

## **Evaluation of the effect of integrilin in primary coronary angioplasty on mortality and echocardiography findings in patients with acute myocardial infarction**

Pakbaz B<sup>1</sup>, Mashayekhi N<sup>2</sup>, Ali-Saeidi A<sup>2</sup>, Taheri-Nejad M<sup>3</sup>, Shahmirzae R<sup>2\*</sup>

1- Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Cardiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 25 Jan 2014, Accepted: 21 May 2014

---

### **Abstract**

**Background:** Early, complete, and stable coronary revascularization is the main criteria for standard treatment in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of integrilin as glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor in treatment of STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI).

**Materials and Methods:** In this clinical trial study, 106 STEMI patients who complained of acute chest pain and were referred to Amir Al Momenin hospital, Arak, entered the study. Patients were randomly divided into two equal groups. The first group was treated with integrilin immediately before angioplasty. The 2<sup>nd</sup> group was treated with conventional percutaneous coronary intervention.

**Results:** After receiving treatment and undergoing angioplasty, TIMI Frame Count was equal to 15.7±8.04 in the 1<sup>st</sup> group and 14.2±5.4 in the 2<sup>nd</sup> group which showed no significant difference between them (p=0.4). Ejection fraction in patients receiving integrilin was significantly more than control group in first (p=0.043) and third month (p=0.012) after treatment.

**Conclusion:** Based on the results of the present study, it seems that using integrilin in standard time, causes long-term benefits for patients and reduces damage to the heart wall.

**Keywords:** Echocardiography, Integrilin, Mortality, Myocardial Infarction, Percutaneous Coronary Intervention

\*Corresponding Author:

Address: Department of Cardiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: dr.shahmirzae@arakmu.ac.ir

## بررسی تأثیر اینتگرلین در آنژیوپلاستی کرونری اولیه بر میزان مرگ و میر و یافته‌های اکو کاردیوگرافی در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد

بهرز پاکباز<sup>1</sup>، نوید رضا مشایخی<sup>2</sup>، علیرضا علی سعیدی<sup>2</sup>، محمدرضا طاهری نژاد<sup>3</sup>، رضا شاه میرزایی<sup>2\*</sup>

1- دستیار تخصصی داخلی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2- استادیار، گروه کاردیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

3- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 92/11/5 تاریخ پذیرش: 93/3/21

### چکیده

**زمینه و هدف:** بر قراری اولیه، کامل و پایدار جریان خون کرونری مهم‌ترین معیار برای درمان استاندارد بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد با بالا رفتن قطعه ST به شمار می‌رود. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی ایمنی و اثر بخشی داروی اینتگرلین به عنوان مهار کننده گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد با بالا رفتن قطعه ST است که تحت PCI اولیه قرار می‌گیرند.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی 106 بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST که با شکایت درد حاد قفسه سینه به اورژانس بیمارستان امیرالمومنین اراک مراجعه کردند وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی ساده به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با اینتگرلین بلافاصله قبل از انجام آنژیوپلاستی قرار گرفتند. گروه دوم نیز تحت درمان با آنژیوپلاستی عروق کرونر به روش معمول انجام گرفت.

**یافته‌ها:** پس از دریافت دارو و انجام آنژیوپلاستی میانگین TIMI Frame Count در گروه اول برابر با  $15/7 \pm 8/04$  و در گروه دوم برابر  $14/2 \pm 5/4$  بود که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/4$ ). میزان کسر جهشی بیماران دریافت کننده اینتگرلین در ماه‌های اول ( $p=0/043$ ) و سوم ( $p=0/012$ ) پس از درمان به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد استفاده از داروی اینتگرلین در زمان استاندارد، موجب سود بلند مدت بیماران و کاهش آسیب‌های وارده به دیواره قلب خواهد شد.

