

Association of Eptifibatide Administration Timing and TIMI Flow of Infarct Related Artery During Primary PCI

Abdul Hakim A*, Yoga Yuniadi[^], Dicky A Hanafy[^], Doni Firman[^], Sunarya Soerianata[^]

Background. Optimal administration timing of Glicoprotein IIb/IIIa inhibitor in STEMI patients undergoing Primary PCI is controversial. Several studies have shown that early administration of eptifibatide, which is given to patients with pain awitan of < 90 minutes will improved TIMI grade flow of infarct related coronary artery (IRA). However, significant numbers of patient arrived in emergency room/PCI center with pain awitan of > 3 hours. This study was aimed to evaluated effect of eptifibatide administration timing to TIMI grading flow in first angiographic IRA during primary PCI in patients with STEMI.

Methods and result. Of 116 consecutive STEMI patients who underwent primary PCI, 79 patients received eptifibatide < 90 minutes (Group 1) and 37 patients received eptifibatide > 90 minutes (Group 2) before first angiographic of IRA. There were no significant differences of TIMI 3 flow proportion after PCI between the groups (86.1% vs 83.8% for Group 1 and 2 respectively, $p = 0.745$). Group 2 showed more frequent TIMI 2 flow (18.9% vs 5.1%, $p = 0.036$) but tend to have less frequent TIMI 0 flow (56.8 % vs 67.1%, $p = 0.281$).

Conclusion. Patients who received eptifibatide > 90 minutes before first angiographic IRA during primary PCI achieved more appropriate TIMI flow as compare to that received eptifibatide < 90 minutes.

(J Kardiol Indones. 2011;32:27-33)

Keywords: TIMI flow, Primary PCI, eptifibatide

*Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Univ. Hasanuddin
[^]Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Univ. of Indonesia and National Cardiovascular Center Harapan Kita

Hubungan Waktu Pemberian Eptifibatide dengan TIMI Flow Infarct Related Artery pada Intervensi Koroner Perkutan Primer

Abdul Hakim A*, Yoga Yuniadi[^], Dicky A Hanafy[^], Doni Firman[^], Sunarya Soerianata[^]

Latar belakang. Waktu pemberian yang optimal penghambat Glikoprotein IIb/IIIa pada penderita STEMI yang menjalani IKP Primer masih kontroversial. Beberapa studi menunjukkan bahwa, penderita yang diberi eptifibatide < 90 menit dari awitan nyeri dada atau yang diberi lebih awal (early) akan meningkatkan pencapaian TIMI flow 3 *infarct related coronary artery* (IRA). Kenyataannya, masih banyak pasien yang datang ke emergensi /PCI center dengan awitan nyeri dada > 3 jam. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan waktu pemberian eptifibatide dengan TIMI flow IRA saat dilakukan angiografi pertama penderita akut STEMI yang menjalani IKP primer.

Metode dan hasil Terdapat 116 subyek konsekutif dengan STEMI yang menjalani IKP primer yang terdiri dari 79 subyek yang mendapat terapi eptifibatide ≤ 90 menit (Kelompok 1) dan 37 subyek yang mendapat terapi > 90 menit (Kelompok 2) dihitung sejak saat mulai diberikan sampai waktu dilakukan angiografi pertama kali dari IRA. Tidak ada perbedaan proporsi TIMI flow 3 pada akhir prosedur pada kedua kelompok (86.1% vs 83.8%, p = 0.745). Pada kelompok 2 terdapat lebih banyak subyek dengan TIMI flow 2 (18.9% vs 5.1%, p = 0.036) dan cenderung lebih sedikit TIMI flow 0 (56.8% vs 67.1%, p = 0.281) saat angiografi pertama.

Kesimpulan. Studi ini menunjukkan bahwa pemberian eptifibatide > 90 menit sebelum angiografi pertama IRA pasien akut STEMI yang menjalani IKP primer menghasilkan TIMI flow yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian eptifibatide < 90 menit.

