauzner C, Di Segni E, David D, Kaplinsky E. The early recognition of right ventricular infarction: diagnostic accuracy of the electrocardiographic V_4R lead. *Circulation* 1983; 67:558-565

75. Andersen HR, Nielsen D, Lund O, Falk E. Right ventricular infarction: prognostic significance of ST elevation in right chest leads V_3R to V_7R during inferior/posterior infarction.

Am J Noninvas Cardiol 1991; 5:208-214

76. Croft CH, Nicod P, Corbett JR, Lewis SE, Huxley R, Mukharji J, Willerson JT, Rude RE. Detection of acute right ventricular infarction by right precordial electrocardiography. Am J Cardiol 1982; 50:421-427

77. Dell'Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. Ann Intern Med 1983; 99:608-611

78. Carson W. Patterns of maximal spatial ST vector of ST segment elevation in the right precordial leads of the electrocardiogram in patients with acute inferior myocardial infarction. Eur Heart J 1988; 9:962-968

79. Andersen HR, Nielsen D, Lund O, Falk E. Prognostic significance of right ventricular infarction diagnosed by ST elevation in right chest leads V3R to V7R. Int J Cardiol 1989; 23:349-356

80. Phibbs B. "Transmural" versus "subendocardial" myocardial infarction: an electrocardiographic myth. J Am Coll Cardiol 1983; 1:561-564

81. Spodick DH. Q-wave infarction versus ST infarction: nonspecificity of electrocardiographic criteria for differentiating transmural and nontransmural lesions. *Am J Cardiol* 1983; 51:913-915
82. Zema MJ. Q wave, ST segment, and T wave myocardial infarction. Useful clinical distinction. *Am J Med* 1985; 78:391-398
83. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Non-Q wave myocardial infarction: recent changes in occurrence and prognosis -a community-wide perspective. *Am Heart J* 1987; 113:273-279
84. Battler A, Karliner JS, Higgins CB, Slutsky R, Gilpin EA, Froelicher VF, Ross J Jr. The initial chest x-ray in acute myocardial infarction. Prediction of early and late mortality and survival. *Circulation* 1980; 61:1004-1009
85. Madsen EB, Gilpin E, Slutsky RA, Ahnve S, Henning H, Ross J Jr. Usefulness of the chest x-ray for predicting abnormal left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984; 108:1431-1436

86. Weiss JL, Bulkley BH, Hutchins GM, Mason SJ. Two-dimensional echocardiographic recognition of myocardial injury in man: comparison with postmortem studies. *Circulation* 1981; 63:401-408
87. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, Chen CC, Soffer J, Pauletto FJ. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 65:323-329
88. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982; 49:1110-1119
89. Bhatnagar SK, Al-Yusuf AR. Significance of early two-dimensional echocardiography after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1984; 5:575-584
90. Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:567-576

91. Van Reet RE, Quinones MA, Poliner LR, Nelson JG, Waggoner AD, Kanon D, Lubetkin SJ, Pratt CM, Winters WLJ. Comparison of two-dimensional echocardiography with gated radionuclide ventriculography in the evaluation of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:243-252

92. Zaret BL, Wackers FJT, Soufer R. Nuclear cardiology. U: Braunwald E, ur. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992; str.276-311

93. Holman BL, Chisholm RJ, Braunwald E. The prognostic implications of acute myocardial infarct scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate. *Circulation* 1978; 57:320-326

94. Silverman KJ, Becker LC, Bulkley BH, Burow RD, Mellits ED, Kallman CH, Weisfeldt ML. Value of early thallium-201 scintigraphy for predicting mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 61:996-1003

95. Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J, Corsa AT, Jones MG, Grande P, Lee KL, Wagner GS. Use of initial ST segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1988; 61:749-753

96. Hindman NB, Schocken DD, Widmann M, Anderson WD, White RD, Leggett S, Ideker RE, Hinohara T, Selvester RH, Wagner GS. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. V. Specificity and method of application of the complete system. *Am J Cardiol* 1985; 55:1485-1490

97. Eisen HJ, Barzilai B, Jaffe AS, Geltman EM. Relationship of QRS scoring system to enzymatic and pathologic infarct size: the role of infarct location. *Am Heart J* 1988; 115:993-1001

98. Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, Fallon JT, Gottlieb GJ, Hackel DB, Phillips HR, Reimer KA, Roark SF, Rogers WJ, Savage RM, White RD, Selvester RH. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am J Cardiol* 1982; 49:1604-1614

99. Roark SF, Ideker RE, Wagner GS, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, Bramlet DA, Edwards JE, Fallon JT, Gottlieb GJ, Hackel DB, Phillips HR, Reimer KA, Rogers WJ, Ruth WK, Savage RM, White RD, Selvester RH. Evaluation of QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. III. Correlation with

quantitative anatomic findings for inferior infarcts. *Am J Cardiol* 1983; 51:382-389

100. Chapelle JP, Albert A, Heusghem C, Smeets JP, Kulbertus HE. Predictive value of serum enzyme determinations in acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1980; 106:29-38

101. Ryan W, Karlner JS, Gilpin EA, Covell JW, DeLuca M, Ross J Jr. The creatine kinase curve area and peak creatine kinase after acute myocardial infarction: usefulness and limitations. *Am Heart J* 1981; 101:162-168

102. Herlitz J, Waldenström J, Hjalmarson A. Relationship between the enzymatically estimated infarct size and clinical findings in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1984; 215:21-32

103. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972; 46:640-648

104. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975; 52:743-754

105. Grande P, Fischer HB, Christiansen C, Naestoft J. Acute myocardial infarct size estimated by serum CK-MB determinations: clinical accuracy and prognostic relevance utilizing a practical modification of the isoenzyme approach. *Am Heart J* 1981; 101:582-586

106. Grande P, Hansen BF, Christiansen C, Naestoft J. Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum CK-MB measurements. *Circulation* 1982; 65:756-778

107. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE, Mikat EM, Hartwell TD, Parker CB, Braunwald E, Buja M, Gold HK, Jaffe AS, and The MILIS Study Group. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarct size in man. *Circulation* 1984; 70:824-835

108. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978; 61:1048-1056

109. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986; 105:221-233

110. Ong L, Reiser P, Coromilas J, Scherr L, Morrison J. Left ventricular function and rapid release of creatine kinase MB in acute myocardial infarction: Evidence for spontaneous reperfusion. *N Engl J Med* 1983; 309:1-6

111. Blanke H, Von Hardenberg D, Cohen M, Kaiser H, Karsch KR, Holt J, Smith H Jr, Rentrop P. Patterns of creatine kinase release during acute myocardial infarction after nonsurgical reperfusion: comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:675-680

112. Ganz W, Ninomiya K, Hashida J, Fishbein MC, Buchbinder N, Marcus H, Mondkar A, Maddahi J, Shah PK, Berman D, Charuzi Y, Geft I, Shell W, Swan HJ. Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: experimental background and clinical experience. *Am Heart J* 1981; 102:1145-1149

113. Horie M, Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Kubota J. A new approach for the enzymatic estimation of infarct size: serum peak creatine kinase and the time to peak creatine kinase activity. *Am J Cardiol* 1986; 57:76-81

114. Tamaki S, Murakami T, Kadota K, Kambara H, Yui Y, Nakajima H, Suzuki Y, Nohara R, Takatsu Y, Kawai C. Effects of coronary artery reperfusion on relation between creatine kinase-MB release and infarct size estimated by myocardial emission tomography with thallium-201 in man. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:1031-1038
115. Strauss HD, Sobel BE, Roberts R. The influence of occult right ventricular infarction on enzymatically estimated infarct size, hemodynamics and prognosis. *Circulation* 1980; 62:503-508
116. Grande P, Hindman NB, Saunamäki K, Prather JD, Hinohara T, Wagner GS. A comprehensive estimation of acute myocardial infarct size using enzymatic, electrocardiographic and mechanical methods. *Am J Cardiol* 1987; 59:1239-1244
117. Campbell RWF, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction. Natural history study. *Br Heart J* 1981; 46:351-357
118. Sheps DS, Heiss G. Sudden death and silent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 117:177-184

119. Tschida VH, Dickson RD, Sharkey TJ. Uncomplicated acute myocardial infarction - methods of nonlytic management.

Postgraduate Medicine 1991; 90:71-82

120. Herlitz J, Hjalmarson A, Waagstein F. Treatment of pain in acute myocardial infarction. Br Heart J 1989; 61:9-13

121. Zelis R, Mansour EJ, Capone RJ, Mason DT. The cardiovascular effects of morphine: the peripheral capacitance and resistance vessels in human subjects. J Clin Invest 1974; 54:1247-1258

122. Mikolich JR, Nicoloff NB, Robinson PH, Logue HB. Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. Chest 1980; 77:375-379

123. ACC/AHA Task Force. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1990; 16:249-292

124. Derrida JP, Sal R, Chiche P. Favorable effects of prolonged nitroglycerin infusion in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1978; 96:833-834

125. Bussman WD, Passek D, Seidel W, Kaltenbach M. Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation* 1981; 63:615-622

126. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78:906-919

127. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. 1. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260:2088-2093

128. Come PC, Pitt B. Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1976; 54:624-628

129. Ferguson JJ, Diver DJ, Boldt M, Pasternak RC. Significance of nitroglycerin-induced hypotension in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64:311-314

130. Yusuf S, Sleight P, Rossi P, Ramsdale D, Peto R, Furze L, Sterry H, Rearson M, Montwani R, Parish S, Gray R, Bennett D, Bray C. Reduction in infarct size, arrhythmias and chest

pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67(suppl 1):32-41

131. The International Collaborative Study Group. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310:9-15

132. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199-226

133. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335-371

134. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction; ISIS-1. *Lancet* 1986; 2:57-66

135. Hjalmarson Å. International beta-blocker review in acute and postmyocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:26B-29B

136. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-360

137. Lapeyre AC 3d, Steele PM, Kazmier FJ, Chesebro JH, Vlietstra RE, Fuster V. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:534-538

138. Ertl G, Kloner RA, Alexander RW, Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1982; 65:40-48

139. Michel JB, Lattion AL, Salzman JL, Cerol MP, Philippe M, Camilleri JP, Corvol P. Hormonal and cardiac effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction. *Circ Res* 1988; 62:641-650

140. De Graeff PA, De Langen CDJ, Van Gilst WH, Bel K, Scholtens E, Kingma JH, Wesseling H. Protective effects of captopril against ischemia/reperfusion: induced ventricular arrhythmias in vitro and in vivo. *Am J Med* 1988; 84:67-73

141. McAlpine HM, Cobbe SM. Neuroendocrine changes in acute myocardial infarction. *Am J Med* 1988; 84:61-66

142. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63:1167-1173

143. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: an overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988; 260:1910-1916

144. Kloner RA, Braunwald E. Effects of calcium antagonists on infarcting myocardium. *Am J Cardiol* 1987; 59:84B-94B

145. Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, Pearle DL, Turi ZG, Schneider JF, Serfas DH. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 1984; 69:740-747

146. Sirnes PA, Overskeid K, Pedersen TR, Bathen J, Drivenes A, Froland GS, Kjekshus JK, Landmark K, Rokseth R, Sirnes KE.