**واژگان کلیدی:** اکو کاردیوگرافی، اینتگرلین، مرگ و میر، انفارکتوس میوکارد، مداخله کرونری از راه پوست

\*نویسنده مسئول: اراک، سردشت، بیمارستان امیرالمومنین، بخش آنژیوگرافی

Email: dr.shahmirzae@arakmu.ac.ir

## مقدمه

بر قراری اولیه، کامل و پایدار جریان خون کرونری مهم ترین معیار برای درمان استاندارد بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد با بالا رفتن قطعه ST (ST segment elevation myocardial infarction-STEMI) به شمار می رود. اگر چه درمان فیبرینولیتیک در صورت تجویز بلافاصله پس از شروع علائم موجب کاهش مرگ و میر در بیماران خواهد شد (1) اما محدودیت هایی نیز در این زمینه وجود دارد. درمان فیبرینولیتیک تنها در 60 درصد بیماران جریان کرونری طبیعی (TIMI 3) را ایجاد می کند و از سوی دیگر خطر خونریزی و حوادث هموراژیک در آن بالا می باشد (2). آنژیوپلاستی اولیه عروق کرونری نسبت به درمان فیبرینولیتیک توفیق بیشتری در برقراری مجدد جریان خون کرونری دارد و از سوی دیگر میزان حوادث خونریزی دهنده در آن پایین تر می باشد (3). برای اثر بخشی مناسب، PCI باید در طی 90 دقیقه از شروع علائم بیمار انجام شود (4). اگر چه PCI اولیه باعث برقراری جریان کرونری با TIMI 3 خواهد شد اما استفاده از درمان های ننگه دارنده موجب افزایش بقاء بیماران خواهد شد (5). با توجه به تاخیر در انجام PCI، نیاز به یک راهکار دارویی ایمن و موثر برای بهبود جریان خون کرونری قبل از PCI اولیه احساس می شود. از آنجایی که فعال سازی و تجمع پلاکتی نقش بسیار اساسی را هم در پاتوژنز تمامی سندرم های حاد کرونری و هم در ایجاد عوارض ایسکمیک PCI بازی می کند، درمان ضد پلاکتی بنیان کاردیولوژی مداخله ای مدرن را تشکیل می دهد (6). درمان آنتی پلاکتی قبل از انجام PCI می تواند هم قبل و هم بعد از آن پرفیوژن اپیکاردی و بافتی را افزایش دهد و عوارض PCI در بیماران STEMI را کاهش بدهد (7-13).

آنتاگونیست های گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa مانند اینتگرلین، مسیر نهایی تجمع پلاکتی را مهار می کند (16-14). بنابراین، این دارو نقش مهمی در جلوگیری از ایجاد لخته در شریان های کرونری دارد که این شامل لخته ایجاد شده به دلیل تخریب مکانیکی پلاک آترواسکلروتیک (مانند PCI) نیز می شود (16، 17). اینتگرلین آنتاگونیست انتخابی گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa می باشد که در بیماران مبتلا به بیماری

عروق کرونری که نیازمند PCI انتخابی (غیر اورژانس) یا اورژانس می باشند، اندیکاسیون مصرف دارد (15، 18). این دارو به صورت داخل وریدی و به صورت درمان متمم با هپارین و آسپرین مورد استفاده قرار می گیرد.

علی رغم تاثیرات مثبت بالینی اینتگرلین در بیماران STEMI، استفاده از آن در ایران رواج بالایی ندارد. این امر می تواند به دلیل قیمت بالای این دارو و نیز عوارض خونریزی دهنده ناشی از آن باشد. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی ایمنی و اثر بخشی داروی اینتگرلین به عنوان مهار کننده گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa به صورت درمان متمم در بیماران مبتلا به STEMI است که تحت PCI اولیه قرار می گیرند.

## مواد و روش ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی 106 بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST که از بهمن 1391 تا خرداد 1392 به اورژانس بیمارستان امیرالمومنین اراک مراجعه کردند، وارد مطالعه شدند. تمام این بیماران بر اساس شرح حال، دچار درد قفسه سینه با ماهیت فشارنده شده که با استراحت بهبود پیدا نمی کرد و زمان آن بیش از 30 دقیقه طول کشیده و همراه با تعریق سرد، تهوع و استفراغ بود. از سوی دیگر افزایش آنزیم های قلبی (تروپونین یا CPK-MB) نیز در تمام این بیماران رخ داد. تغییرات نوار قلب به نفع انفارکتوس حاد میوکارد به صورت صعود قطعه ST در دو لید مجاور قدامی قلبی به میزان حداقل دو میلی متر و در دو لید اندامی مجاور حداقل یک میلی متر در نظر گرفته شد. در ابتدای مطالعه اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن و جنس و نیز وجود بیماری های زمینه ای مانند دیابت، فشار خون بالا، سابقه بیماری های خانوادگی، مصرف سیگار و سابقه سکت قلبی از بیماران پرسیده شد و در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت شد. بیماران دارای اختلالات انعقادی خونریزی دهنده، تأخیر بیش از 12 ساعت از موقع شروع درد تا ورود به اورژانس و بیماران با خونریزی فعال از این مطالعه حذف شدند. بیماران به صورت تصادفی ساده (به صورت یک در میان در یکی از دو گروه ذکر شده و رعایت شرایط همسان سازی از لحاظ سن و جنس)