(J Kardiol Indones. 2011;32:27-33)

Kata Kunci: TIMI flow, IKP primer, eptifibatide

Strategi reperfusi dengan Intervensi Koroner Perkutan (IKP) primer adalah hal yang sangat penting dalam penanganan pasien akut STEMI. Modalitas ini terbukti lebih superior dibandingkan terapi trombolitik dalam pencapaian TIMI flow 3.¹ Pemberian obat penghambat Glikoprotein IIb/IIIa pada penderita STEMI yang menjalani IKP primer terbukti bermanfaat, akan tetapi waktu pemberian yang optimal sampai

saat ini masih kontroversial.^{2,3,4,5} Eptifibatide, salah satu penghambat GPIIb/IIIa, bekerja dengan menghambat agregasi platelet secara reversible melalui hambatan pada ikatan fibrinogen, faktor *von Willebrand* dan ligan adhesif lainnya dengan reseptor GP IIb/IIIa. Studi oleh Aquilina dkk pada penderita akut STEMI yang menjalani IKP primer yang mendapat terapi tambahan eptifibatide menunjukkan bahwa, penderita yang diberi eptifibatide < 90 menit dari awitan nyeri dada terlihat adanya peningkatan pencapaian TIMI flow 2-3 dibandingkan dengan penderita yang mendapat terapi dengan awitan nyeri dada > 90 menit.⁶ Dalam beberapa studi pada penderita STEMI yang menjalani

Alamat Korespondensi:

dr. Abdul Hakim A, SpJP Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.
E-mail: ahalkatiri@yahoo.com

IKP primer terdahulu, pemberian penghambat GP IIb/IIIa lebih awal akan meningkatkan pencapaian TIMI flow 3 pada *infarct related coronary artery* (IRA) sebelum prosedur.^{7,8,9} Di Indonesia, masih banyak pasien yang datang ke emergensi dengan awitan nyeri dada > 3 jam, disamping kurangnya senter yang bisa melakukan IKP primer. Dalam panduan STEMI 2009, pemberian obat ini bisa diberikan sesegera mungkin sebelum IKP primer (dengan atau tanpa pemasangan stent).¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek eptifibatide terhadap TIMI flow IRA saat dilakukan angiografi pertama penderita akut STEMI yang menjalani IKP primer. Hipotesis kami adalah bila eptifibatide diberikan > 90 menit sebelum angiografi pertama dari IRA, maka proporsi TIMI flow 0 kurang dibandingkan dengan waktu pemberian \leq 90 menit tanpa melihat awitan nyeri dada.

Metode

Pasien

Penelitian ini merupakan suatu studi observasional yang dilakukan di UPF Diagnostik Invasif dan Intervensi Non bedah Pusat Jantung Nasional Harapan Kita pada pasien STEMI akut dengan awitan < 12 jam yang menjalani IKP primer mulai bulan Nopember 2009 sampai bulan Juli 2010. Kriteria inklusi meliputi pasien STEMI akut yang dilakukan IKP primer dan mendapatkan eptifibatide.

Subyek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pertama yang mendapat terapi eptifibatide \leq 90 menit yang dihitung sejak mulai diberikan dosis pertama kali sampai saat dilakukan angiografi IRA. Sedangkan kelompok kedua yang mendapat terapi eptifibatide > 90 menit. Semua penderita mendapat terapi awal aspirin 160 mg dan clopidogrel 600 mg serta heparin *unfractionated* 100 mg/kgBB sebelum prosedur.

Prosedur studi

Waktu pemberian eptifibatide jelas tercatat dalam rekam medis demikian juga waktu injeksi kontras pertama kali untuk evaluasi IRA. Identitas, faktor risiko, riwayat penyakit dahulu dan sekarang, awitan nyeri dada, lokasi infark berdasarkan EKG serta *door to ballon* dicatat dari rekam medis.

Derajat TIMI flow dinilai pasca tindakan secara offline. Penilaian dilakukan oleh pengamat tunggal. TIMI flow 0 merupakan endpoint pada studi ini.

Definisi Operasional

Diagnosis STEMI akut ditegakkan berdasarkan kriteria WHO yang ditandai dengan nyeri dada khas, perubahan EKG berupa elevasi segmen ST pada lead yang berkesesuaian, dan peningkatan biomarker jantung. Derajat aliran koroner diklasifikasikan berdasarkan kriteria TIMI, yaitu TIMI 0 bila tidak terlihat kontras melewati stenosis (*no perfusion*), TIMI 1 terlihat sedikit kontras melewati stenosis (*penetration with minimal perfusion*), TIMI 2 kontras terlihat sampai ke distal tapi aliran lambat (*partial reperfusion*), dan TIMI 3 bila aliran kontras normal sampai ke distal (*complete reperfusion*).