Evolution of infarct size during the early use of nifedipine in patients with acute myocardial infarction: The Norwegian Nifedipine Multicenter Trial. *Circulation* 1984; 70:638-644

147. Renard M, Sterling I, Van Camp G, Coupez R, Bernard R. Comparison of the effect of intravenous diltiazem and placebo on hemodynamics and blood gases in the acute phase of myocardial infarction. *Ann Cardiol Angiol* 1987; 36:509-512

148. Skolnick AE, Frishman WH. Calcium channel blockers in myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149:1669-1677

149. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299:1187-1192

150. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:1295-1297

151. Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, Covell JW, Sobel BE, Ross J Jr. Coronary artery reperfusion: II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlu-

sion. J Clin Invest 1972; 51:2717-2723

152. Deloche A, Fabiani JN, Camilleri JP, Relland J, Joseph D, Carpentier A, Dubost C. The effect of coronary artery reperfusion on the extent of myocardial infarction. Am Heart J 1977; 93:358-366

153. Bergmann SR, Lerch RA, Fox KAA, Ludbrook PA, Welch MJ, Ter-Pogossian MM, Sobel BE. The temporal dependence of beneficial effects of coronary thrombolysis characterized by positron tomography. Am J Med 1982; 73:573-581

154. Lavie CJ, Gersh BJ, Chesebro JH. Reperfusion in acute myocardial infarction. Mayo Clin Proc 1990; 65:549-564

155. Cheanvechai C, Effler DB, Loop FD, Groves LK, Sheldon WC, Razavi M, Sones FM Jr. Emergency myocardial revascularisation. Am J Cardiol 1973; 32:901-908

156. Rentrop P, DeVivie ER, Karsch KR, Kreuzer H. Acute coronary occlusion with impending infarction as an angiographic complication relieved by guide-wire recanalisation. Clin Cardiol 1978; 1:101-106

157. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction. *Ter Arkh* 1976; 48:8-19

158. Koshal A, Beanlands DS, Davies RA, Nair RC, Keon WJ. Urgent surgical reperfusion in acute evolving myocardial infarction. A randomized controlled study. *Circulation* 1988; 78(suppl I):171-178

159. DeWood MA, Notske RN, Berg R, Ganji JH, Simpson CS, Hinnen ML, Selinger SL, Fisher LD. Medical and surgical management of early Q wave myocardial infarction. I. Effects of surgical reperfusion on survival, recurrent myocardial infarction, sudden death and functional class at 10 or more years of follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:65-77

160. DeWood MA, Leonard J, Grunwald RP, Hensley GR, Mouser LT, Burroughs RW, Berg R Jr, Fisher LP. Medical and surgical management of early Q wave myocardial infarction. II. Effects on mortality and global and regional left ventricular function at 10 or more years of follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:78-90

161. Montoya A, Mulet J, Pifarre R, Brynjolfsson G, Moran JM, Sullivan HJ, Gunnar RM. Hemorrhagic infarct following myocardial revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75:206-212

162. Naunheim KS, Kesler KA, Kanter KR, Fiore AC, McBride LR, Pennington DG, Barner HB, Kaiser GC, Willman VL. Coronary artery bypass for recent infarction. Predictors of mortality. *Circulation* 1988; 78(suppl 1):122-128

163. Kennedy JW, Ivey TD, Misbach G, Allen MD, Maynard C, Dalquist JE, Kruse S, Stewart DK. Coronary artery bypass graft surgery early after acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79(suppl 1):73-78

164. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Application for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53:117C-121C

165. Sriram R, Mullen GM, Foschi A, Bicoff JP. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction without prior thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1985; 55:842-843

166. Flaker GC, Webel RR, Meinhardt S, Anderson S, Santolin C, Artis A, Krol R. Emergency angioplasty in acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1989; 118:1154-1160

167. Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER, Walton JA, Nabel EG, Topol EJ. Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptom onset: report of an initial experience. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1122-1126

168. O'Keefe JH, Rutherford BD, McConahay DR, Ligon RW, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Crockett JE, McCallister BD, Conn RD, Gura GM Jr. Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64:1221-1230

169. Holmes DR Jr, Smith HC, Vlietstra RE, Nishimura RA, Reeder GS, Bove AA, Bresnahan JF, Chesebro JH, Piehler JM. Percutaneous transluminal coronary angioplasty alone or in combination with streptokinase therapy, during acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:449-456

170. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbott-smith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW,

and the TAMI study group. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317:581-588

171. Erbel R, Pop T, Tiefenbach C, Meyer J. Long-term results of thrombolytic therapy with and without percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:276-285

172. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Ligon RW, Hartzler GO. Direct coronary angioplasty in acute myocardial infarction: Outcome in patients with single vessel disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:534-543

173. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, Ligon R, Hartzler GO. Results of primary angioplasty for acute myocardial infarction in patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1089-1096

174. Brundage BH. Because we can, should we? *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:534-543

175. Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, De Bono DP, Col J, Dougerty FC, Essen RV, Lambertz H, Lubsen J, Meier B, Michel PL, Raynaud P, Rutsch W, Sanz GA, Schmidt W, Serruys P, Thery C, Uebis R, Vahanian A, van de Werf F, Willems GM, Wood D, Verstraete M. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; 1:197-203

176. Guerci AD, Ross RS. TIMI II and the role of angioplasty in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320:663-665

177. Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, Brown BG, Roberts R, Williams DO, Chesebro JH, Babb JD, Sheehan FH, Wackers FJ. Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Phase II-A trial. *Circulation* 1990; 81:1457-1476

178. Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER, Walton JA Jr, Nabel EG, Werns SW, Topol EJ. Implications for patients triage from survival and left ventricular functional recovery analyses in 500 patients treated with coronary angioplasty for acute

myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1251-1259

179. Abbottsmith CW, Topol EJ, George BS, Stack RS, Kereiakes DJ, Candela RJ, Anderson LC, Harrelson-Woodlief SL, Califf RM. Fate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct-related vessel achieved with successful thrombolysis versus rescue angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:770-778

180. Verstraete M, Bernard R, Bory M, Brower RW, Collen D, De Bono DP, Erbel R, Huhmann W, Lennane RJ, Lubsen J. Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. *Lancet* 1985; 1:842-847

181. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76:142-154

182. Timmis AD, Griffin B, Crick JCP, Sowton E. Anisoylated plasminogen streptokinase activator complex in acute myocardial infarction: a placebo controlled arteriographic coronary recanalization study. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:205-210
183. Anderson J. Reperfusion in acute myocardial infarction. A multicentre randomized trial of early intracoronary streptokinase and intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex in the United States. *Drugs* 1987; 33(suppl III):154-162
184. Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, Van den Brand M, Bar F, Zwaan C, Krauss XH, Remme WJ, for the Working Group on Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction of the Netherlands Interuniversity Cardiology Institute. Preservation of global and regional left ventricle function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:729-742
185. White HD, Norris RM, Brown MA, Takayama M, Maslowski A, Bass NM, Ormiston JA, Whitlock T. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival

after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1987;
317:850-855

186. National Heart Foundation of Australia Collaborative
Thrombolysis Group. Coronary thrombolysis and myocardial
salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours
after onset of myocardial infarction. Lancet 1988; 1:203-208

187. O'Rourke M, Baron D, Keogh A, Kelly R, Nelson G, Barnes
C, Raftos J, Graham K, Hillman K, Newman H. Limitation of
myocardial infarction by early infusion of recombinant ti-
ssue-type plasminogen activator. Circulation 1988; 77:1311-
1315

188. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Stadium ML, Maynard C,
Fritz JK. The Western Washington randomized trial of intra-
coronary streptokinase in acute myocardial infarction: A 12
month follow-up report. N Engl J Med 1985; 312:1073-1078

189. Simoons ML, Serruys PW, Van den Brand M, Bar F, De Zwaan
C, Res J, Verheugt FW, Krauss XH, Remme WJ, Vermeer F. Im-
proved survival after early thrombolysis in acute myocardial
infarction. Mortality, morbidity, and infarct size at 21
days. Lancet 1985; 2:578-582

190. The ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). A randomized trial by the Interuniversity Cardiology Institute in The Netherlands. *N Engl J Med* 1986; 314:1465-1471

191. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction, final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2:871-874

192. Bassand JP, Faivre R, Becque O, Habert C, Schuffenecker M, Petiteau PY, Cardot JC, Verdenet J, Laroze M, Maurat JP. Effects of early high-dose streptokinase intravenously on left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60:435-439

193. AIMS Trial Study Group. Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1:545-549

194. AIMS Trial Study Group. The APSAC intervention mortality study (AIMS): Mortality results at 30 days and beyond in all 1255 patients with acute myocardial infarction. *Circulation*

1988; 78(suppl II):277-282

195. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, von der Lippe G, Jensen G, Hampton JR, for the ASSET Study Group. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Lancet 1988; 1:525-530

196. Van de Werf F, Arnold AER, for the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. Br Med J 1988; 297:1374-1379

197. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251:351-364

198. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Br Med J 1988; 296:320-331

199. Alexander CF 3rd, Beahrs MM, Guthrie RB. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Postgraduate Medicine* 1991; 90:52-67
200. Collen D, Lijnen HR. The fibrinolytic system in man: an overview. U; Collen D, Lijnen HR, Verstraete M, ur. *Thrombolysis: biological and therapeutic properties of new thrombolytic agents.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985; str.1-14
201. Eisenberg PR, Miletich JP, Sobel BE. Factors responsible for differential procoagulant effects of diverse plasminogen activators in plasma. *Fibrinolysis* 1991; 5:217-224
202. Rentrop P, Blanke H, Marsch KR, Wiegand V, Kostering H, Oster H, Leitz K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin Cardiol* 1979; 2:354-360
203. Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, Mondkar A, Maddahi J, Charuzi Y, O'Connor L, Shell W, Fishbein MC, Kass R, Miyamoto A, Swan HJ. Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 101:4-13

204. Markis JE, Malagold M, Parker JA, Silverman KJ, Barry WH, Als AV, Paulin S, Grossman W, Braunwald E. Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 305:777-782

205. Khaja F, Walton JA Jr, Brymer JF, Lo E, Osterberger L, O'Neill WW, Colfer HT, Weiss R, Lee T, Kurian T, Goldberg AD, Pitt B, Goldstein S. Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction, report of a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308:1305-1311

206. Cowley MJ, Methodologic aspects of intracoronary thrombolysis. Drugs, dosage and duration. *Circulation* 1983; 68(suppl 1):90-95

207. Kennedy JW, Gensini GG, Timmis GC, Maynard C. Acute myocardial infarction treated with intracoronary streptokinase: A report of the Society for Cardiac Angiography. *Am J Cardiol* 1985; 55:871-877

208. Schröder R, Biamino G, Von Leitner ER, Linderer T, Bruggemann T, Heitz J, Wohringer HF, Wegscheider K. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute

myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67:536-548

209. Ganz W, Geft I, Shah PK, Lew AS, Rodriguez L, Weiss T, Maddahi J, Berman DS, Charuzi Y, Swan HJ. Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53:1209-1216

210. Čerček B, Horvat M, Kranjec I, Milčinski M, Grad A, Gaspari L. Kratkotrajna, visokodozirana infuzija streptokinaze u liječenju i prognozi bolesnika s akutnim infarktom miokarda. U: Fibrinolitička terapija akutnog infarkta miokarda (Radovi sa Simpozijuma o Streptasi), Otočec ob Krki 1984; str.23-34

211. Ganz W, Lew AS. Thrombolysis during evolving myocardial infarction. *Council on Clin Cardiol Newsletter* 1985; 1:1-18

212. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Hennekens CH. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6:556-585