در این مطالعه از استنت های دارویی biomatix برای بیماران استفاده شد که قابل جذب بودند.

این پایان نامه در شورای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک در دی ماه 1391 و شماره 700 مورد تصویب قرار گرفته است و با کد 201203139284N1 در پایگاه ثبت اطلاعات بالینی ایران (IRCT) ثبت گردیده است.

داده های بیماران از طریق نرم افزار SPSS نسخه 16 مورد توصیف و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت آزمون اختلاف میانگین بین دو گروه در تکرارهای متوالی در زمان های مختلف از روش Repeated Measure ANOVA و یا تی تست استفاده گردید.

#### یافته ها

از مجموع 106 بیمار این مطالعه 85 نفر (80/2 درصد) مرد و 21 نفر (19/8 درصد) زن بودند. در گروه مورد (اینترگرلین) 43 نفر (81/8 درصد) مرد و 10 نفر (18/9 درصد) زن بودند و در گروه شاهد نیز 42 نفر (79/2 درصد) مرد و 11 نفر (20/8 درصد) زن بودند. آنالیز مجذور کای نشان داد که از نظر جنسیت بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $p>0/05$ ).

در گروه مورد تعداد 6 نفر (11/3 درصد) زیر 45 سال، 23 نفر (43/5 درصد) بین 45 تا 60 سال، 21 نفر (39/6 درصد) بین 60 تا 80 سال و 3 بیمار (5/6 درصد) نیز بالای 80 سال داشتند و در گروه کنترل 5 بیمار (9/4 درصد) زیر 45 سال، 9 نفر (17 درصد) بین 45 تا 60 سال، 33 نفر (62/3 درصد) بین 60 تا 80 سال و 6 بیمار (11/3 درصد) نیز بالای 80 سال بودند. آنالیز با استفاده از تی تست نشان داد که بین دو گروه از نظر سن اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $p>0/05$ ).

سایر اطلاعات مربوط به مصرف دخانیات و ابتلا به سایر بیماری های زمینه ای در جدول 1 آورده شده است. با توجه به مقدار پذیرش که بیشتر از خطای نوع اول می باشد در می یابیم که زیر گروه های بیماری زمینه ای در دو گروه درمانی ارتباط معنی داری وجود ندارد ( $p>0/05$ ).

به دو گروه مساوی تقسیم شدند و در مورد نحوه انجام درمان با بیماران صحبت شده، عوارض و فواید درمان برای آنها توضیح داده شد و رضایت کتبی از کلیه بیماران اخذ گردید. بیماران گروه اول در صورت انجام جراحی مازور طی 6 هفته اخیر، پلاکت کمتر از 100 هزار، فشار خون بدخیم ( $\text{mm/Hg}$  200/110 >)، سکنه مغزی خونریزی دهنده و یا سابقه استروک طی 30 روز اخیر از مطالعه حذف گردیدند. گروه اول تحت درمان با اینترگرلین (ساخت کشور آمریکا و فروش توسط شرکت دارو پخش) بلافاصله قبل از انجام آنژیوپلاستی قرار گرفتند. این دارو با دوز 180 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت دو دوز بولوس (به مدت 10 دقیقه) قبل از انجام PCI تزریق گردید و سپس با دوز نگهدارنده 2 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه برای حداقل 12 ساعت ادامه پیدا کرد. گروه دوم نیز تحت درمان با آنژیوپلاستی عروق کرونر به روش معمول انجام گرفت. تمام بیماران 325 میلی گرم آسپرین و نیز 600 میلیگرم کلوییدوگرل را به صورت قرص دریافت نمودند.