Analisa Statistik

Hasil disajikan dalam mean + standar deviasi untuk variabel kontinu dengan distribusi data normal. Bila distribusi data tidak normal, maka digunakan median (minimum-maksimum). Perbandingan antar kedua kelompok untuk variabel kontinu dianalisis dengan Student's t- test bila distribusi normal dan Mann-Whitney U test bila distribusi tidak normal. Uji proporsi antar kedua kelompok menggunakan chi-square atau fisher exact test. Nilai $p \leq 0.05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil Penelitian

Selama periode penelitian terdapat 128 penderita yang menjalani IKP primer di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita. Dua belas subyek yang di eksklusi, terdiri dari 6 subyek yang tidak mendapat terapi eptifibatide, 5 subyek data tidak valid, dan 1 subyek yang dilakukan resusitasi sebelum prosedur. Dari 116 pasien yang masuk dalam penelitian, 79 subyek masuk ke dalam kelompok pertama dan 37 masuk ke dalam kelompok kedua. Data dasar dari kedua kelompok bisa dilihat pada tabel 1.

Sebagian besar subyek dalam studi ini adalah laki-laki (92.2% vs 7.8%). Karakteristik dasar pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna kecuali median waktu *door to ballon* lebih singkat pada kelompok pertama (92 vs 129, $p = < 0.001$). Lokasi infark terbanyak berdasarkan EKG adalah infark miokard anterior

Table 1. karakteristik pasien pada kedua kelompok

Variabel	Total n=116	≤ 90 menit n=79	> 90 menit n=37	P value
Usia (tahun) rerata + SB	56,6 ± 10,3	55,4 ± 9,5	59,4 ± 11,6	0.074
Jenis Kelamin [n(%)]				
Laki-laki	107 (92,2)	74 (93,7)	33 (89,2)	0.463
Perempuan	9 (7,8)	5 (6,3)	4 (10,8)	
Faktor risiko [n(%)]				
Hipertensi	63 (54,3)	46 (58,2)	17 (45,9)	0.216
Merokok	55 (47,4)	41 (51,9)	14 (37,8)	0.157
Dislipidemia	44 (37,9)	34 (43,0)	10 (27,0)	0.098
Diabetes Mellitus	26 (22,4)	18 (22,8)	8 (21,6)	0.889
Riwayat IMA	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (2,7)	0.319
Riwayat IKP	4 (3,4)	3 (3,8)	1 (2,7)	1,000
Riwayat BPK	3 (2,6)	1 (1,3)	2 (5,4)	0.238
Killip class >1 [n(%)]	11 (11,5)	7 (10,9)	4 (12,5)	1,000
Median awitan infark (min)	300 (60 - 720)	270 (90 - 660)	300 (60 - 720)	0,250
Median <i>door to ballon time</i> (min)	98 (16 - 258)	92 (16 - 234)	129 (49 - 258)	<0,001*
Lokasi IMA [n(%)]				
Anterior	68 (58,6)	44 (55,7)	24 (64,9)	0,350
Inferior	48 (41,4)	35 (44,3)	13 (35,1)	
Tipe stent [n(%)]				
BMS	68 (58,6)	47 (59,5)	21 (56,8)	0,182
DES	28 (24,8)	21 (26,9)	7 (20,0)	0.431
BAS	6 (5,4)	6 (7,8)	0 (0,0)	0.174

SB= simpang baku, IMA= infark miokard akut, IKP= intervensi koroner perkutan, BPK= bedah pintas koroner, BMS= bare metal stent, DES= drug eluting stent, BAS= bioactive stent

(58.6%). Perbandingan karakteristik pasien berdasarkan pembuluh darah yang mengalami serangan dapat dilihat pada tabel 2.