213. Šesto M, Batinić Z, Goldner V, Miličić N, Mitak M, Čustović F, Stavljenić A. Sistemna i selektivna primjena streptokinaze u akutnom infarktu miokarda. *Liječ Vjesn* 1986; 108:77-83
214. Zaputović L, Marinović Đ, Rupčić A, Mavrić Z, Roje J. Intravenska primjena streptokinaze u evoluirajućem infarktu miokarda. *Kardiologija* 1988; 4:79-84
215. Mavrić Ž, Zaputović L, Marinović Đ, Rupčić A, Roje J. Komparativna analiza efekata dvaju protokola intravenske primjene streptokinaze u evoluirajućem infarktu miokarda. *Kardiologija* 1989; 10(suppl III):101-103
216. Zaputović L, Mavrić Ž, Marinović Đ, Rupčić A, Roje J. Usporedba učinaka dvaju protokola trombolitičke terapije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. *Medicina* 1992; 28:54-58
217. Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovic G, Hutton BF, Harris PJ. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:989-995

218. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79:441-444
219. Fletcher AP, Alkjaerstig N, Smyrniotis FE, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958; 71:287-296
220. Lew AS, Laramée P, Čerček B, Rodriguez L, Shah PK, Ganz W. The effects of the rate of intravenous infusion of streptokinase and the duration of symptoms on the time interval to reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72:1053-1058
221. Lew AS, Neer T, Rodriguez L, Geft IL, Shah PK, Ganz W. Clinical failure of streptokinase due to an unsuspected high titer of antistreptokinase antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:183-185
222. Lew AS, Čerček B, Hod H, Shah PK, Ganz W. Usefulness of residual plasma fibrinogen after intravenous streptokinase for predicting delay or failure of reperfusion in acute

myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58:680-685

223. Fears R, Hearn J, Standring R, Anderson JL, Marder VJ. Lack of influence of pretreatment antistreptokinase antibody on efficacy in a multicenter patency comparison of intravenous streptokinase and anistreplase in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124:305-314

224. Jaliha! S, Morris GK. Antistreptokinase titres after intravenous streptokinase. *Lancet* 1990; 335:184-185

225. Lynch M, Littler WA, Pentecost BL, Stockley RA. Immunoglobulin response to intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1991; 66:139-142

226. Fears R, Ferres H, Glasgow E, Standring R, Hogg KJ, Gemmil JD, Burns JMA, Rae AP, Dunn FG, Hillis WS. Monitoring of streptokinase resistance titre in acute myocardial infarction patients up to 30 months after giving streptokinase or anistreplase and related studies to measure specific antistreptokinase IgG. *Br Heart J* 1992; 68:167-170

227. Elliot JM, Cross DB, Cederholm-Williams SA, White HD. Neutralizing antibodies to streptokinase four years after

intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1993; 71:640-645

228. Becker RC, Corrao JM, Harrington R, Ball SP, Gore JM. Recombinant tissue-type plasminogen activator: Current concepts and guidelines for clinical use in acute myocardial infarction. Part I. *Am Heart J* 1991; 121:220-244

229. Becker RC, Harrington R. Recombinant tissue-type plasminogen activator: Current concepts and guidelines for clinical use in acute myocardial infarction. Part II. *Am Heart J* 1991; 121:627-640

230. Magnani B, for the PAIMS Investigators. Plasminogen Activator Italian Multicenter Study (PAIMS): Comparison of intravenous recombinant single-chain human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:19-26

231. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336:71-75

232. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 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. *Lancet* 1992; 339:1-18
233. Collen D. Coronary thrombolysis: Streptokinase or recombinant tissue-type plasminogen activator? *Ann Intern Med* 1990; 113:171
234. Loscalzo J. An overview of thrombolytic agents. *Chest* 1990; 97(suppl IV):117S-123S
235. Anderson JL. Reperfusion, patency, and reocclusion with anistreplase (APSAC) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64:12A-17A
236. Sobel BE. Coronary thrombolysis and the new biology. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:850-860
237. Mathey DG, Schofer J, Sheehan FH, Becher H, Tilsner V, Dodge HT. Intravenous urokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55:878-882

238. Cernigliaro C, Sansa M, Campi A, Bongo AS, Rossi P. Efficacy of single bolus intravenous urokinase in acute myocardial infarction: Results of a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:42A-48A

239. Neuhaus KL, Tebbe U, Gottwik M, Weber MA, Feuerer W, Niederer W, Haerer W, Praetorius F, Grosser KD, Huhmann W. Intravenöse infusion von recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and Urokinase beim akuten Myokardinfarkt: Zwischenergebnisse der GAUS-Studie (German Activator Urokinase Study). *Klin Wochenschr* 1988; 66:102-108

240. Wall TC, Phillips HR, Stack RS, Mantell S, Aronson L, Boswick J, Sigmon K, Dimeo M, Chaplin D, Whitcomb D. Results of high dose intravenous urokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:124-131

241. Van de Werf F, Nobuhara M, Collen D. Coronary thrombolysis with human single chain urokinase-type plasminogen activator (pro-urokinase) in patients with acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986; 104:345-348

242. Van de Werf F, Vanhaecke J, De Geest H, Verstraete M, Collen D. Coronary thrombolysis with recombinant single-chain

urokinase-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74:1066-1071

243. Diefenbach C, Erbel R, Pop T, Mathey D, Schofer J, Hamm C, Ostermann H, Schmitz-Hubner U, Bleifeld W, Meyer J. Recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:966-970

244. Kasper W, Meinertz T, Hohnloser S, Engler H, Hasler C, Rossler W, Wolf H, Welzel D, Just H, Gurewich V. Coronary thrombolysis in man with prourokinase: Improved efficacy with low dose urokinase. *Klin Wochenschr* 1988; 66(suppl XII):109-114

245. Bode C, Schonermack S, Schuler G, Zimmermann R, Schwarz F, Kubler W. Efficacy of intravenous prourokinase and a combination of prourokinase and urokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:971-974

246. Bode C, Schuler G, Nordt T, Schonermack S, Maumann H, Richardt G, Dietz R, Gurewich V, Kubler W. Intravenous thrombolytic therapy with a combination of single-chain urokinase-type plasminogen activator and recombinant tissue-

type plasminogen activator in acute myocardial infarction. Circulation 1990; 81:907-913