نوار قلب به صورت سریال (در لحظه صفر، یک ساعت بعد و دو ساعت بعد) در مدت بستری از تمامی بیماران اخذ گردید. سپس طی 48-24 ساعت اول بعد از آنژیوپلاستی بیماران برای نوبت اول تحت اکوی قلبی (دستگاه اکو کاردیوگرافی مدل ACCUVIX ساخت کره در بیمارستان امیرالمومنین) قرار گرفتند. بیماران مجدداً یک ماه بعد و سه ماه بعد تحت پی گیری قرار گرفتند. در زمان های مشابه مجدداً تغییرات نوار قلبی و کسر جهشی بیماران مورد سنجش قرار گرفت. زمانی تغییرات نوار قلب مثبت در نظر گرفته شدند که حداقل 50 درصد نزول در قطعه ST با درمان رخ دهد.

کلیه اکو کاردیوگرافی های انجام شده و تفسیر نوار قلب بیماران در این مطالعه توسط پزشک متخصص قلب ناظر در این طرح که از نحوه تقسیم بندی گروه ها اطلاعی نداشت انجام شد. هم چنین عوارض ایجاد شده در مدت مطالعه شامل خونریزی از دستگاه های مختلف، سکنه مغزی، انفارکتوس مجدد قلبی، آتژین مکرر قلبی، نارسایی قلبی، شوک کاردیوژنیک و غیره بررسی و ثبت گردیدند. شایان ذکر است

جدول 1. فراوانی بیماران تحت مطالعه از نظر مصرف دخانیات، ابتلا به سایر بیماری‌ها و تعداد و محل تنگی عروق کرونر در دو گروه اول (مداخله) و دوم (کنترل)

P	گروه دوم (کنترل) تعداد (درصد)	گروه اول (مداخله) تعداد (درصد)	
>0/05	27 (50/9)	30 (56/6)	مصرف سیگار
>0/05	27 (50/9)	16 (30/1)	بیماریهای زمینه ای فشار خون
>0/05	10 (18/8)	10 (18/8)	دیابت
>0/05	2 (3/7)	10 (18/8)	بیماری ایسکمیک قلب
			عروق تحت آنژیوپلاستی
	34 (64/15)	41 (77/35)	LAD
0/3	4 (7/54)	3 (5/66)	LCX
	15 (28/30)	9 (16/98)	RCA
			تعداد عروق دچار تنگی
	19 (35/84)	19 (35/84)	یک رگ
0/9	15 (28/30)	16 (30/18)	دو رگ
	19 (35/84)	18 (33/96)	سه رگ

بیمارستان بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $p>0/05$ ). از نظر مدت زمان ورود بیماران به بیمارستان تا زمان ورود به اتاق آنژیوگرافی، در گروه دریافت کننده اینتگرالین 45 بیمار (84/90 درصد) در مدت کمتر از 90 دقیقه و 8 بیمار (15/1 درصد) بعد از این زمان تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند. در گروه شاهد نیز 46 بیمار (86/79 درصد) در کمتر از 90 دقیقه و 7 بیمار (13/21 درصد) نیز در مدت بیش از 90 دقیقه آنژیوگرافی شدند. با استفاده از آنالیز مجذور کای، بین مدت زمان ورود به بیمارستان تا انجام آنژیوگرافی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $p>0/05$ ).

در بررسی عروق دچار انسداد مشخص شد که قبل از انجام آنژیوپلاستی در گروه اینتگرالین 47 بیمار (88/67 درصد) دارای TIMI فلوی 2 و کمتر بودند که این میزان فلوی شریانی در گروه دیگر شامل 45 بیمار (84/90 درصد) بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/4$ ). پس از انجام آنژیوپلاستی نیز فلوی شریانی که دچار انسداد بوده اندازه‌گیری شد که در گروه اول 46 بیمار (86/79 درصد) TIMI فلوی 3 داشتند و در گروه دوم نیز 43 نفر (81/13 درصد) چنین فلویی داشتند که اختلاف بین آنها معنی‌دار تلقی نمی‌شود ( $p=0/4$ ).