Sebagian besar IRA adalah pembuluh *Left Anterior Descendens* (LAD) (62.1%) dengan segmen proksimal yang lebih sering terkena (52.2%). Distribusi IRA

Table 2. Temuan angiografi berdasarkan IRA dan lokasi segmen tiap pembuluh darah

Variabel	Total (n=116)	≤ 90 menit (n=79)	> 90 menit (n=37)	P value
Lokasi IRA				
LAD	72 (62,1)	46 (58,2)	26 (70,3)	0.213
Proksimal	35 (52,2)	21 (51,2)	14 (53,8)	
Mid	31 (46,3)	19 (46,3)	12 (46,2)	0.721
Distal	1 (1,5)	1 (2,4)	0 (0,0)	
RCA	39 (33,6)	30 (38,0)	9 (24,3)	0.147
Proksimal	10 (29,4)	7 (26,9)	3 (37,5)	
Mid	6 (17,6)	5 (19,2)	1 (12,5)	0.816
Distal	18 (52,9)	14 (53,8)	4 (50,0)	
LCX	4 (3,4)	3 (3,8)	1 (2,7)	1,000
Proksimal	3 (75,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	
Distal	1 (25,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1,000
Bypass graft	1(0,8)	1 (1,3)	0 (0,0)	1,000

IRA= infarct related artery, LAD=left anterior descendens, RCA=right coronary artery, LCX=left circumflex

Table 4. Perbandingan TIMI grade flow kedua kelompok

TIMI flow	≤ 90 menit	> 90 menit	P value
Pra IKP			
0	53 (67,1)	21 (56,8)	0.281
1	20 (25,3)	9 (24,3)	0.281
2	4 (5,1)	7 (18,9)	0,036*
3	2 (2,5)	0 (0,0)	1,000
Post IKP			
2	11 (13,9)	6 (16,7)	0.745
3	68 (86,1)	30 (83,3)	0.745

IKP=intervensi koroner perkutan

pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna yaitu LAD (58.2% vs 70.3%, $p = 0.213$), *right coronary artery* (RCA) (38.0% vs 24.3%, $p = 0.147$), *left circumflex* (LCX) (3.4% vs 2.7%, $p = 1.000$) berturut turut pada kelompok 1 dan 2. Terdapat 1 pasien pasca bedah pintas koroner dengan IRA pada graft *saphenous vein graft* (SVG) ke LCX.

Pada tabel 3 dan 4 dapat dilihat perbandingan derajat TIMI flow pada kedua kelompok. TIMI flow 3 pasca IKP sebagian besar tercapai pada kedua kelompok tanpa ada perbedaan yang signifikan (86.1% vs 83.8%, $p = 0.745$). Proporsi TIMI flow 0 pra IKP cenderung lebih sedikit pada kelompok dua dibandingkan dengan kelompok pertama tetapi tidak bermakna secara statistik (56.8% vs 67.1%, $p = 0.281$). Pencapaian TIMI 2 flow sebelum prosedur tampak lebih banyak pada kelompok kedua (18.9 vs 5.1, $p = 0.036$). TIMI flow 3 tidak terlihat sebelum IKP pada kelompok kedua, sedangkan pada kelompok pertama terlihat pada 2 subyek.

Table 3. Perbandingan TIMI grade flow sebelum dan sesudah IKP primer pada kedua kelompok

TIMI	Total		≤ 90 menit		> 90 menit	
	Pra IKP	Post IKP	Pra IKP	Post IKP	Pra IKP	Post IKP
0	74 (63,8)	0 (0,0)	53 (67,1)	0 (0,0)	21 (56,8)	0 (0,0)
1	29 (25,0)	0 (0,0)	20 (25,3)	0 (0,0)	9 (24,3)	0 (0,0)
2	11 (9,5)	17 (14,8)	4 (5,1)	11 (13,9)	7 (18,9)	6 (16,7)
3	2 (1,7)	98 (85,2)	2 (2,5)	68 (86,1)	0 (0,0)	30 (83,3)