247. Grines CL, Nissen SE, Booth DC, Branco MC, Gurley JC, Bennett KA, Demaria AN. A new thrombolytic regimen for acute myocardial infarction using combination half dose tissue-type plasminogen activator with full dose streptokinase: A pilot study. J Am Coll Cardiol 1989; 14:573-580

248. Ott P, Fenster P. Combining thrombolytic agents to treat acute myocardial infarction. Am Heart J 1991; 121:1583-1584

249. Braunwald E. Thrombolytic reperfusion of acute myocardial infarction: resolved and unresolved issues. J Am Coll Cardiol 1988; 12:85A-92A

250. Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L, Santoro E, Grazia-Franzosi M, Tognoni G, Rovelli F. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase (the GISSI Trial). Am J Cardiol 1989; 63:1291-1295

251. Grines CL, DeMaria AN. Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Concepts

and controversies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:223-231

252. Saito Y, Yasuno M, Ishida M, Suzuki K, Matoba Y, Emura M, Takahashi M. Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary thrombolysis. *Am J Cardiol* 1985; 55:1259-1263

253. Topol EJ. Mechanical interventions for acute myocardial infarction. U: Topol EJ, ur. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990; str.269-299

254. Muller DWM, Topol EJ. Thrombolytic therapy: adjuvant mechanical intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69:60A-70A

255. White HD, Cross DB, Norris RM, Williams BF. Early infarct artery patency after intravenous streptokinase, intracoronary contrast and intracoronary rt-PA. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(suppl A):275A

256. Kircher BJ, Topol EJ, O'Neill WW, Pitt B. Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1987; 59:513-515

257. Califf RM, O'Neill W, Stack RS, Aronson L, Mark DB, Mantell S, George BS, Candela RJ, Kereiakes DJ, Abbottsmith C, Topol EJ, and the TAMI study group. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988; 108:658-662

258. Hogg KJ, Hornung RS, Howie CA, Hockings N, Dunn FG, Hillis WS. Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: use of the ST segment as a noninvasive marker. *Br Heart J* 1988; 60:275-280

259. Saran RK, Been M, Furniss SS, Hawkins T, Reid DS. Reduction in ST-segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function. *Br Heart J* 1990; 64:113-117

260. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla D, Peck S, Wagner NB, Quigley PS, Grande P, Lee KL, Wagner GS. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:1407-1411

261. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:44-49
262. Čerček B, Horvat M. Arrhythmias with brief, high-dose intravenous streptokinase infusion in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985; 6:109-113
263. Miller FC, Krucoff MW, Satler LF, Green CE, Fletcher RD, del Negro AA, Pearle DL, Kent KM, Rackley CE. Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Am Heart J* 1986; 112:928-932
264. Gore JM, Ball SP, Corrao JM, Goldberg RJ. Arrhythmias in the assessment of coronary artery reperfusion following thrombolytic therapy. *Chest* 1988; 94:727-730
265. Gorgels APM, Vos MA, Letsch IS, Verschuuren EA, Bär FWHM, Janssen JHA, Wellens HJJ. Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:231-235

266. Garabedian HD, Gold HK, Yasuda T, Johns JA, Finkelstein DM, Gaivin RJ, Cobbaert C, Leinbach RC, Collen D. Detection of coronary artery reperfusion with creatine kinase-MB determinations during thrombolytic therapy: correlation with acute angiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 11:729-734

267. Gore JM, Roberts R, Ball SP, Montero A, Goldberg RJ, Dalen JE. Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:1234-1238

268. Katus HA, Diederich KW, Scheffold T, Uellner M, Schwarz F, Kübler W. Noninvasive assessment of infarct reperfusion: the predictive power of the time to peak value of myoglobin, CKMB, and CK in serum. *Eur Heart J* 1988; 9:619-624

269. Grande P, Granborg J, Clemmensen P, Sevilla D, Wagner NB, Wagner GS. Qualitative and quantitative indices of reperfusion in patients with acute myocardial infarction using characteristics of the CK-MB time activity curve. *Am Heart J* 1991; 122:400-408

270. Clemmensen P, Grande P, Pedersen F, Granborg J, Svendsen JH, Madsen JK, Haedersdal C, Saunamaki K. ECG and

enzymatic indicators of therapeutic success after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 120:503-509

271. Ellis AK, Little T, Zaki Masud AR, Liberman HA, Morris DC, Klocke FJ. Early noninvasive detection of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:1352-1357

272. Zabel M, Hohnloser SH, Köster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993; 87:1542-1550

273. Puleo PR, Perryman MB. Noninvasive detection of reperfusion in acute myocardial infarction based on plasma activity of creatine kinase MB subforms. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1047-1052

274. Abe S, Nomoto K, Arima S, Miyata M, Yamashita T, Maruyama I, Toda H, Okino H, Atsuchi Y, Tahara M, Nakao S, Tanaka H, Suzuki T. Detection of reperfusion 30 and 60 minutes after coronary recanalisation by a rapid new

assay of creatine kinase isoforms in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125:649-656

275. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kübler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and non-reperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67:1360-1367

276. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-1149

277. Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 1986; 74:215-221

278. Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. *Clin Res* 1987; 35:13-20

279. Forman MB, Virmani R, Puett DW. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 81(suppl IV):69-78

280. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54:1496-1508

281. Hort W. Pathology of acute myocardial infarction and the infarct vessel. *Eur Heart J* 1985; 6(suppl E):5-9

282. Schröder S, Schofer J, Klöppel G, Mathey DG. Myocardial haemorrhage after intracoronary thrombolysis. *Eur Heart J* 1985; 6(suppl E):155-162

283. Waller BF, Rothbaum DA, Pinkerton CA, Cowley MJ, Linnemeier TJ, Orr C, Irons M, Helmuth RA, Wills ER, Aust C. Status of the myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic (streptokinase, r-tissue plasminogen activator), mechanical (percutaneous transluminal coronary angioplasty) or combined types of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:785-801