قبل و بعد از ایجاد مداخله در دو گروه تعداد فریم TIMI (TIMI Frame Count) اندازه‌گیری گردید. بر این اساس میانگین TFC در گروه اول قبل از دریافت دارو و انجام آنژیوپلاستی برابر  $29/5 \pm 10/7$  و در گروه دوم برابر با  $33/8 \pm 10/6$  بود که بین آنها اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $p=0/2$ ). پس از دریافت دارو و انجام آنژیوپلاستی میانگین TFC در گروه اول برابر با  $15/7 \pm 8/04$  و در گروه دوم برابر  $14/2 \pm 5/4$  بود که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/4$ ).

بیماران در این مطالعه سه نوبت تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند و مقدار کسر جهشی (EF) برای کلیه بیماران محاسبه گردید. در اولین نوبتی که اکوکاردیوگرافی برای بیماران انجام شده مقدار p به دست

فراوانی تعداد موارد آنژیوپلاستی به تفکیک عروق کرونری مختلف در جدول 1 آورده شده است که با توجه به مقدار پذیرش که بیشتر از خطای نوع اول می‌باشد در می‌یابیم که بین رگ باز شده در آنژیوگرافی و گروه درمانی ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ( $p>0/3$ ).

فراوانی تعداد رگ‌های دچار تنگی در هر دو گروه نیز در جدول 1 آورده شده است که با توجه به مقدار پذیرش که بیشتر از خطای نوع اول می‌باشد در می‌یابیم که بین تعداد عروق دچار تنگی و گروه درمانی ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ( $p>0/9$ ).

یکی دیگر از متغیرهایی که در این مطالعه در مورد آن از بیماران سوال شد زمان شروع علائم بیمار و فاصله زمانی آن تا رسیدن به بیمارستان بود. بر این اساس در گروه مورد 49 نفر (92/45 درصد) زیر 6 ساعت و 4 بیمار (7/55 درصد) نیز بالای 6 ساعت به بیمارستان مراجعه کردند. از این نظر در گروه شاهد 50 بیمار (94/33 درصد) زیر 6 ساعت و 3 بیمار (5/67 درصد) بعد از این زمان رجوع کردند. آنالیز مجذور کای نشان داد که بین زمان مراجعه به

معمول بیماران ندارد. با بررسی و ارزیابی سه ماهه بیماران و انجام اکوکاردیوگرافی مشخص گردید که بیمارانی که داروی اینتگرلین دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه مورد به طور معنی‌داری سود برده‌اند و در پایان ماه اول و نیز ماه سوم پس از انجام PCI، کسر جهشی این بیماران از سایر بیماران بالاتر بود.

پلاکت‌ها نقش اصلی را در پاتوژنز سندرم‌های حاد کرونری ایفا می‌کنند (19، 20). بنابراین، مهار پلاکت‌ها جزء اصلی درمان در بیماران مبتلا به STEMI به شمار می‌رود (21). در این مطالعه ما از اینتگرلین به عنوان درمان کمکی همراه با PCI در بیماران مبتلا به STEMI حاد استفاده کردیم. اینتگرلین باعث القای آنتاگونیسم رقابتی و سریعاً برگشت پذیری خواهد شد که ممکن است در بیماران با حوادث خونریزی دهنده و یا آنهایی که به CABG نیاز دارند قابل قبول باشد. به دلیل این که اینتگرلین یک داروی ضد پلاکتی و مهار کننده گلیکوپروتئین IIb/IIIa پلاکتی می‌باشد و از بین داروهای دیگر این خانواده در کشور ما بیشتر در دسترس می‌باشد در این مطالعه تاثیر تجویز آن قبل از انجام PCI مورد بررسی قرار گرفت.

در مطالعه ما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در تعداد فریم TIMI وجود نداشت. این در حالی است که در مطالعه گیبسون و همکاران، تجویز زود هنگام اینتگرلین در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با بهبود جریان اپی کاردیال (فریم TIMI) و نیز افزایش پرفیوژن میوکارد همراه بود (22) که این با نتایج مطالعه حاضر مطابقت نداشت. این امر تایید شده که تجویز اینتگرلین با بهبود پرفیوژن میوکاردی ارتباط دارد (23). فعالیت این دارو در اصلاح پارامترهای پرفیوژن در مطالعات ذکر شده با نتایج مطالعات آزمایشگاهی که نشان دهنده افزایش انحلال لخته با افزایش غلظت اینتگرلین می‌باشند مطابقت دارد (24). از سوی دیگر یافته‌های ما نشان داد که مرگ و میر در گروه دریافت کننده اینتگرلین کمتر بوده ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

آمده 0/554 می‌باشد که این به معنی عدم تاثیر دارو بر کسر جهشی در دوره اول اکو است. در نوبت دوم مقدار P به دست آمده با مقایسه کسر جهشی دو گروه 0/043 می‌باشد که نشان دهنده تاثیر معنی‌دار دارو بر کسر جهشی بیماران دریافت کننده اینتگرلین نسبت به نوبت اول می‌باشد. در آخرین اکوکاردیوگرافی انجام شده برای بیماران، مقدار میانگین کسر جهشی در گروه اینتگرلین برابر با 43/41 و در گروه شاهد برابر با 38/31 بود که نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه و تاثیر بیشتر اینتگرلین بر روی کسر جهشی بیماران می‌باشد (p=0/012). با توجه به مقدار پذیرش از آزمون آنالیز واریانس تکرار متواتر (Repeated Measures analyzes) در اثرات درون گروهی که کمتر از خطای نوع اول ( $\alpha=0/05$ ) می‌باشد، بین میانگین کسر جهشی در سه تکرار اختلاف معنی‌دار آماری وجود دارد (p<0/05).

میزان پاسخ بیماران به درمان بر اساس نزول قطعه ST، عوارض ایجاد شده برای بیماران در 3 ماه پس از انجام آنژیوپلاستی و میزان مرگ و میر دو گروه در جدول 2 آورده شده است.

جدول 2. فراوانی بیماران مورد مطالعه از نظر تغییرات نوار قلب پس از آنژیوپلاستی و پیامدهای بالینی در گروه اول (مداخله) و دوم (کنترل)

P	گروه		گروه اول (مداخله) تعداد (درصد)	گروه دوم (کنترل) تعداد (درصد)
	اول (مداخله)	دوم (کنترل)		
	زیر 50 درصد	4 (7/54)	49 (92/45)	
0/26	بالای 50 درصد	7 (13/20)	46 (86/79)	
0/5	جراحی قلب باز	1 (1/88)	3 (5/66)	
0/8	در 3 ماه بعد شوک کاردیوژنیک	1 (1/88)	2 (3/77)	
0/9	مرگ و میر	1 (1/88)	2 (3/77)	

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که داروی اینتگرلین در ایجاد فلوی عروق کرونری برتری خاصی نسبت به درمان

قرار گرفته بودند به دو گروه تقسیم شده و یک گروه دارونما و گروه دیگر نیز اینتگرلین را به همراه آسپرین و هپارین دریافت نمودند. انفوزیون اینتگرلین به مدت 24-18 ساعت بعد از آنژیوپلاستی و یا تا زمانی که بیمار از بیمارستان ترخیص شود ادامه یافت. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بروز رخدادهای نهایی اولیه و ثانویه در گروه دریافت کننده اینتگرلین به صورت واضحی پایین تر از گروه دارونما بود. این اثرات اینتگرلین تایک ماه پابرجا بود و هم چنین اینتگرلین باعث کاهش بروز رویدادهای نهایی اولیه در هر دو جنس مردان و زنان شد. هم چنین میزان خونریزی‌های ماژور و مینور در گروه اینتگرلین بیشتر بود که این یافته با مطالعه ما مطابقت نداشت (27). در مطالعه لومی و هم چنین در مطالعه بورسما نیز مشخص گردید که میزان و فراوانی عوارض خونریزی دهنده در گروه دریافت کننده اینتگرلین به طور معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر است (25، 28). از دلایل پایین بودن میزان خونریزی در مطالعه حاضر می‌توان به دقت و مهارت اپراتور انجام دهنده، انتخاب دقیق بیماران بر اساس معیارهای ورود و خروج که شانس خونریزی را کمتر می‌کند و نیز انفوزیون اینتگرلین با مدت کوتاه‌تر (12 ساعت) اشاره نمود.