284. Gertz SD, Kalan JM, Kragel AH, Roberts WC, Braunwald E. Cardiac morphologic findings in patients with acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 1990; 65:953-961

285. Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF, Weisfeldt ML, Marban E. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium. Depressed Ca^{2+} activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 1987; 79:950-961

286. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: Pharmacological implications. *Circulation* 1986; 74:1-5

287. Sane DC, Califf RM, Topol EJ, Stump DC, Mark DB, Greenberg CS. Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1989; 111:1010-1022

288. Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, Forman S, Knatterud GL, Sopko G, Terrin ML. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study: TIMI Phase II Pilot and Clinical Trial. *Circulation* 1991; 83:448-459

289. Weiner MD, Ong LS. Streptokinase and splenic rupture. *Am J Med* 1989; 86:249

290. Queen M, Biem J, Moe GW, Suger L. Development of cholesterol embolization syndrome after after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:1042-1043
291. Harrison DG, Ferguson DW, Collins SM, Skorton DJ, Ericksen EE, Kioschos JM, Marcus ML, White CW. Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: Importance of geometry of residual lesions. *Circulation* 1984; 69:991-999
292. Meyer J, Merx W, Schmitz H, Erbel R, Kiesslich T, Dorr R, Lambertz H, Bethge C, Krebs W, Bardos P, Minale C, Messmer BJ, Effert S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66:905-913
293. Swan HJC. Thrombolysis in acute myocardial infarction: Treatment of the underlying coronary artery disease. *Circulation* 1982; 66:914-916
294. Topol EJ, Califf RM, Kereiakes DJ, George BS. Thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:65B-74B

295. The TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction, TIMI IIA. JAMA 1988; 260:2849-2858

296. Massel D, Gill JB, Cairns JA. Management of the patient following coronary thrombolysis. Clin Cardiol 1990; 13:591-609

297. Meyer J, Erbel R, Merx W, Dorr R, Von Essen R, Lambertz H, Bethge C, Schmitz HJ, Bardos P, Minale C. Postthrombotic therapy and patient follow-up - the role of coronary balloon dilatation. Eur heart J 1985; 6(suppl E):183-186

298. Losman JG, Finchum RN, Nagle D, Dacumos GC, Jones CR, Wilensky AS, Martin RG, Bailey MT, Kahn DR. Myocardial surgical revascularisation after streptokinase treatment for acute myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:25-34

299. Petz B. Osnovne statističke metode za nematematičare. Zagreb: Sveučilišna naklada Liber, 1985.

300. Braunwald E. Optimizing thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82:1510-1513

301. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989; 320:618-627

302. Feit F, Mueller HS, Ross R, Herman MV, Hodges M, Knatterud G, the TIMI Group. Coronary angiography and angioplasty in the conservative arm of TIMI-IIIB: a comparison of primary and satellite hospitals. *Circulation* 1989; 80(suppl II):626

303. Roth A, Barbash GI, Hod H, Miller NI, Rath S, Modan M, Har-Zahav Y, Keren G, Bassan S, Kaplinsky E, Laniado S. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:932-936

304. Califf RM, Harrelson-Woodlief SL. At home thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:937-939

305. Bates ER. Reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(suppl A):44A-51A
306. Krumholz HM. The clinical challenges of myocardial infarction in the elderly. *West J Med* 1989; 151:304-310
307. White H, Cross D, Scott M, Norris R. Comparison of effects of thrombolytic therapy on left ventricular function in patients over with those under 60 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 67:913-918
308. Lee TL, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, Goldman L. Candidates for thrombolysis among emergency room patients with acute chest pain. *Ann Intern Med* 1989; 110:957-962
309. Eisenberg MS, Ho MT, Schäffer S, Litwin P, Larsen MP, Hallstrom AP, Weaver DW. A community survey of the potential use of thrombolytic agents for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1989; 18:838-841
310. Karlson BW, Herlitz J, Edvardsson N, Emanuelsson H, Sjölin M, Hjalmarson Å. Eligibility for intravenous thrombolysis in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82:1140-1146

311. Behar S, Abinader E, Caspi A, David D, Flich M, Friedman Y, Hod H, Kaplinsky E, Kishon Y, Kristal N. Frequency of use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction in Israel. *Am J Cardiol* 1991; 68:1291-1294

312. Herlitz J, Blohm M, Hartford M, Hjalmarson Å, Holmberg S, Karlson BW. Delay time in suspected acute myocardial infarction and the importance of its modification. *Clin Cardiol* 1989; 12:370-374

313. Herlitz J, Hartford M, Blohm M, Karlson BW, Ekstrom L, Risenfors M, Wennerblom B, Luepker RV, Holmberg S. Effect of a media campaign on delay times and ambulance use in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64:90-93

314. Eisenberg PR, Sherman L, Rich M, Schwartz D, Schechman K, Geltman EM, Sobel BE, Jaffe AS. Importance of continued activation of thrombin reflected by fibrinopeptide A to the efficacy of thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1255-1262

315. Gash AK, Spann JF, Sherry S, Belber AD, Carabello BA, McDonough MT, Mann RH, McCann WD, Gault JH, Genzler RD. Factors influencing reocclusion after coronary thrombolysis

for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;
57:175-177

316. Rapold HJ, Grimaudo V, Declerck PJ, Kruithof EK, Bachmann F. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1, beta-thromboglobulin, and fibrinopeptide A before, during and after treatment of acute myocardial infarction with alteplase. *Blood* 1991; 78:1490-1495

317. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, Sigmon KN, Kereiakes D, George B, Stack R. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Circulation* 1990; 82:781-791

318. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987; 317:1055-1059

319. Johns JA, Gold HK, Leinbach RC, Yasuda T, Gimple LW, Werner W, Finkelstein D, Newell J, Ziskind AA, Collen D. Prevention of coronary artery reocclusion and reduction in late coronary artery stenosis after thrombolytic therapy in

patients with acute myocardial infarction. A randomized study of maintenance infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 78:546-556

320. Mahan EF, Chandler JW, Rogers WJ, Nath HR, Smith LR, Whitlow PL, Hood WP, Reeves RC, Baxley WA. Heparin and infarct coronary artery patency after streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:967-972

321. Arnout J, Simoons M, deBono D, Rapold HJ, Collen D, Verstraete M. Correlation between level of heparinization and patency of the infarct-related coronary artery after treatment of acute myocardial infarction with alteplase (rt-PA). *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:513-519

322. Gurewich V. Coronary rethrombosis after successful thrombolysis. *Circulation* 1993; 87:1759-1761

323. Gibson RS. Non-Q wave myocardial infarction: diagnosis, prognosis, and management. *Curr Probl Cardiol* 1988; 1:9-72

324. Boden WE. Electrocardiographic correlates of reperfusion status after thrombolysis: is the "incomplete" or "interrupt-

ed" infarction a non-Q wave infarction? Am J Cardiol 1991;
68:520-524

325. Chouhan L, Hajar HA, George T, Pomposiello JC. Non-Q
and Q-wave infarction after thrombolytic therapy with intra-
venous streptokinase for chest pain and anterior ST-segment
elevation. Am J Cardiol 1991; 68: 446-450

326. Huey BL, Gheorghide M, Crampton RS, Beller GA, Kaiser
DL, Watson DD, Nygaard TW, Craddock GB, Sayre SL, Gibson RS.
Acute non-Q-wave myocardial infarction associated with early
ST segment elevation: evidence for spontaneous coronary
reperfusion and implications for thrombolytic trials. J Am
Coll Cardiol 1987; 9:18-25

327. Bren GB, Wasserman AG, Ross AM. The electrocardiogram in
patients undergoing thrombolysis for myocardial infarction.
Circulation 1987; 76(suppl II):18-24

328. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD. Estimation
of infarct size in man and its relation to prognosis.
Circulation 1972; 46:640-648

329. Thompson PL, Fletcher EE, Katavatis V. Enzymatic indices of myocardial necrosis, influence on short- and long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1979; 59:113-118

330. Herlitz J, Hjalmarson Å, Waldenström J, Swedberg K, Waagstei F, Waldenström A. Correlation between enzymatic estimation of infarct size and early mortality rate. *Br Heart J* 1983; 50:520-524

331. Roe CR. Validity of estimating myocardial infarct size from serial measurements of enzyme activity in serum. *Clin Chem* 1977; 23:1807-1811

332. Cairns JA, Missirlis E, Fallen EL. Myocardial infarction size from serial CPK: Variability of CPK serum entry ratio with size and model of infarction. *Circulation* 1978; 58:1143-1148

333. Strauss HD, Sobel BE, Roberts R. The influence of occult right ventricular infarction on enzymatically estimated infarct size, hemodynamics and prognosis. *Circulation* 1980; 62:503-508

334. Eisen HJ, Barzilai B, Jaffe AS, Geltman EM. Relationship of QRS scoring system to enzymatic and pathologic infarct size: the role of infarct location. Am Heart J 1988; 115:993-1001

335. Roberts R. Enzymatic estimation of infarct size. Thrombolysis induced its demise: will it now rekindle its renaissance? Circulation 1990; 81:707-710

336. Bar FW, Vermeer F, de Zwaan C, Ramentol M, Braat S, Simoons ML, Hermens WT, Van der Laarse A, Verheugt FW, Krauss XH. Value of admission electrocardiogram in predicting outcome of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a randomized trial conducted by The Netherlands Interuniversity Cardiology Institute. Am J Cardiol 1987; 59:6-13

337. Bergovec M, Vukosavić D, Mihatov Š, Birtić K, Nikolić V, Sjerobabski V, Barić Lj. Kliničko značenje QRS-kompleksa u određivanju veličine infarkta miokarda. Liječ Vjesn 1991; 113:309-313

338. Christian TF, Clements IP, Behrenbeck T, Huber KC, Chesebro JH, Gersh BJ, Gibbons RJ. Limitations of the

electrocardiogram in estimating infarction size after acute reperfusion therapy for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991; 114:264-270

339. Hogg KJ, Lees KR, Hornung RS, Howie CA, Dunn FG, Hillis WS. Electrocardiographic evidence of myocardial salvage after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989; 61:489-495

Ž I V O T O P I S

Luka Zaputović rođen je 1. svibnja 1958. u Rijeci, gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Na riječki Medicinski fakultet upisao se 1976. i diplomirao 1981. srednjom ocjenom 4.8. Iste godine proglašen je najboljim studentom Medicinskog fakulteta. Već tijekom studija počinje se baviti znanstveno-istraživačkim radom i rezultate prezentira na studentskim kongresima. 1980. dobio je nagradu Sveučilišta u Rijeci za najbolji studentski rad.

Na odsluženju vojnog roka završio je školovanje za pričuvnog sanitetskog časnika, a pripravnički liječnički staž obavljao tijekom 1982. u Rijeci. Tijekom 1983. i 1984. radi kao liječnik primarne zdravstvene zaštite, a od 1985. stalno je zaposlen na Internoj klinici Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1990., a od 1991. je liječnik-specijalist u koronarnoj jedinici kardiološkog odjela klinike.

Postdiplomski studij iz kliničke patofiziologije upisao je 1983. na riječkom Medicinskom fakultetu. Ispite je položio srednjom ocjenom 5.0, a magistarski rad na temu imunosupresivne terapije autoimunih bolesti obranio 1985.. Od 1986. kao znanstveni asistent sudjeluje u svim oblicima nastave na Katedri interne medicine.

Učestvovao je na brojnim stručnim i znanstvenim skupovima, te objavio više radova u zemlji i inozemstvu.