یکی از نکات اصلی در مطالعه ما استفاده از دوز بالای پلاویکس (600 میلی‌گرم) در هر دو گروه بود. نتایج مطالعه ما نشان داد که پیامدهای بالینی در بیمارانی که تحت PCI قرار گرفته اند و پلاویکس دریافت نمودند به طور چشم‌گیری بهبود یافت. در مطالعات قبلی تنها از آسپرین و هپارین استفاده شده بود البته به غیر از مطالعه لومی که در آنجا نیز از پلاویکس استفاده شده بود. مزایای بالینی درمان با پلاویکس هم چنین در بیمارانی که درمان فیبرینولیتیک دریافت کرده‌اند و متعاقب آن تحت PCI قرار گرفتند نیز نشان داده شده است.

### نتیجه گیری

فاکتورهای دیگری نیز ممکن است در عدم مشاهده تاثیر اینتگرلین دخیل باشند. همان طور که می‌دانیم

یک عامل پروگنوستیک مهم در پیش آگهی بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد، نوع رگ کرونری درگیر و نیز تعداد رگ‌های دچار انسداد می‌باشد. با توجه به این که LAD یکی از شریان‌های بزرگ قلب است که از شریان اصلی چپ منشعب می‌شود و خونرسانی بخش بزرگی از قلب را بر عهده دارد درگیری آن نسبت به سایر شریان‌ها هم چون RCA و LCX اهمیت بیشتری دارد. بدیهی است که هرچه تعداد رگ بیشتری دچار انسداد شده باشد، دوره ایسکمی میوکارد طولانی‌تر و اختلال در عملکرد بطن چپ بیشتر می‌شود. در مطالعه حاضر بیش از 70 درصد بیماران درگیری LAD داشتند، در صورتی که در مطالعات قبلی بیشتر شریان RCA (90 درصد) دچار انسداد شده بود (25، 26). از سوی دیگر در مطالعه ما در بیشتر بیماران 2 یا 3 رگ کرونری درگیر بود که به نظر، علت پایین بودن میانگین کسر جهشی اولیه در هر دو گروه همین می‌باشد.

میزان درصد نزول قطعه ST بعد از درمان در گروه اول 92/5 درصد و در گروه دوم 86/8 درصد بود. این بدان معنا است که میزان تاثیر در گروه اینتگرلین بیشتر بوده ولی بین دو گروه از این لحاظ تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. در واقع اکثر متغیرها در گروه مداخله از وضعیت بهتری برخوردار بودند ولی اختلاف آنها با گروه شاهد معنی‌دار نبوده است.

در مطالعه زیمر که به مقایسه تاثیر تزریق زودهنگام و تاخیری اینتگرلین در 93 بیمار مبتلا به STEMI پرداخته بود از مجموع 102 بیمار از هر گروه 2 نفر دچار عوارض خونریزی دهنده شدند که تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد که این مطابق نتایج مطالعه ما است. هم چنین از نظر میزان نزول قطعه ST بین دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت و میزان TIMI فلوی 3 بعد از آنژیوپلاستی در هر دو گروه بیش از 80 درصد بود که نتایج آن تا حدودی با مطالعه ما سازگاری داشت (26).

در مطالعه‌ای که به صورت مشترک در آمریکا و کانادا انجام شد، بیمارانی که تحت PCI الکتیو یا اورژانسی

intracoronary stenting. *Annals of internal medicine*. 1999;130(10):841-7.

3. Ly HQ, Kirtane AJ, Buros J, Giugliano RP, Popma JJ, Antman EM, et al. Angiographic and clinical outcomes associated with direct versus conventional stenting among patients treated with fibrinolytic therapy for ST-elevation acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2005;95(3):383-6.

4. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States National Registry of Myocardial Infarction (NORMI)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005;111(6):761-7.

5. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice M-C, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001;104(6):636-41.

6. Mahmoudi M, Delhaye C, Wakabayashi K, Torguson R, Xue Z, Suddath WO, et al. Integrilin in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of interventional cardiology*. 2011;24(4):351-6.

7. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(25): 1895-903.

8. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Adjunctive Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibition With Tirofiban Before Primary Angioplasty Improves Angiographic Outcomes Results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) Pilot Trial. *Circulation*. 2003;107(11):1497-501.

9. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346(13): 957-66.

هرچه فاصله بین زمان شروع علائم بیمار تا ورود به مرکز درمانی بیشتر باشد، زمان حیاتی برای نجات نسج میوکارد از دست می‌رود و امکان برقراری موفق جریان خون کمتر می‌شود. در مطالعه ما اکثر بیماران در فاصله زمانی بین 3-6 ساعت از شروع درد به بیمارستان مراجعه کردند (3/45 درصد از بیماران گروه اینتگرلین و 2/64 درصد از بیماران گروه شاهد). بیمارانی که با تاخیر زیاد از زمان شروع درد به بیمارستان مراجعه کنند سودی از درمان با اینتگرلین نخواهند برد. با این وجود از نظر بهبود شاخص‌های قلبی نتایج در هر دو گروه قابل ملاحظه و چشم‌گیر بوده است. این نشان می‌دهد درمان PCI در هر صورت اثر چشم‌گیری بر میزان عملکرد بیماران و پیش‌آگهی آنها دارد. هم‌چنین در ارتباط با عوارض ناشی از استنت‌ها مثل ترومبوز و تنگی مجدد استنت، همان‌طور که ملاحظه شد موردی گزارش نشد که شاید علاوه بر فاکتورهایی مثل تکنیک‌های به کار رفته، کیفیت استنت دارویی نیز از علل آن باشد. از سوی دیگر با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد استفاده از داروی اینتگرلین در زمان استاندارد، موجب سود بلند مدت بیماران و کاهش آسیب‌های وارده به دیواره قلب خواهد شد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دستیاری داخلی آقای دکتر بهر پاکباز مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. از معاونت آموزشی و تحقیقات دانشگاه و کلیه کارکنان بیمارستان امیرالمومنین و بیماران تشکر می‌نمایم.

### منابع

1. Trialists FT. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *The Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
2. Gibson CM. Primary angioplasty compared with thrombolysis: new issues in the era of glycoprotein IIb/IIIa inhibition and



10. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42(11): 1879-85.
11. Gyöngyösi M, Domanovits H, Benzer W, Haugk M, Heinisch B, Sodeck G, et al. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion—results of the Austrian multi-centre randomized ReoPro-BRIDGING Study. *European heart journal*. 2004;25(23):2125-33.
12. Van't Hof AW, Ernst N, de Boer M-J, de Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *European heart journal*. 2004;25(10):837-46.
13. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Ling FS, Carrozza Jr JP, Dua V, Garringer J, et al. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2003;92(8):977-80.
14. Epstein FH, Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(23):1553-9.
15. Goa KL, Noble S. Eptifibatide. *Drugs*. 1999; 57(3):439-62.
16. Dery J, O'Shea J, Tchong J. Eptifibatide in percutaneous coronary intervention. A review. *Minerva cardioangiologica*. 2002;50(5):531-46.
17. McKay RG, Boden WE. Small peptide GP IIb/IIIa receptor inhibitors as upstream therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS, TACTICS, and PARAGON trials. *Current opinion in cardiology*. 2001;16(6):364-9.
18. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106(14):1893-900.
19. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 37(1):9-18.
20. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101(5):570-80.
21. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2008; 29(23): 2909-45.
22. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, Rohrbeck S, Menon V, Lins J, et al. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *American heart journal*. 2006;152(4):668-75.
23. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4.
24. Moser M, Bertram U, Peter K, Bode C, Ruef J. Abciximab, eptifibatide, and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2003;41(4):586-92.
25. Le May MR, Wells GA, Glover CA, So DY, Froeschl M, Marquis J-F, et al. Primary Percutaneous Coronary Angioplasty With and Without Eptifibatide in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction A Safety and Efficacy

- Study of Integrilin-Facilitated Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (ASSIST). *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(4):330-8.
26. Zeymer U, Zahn R, Schiele R, Jansen W, Girth E, Gitt A, et al. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *European heart journal*. 2005;26(19):1971-7.
27. Investigators E. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2037-44.
28. Investigators PT. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1998; 339: 436-43.