IKP=intervensi koroner perkutan

Diskusi

Proporsi TIMI flow 0 yang cenderung sedikit pada kelompok yang mendapat terapi eptifibatide > 90 menit walaupun secara statistik tidak bermakna dibandingkan dengan kelompok yang mendapat eptifibatide lebih awal. Hal ini mungkin disebabkan bolus

eptifibatide yang dilanjutkan dengan pemberian drip intravenous akan memberikan efek penghambatan secara cepat terhadap agregasi platelet dan efek ini bisa dipertahankan selama diberikan sehingga proses trombosis yang menimbulkan komplis oklusi IRA akan berkurang. Studi ini menghitung mundur waktu pemberian eptifibatide dari angiografi IRA pertama kali, sehingga hasil yang diperoleh dapat memberikan data bahwa pemberian eptifibatide lebih awal selalu bermanfaat walaupun kemudian *door to balloon* mengalami keterlambatan akibat faktor-faktor non-teknis. Di antara faktor non-teknis yang sering ditemui di negara kita adalah persetujuan IKP primer yang lama karena alasan menunggu persetujuan keluarga besar atau karena alasan finansial.

TIMI flow 3 sesudah prosedur sebagian besar tercapai pada kedua kelompok (86.1% dan 83.3%). Ini sedikit berbeda dengan studi-studi yang pernah dilaporkan dimana pemberian yang lebih awal akan meningkatkan pencapaian TIMI 3 flow pasca prosedur.^{3,6-11} Perbedaan median awitan nyeri dada, yaitu 300 menit pada studi ini sedangkan studi lainnya umumnya < 90 menit, mungkin memperbesar peluang terjadinya *autolysis*. Pemberian awal eptifibatide pada penderita dengan awitan nyeri dada “late” dan pemberian yang “late” saat di laboratorium kateterisasi tapi awitan nyeri dada < 90 menit “early” masih belum jelas.

Yang menarik dalam studi ini adalah pencapaian TIMI flow 2 sebelum prosedur lebih banyak ditemukan pada kelompok yang diberikan eptifibatide > 90 menit. Dari beberapa studi, pemberian yang lebih awal penghambat GP IIa/IIIb pada subyek IMA tidak selalu konkordan. Pembuluh LAD sebagai *IRA* terlihat

pada sebagian besar penderita dalam studi ini. Hampir sama dengan studi studi yang pernah dilaporkan sebelumnya, diikuti oleh pembuluh RCA kemudian LCX.^{6,8,9}

Median *door to balloon time* pada kelompok pertama lebih singkat dibandingkan dengan kelompok kedua (92 menit vs 129 menit). Hal ini bisa dipahami meng-

ingat kelompok pertama yang mendapat terapi eptifibatide tidak menunggu lama untuk menjalani prosedur. Walaupun median *door to balloon* dari total pasien masih belum mencapai waktu yang direkomendasi panduan yaitu 90 menit, tetapi pencapaiannya 98 menit di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita cukup membanggakan mengingat hal-hal non teknis sering menjadi kendala di putuskan untuk dilakukan IKP primer.

Studi yang dilakukan oleh Montalescot dkk menunjukkan bahwa pemberian abciximab yang lebih awal (saat di ambulance) terlihat efikasi yang lebih besar bila dibandingkan dengan pemberian saat di laboratorium kateterisasi.² Hasil penelitian ini sesuai dengan studi sebelumnya. Dalam studi TITAN-TIMI 34 yang membandingkan pemberian eptifibatide yang lebih awal (ruang emergensi) ternyata lebih baik pencapaian TIMI flow bila dibandingkan dengan kelompok yang diberikan saat di laboratorium kateterisasi "late".³ Walaupun keterlambatan IKP primer pada kelompok dua akibat faktor non-medis sehingga jarak pemberian eptifibatide dengan IKP primer menjadi lebih panjang, tetapi hasil ini menunjukkan bahwa penting sekali untuk memberikan eptifibatide sedini mungkin. Pencapaian TIMI flow 2 yang lebih baik dan kecenderungan TIMI flow 0 yang sedikit pada kelompok dua membuktikan hal itu.

Keterbatasan penelitian

Injeksi media kontras yang dilakukan secara manual dengan tangan mungkin dapat menjadi bias dalam penilaian TIMI flow terutama yang *grade* 0-1. Akan tetapi karena operator IKP primer sudah berpengalaman memadai dalam IKP elektif maka mungkin bias tersebut bukan persoalan sesungguhnya. Injeksi kontras memakai alat otomatis akan menyeragamkan volume dan kecepatan aliran media kontras ke koroner akan tetapi tidak praktis dalam situasi IKP primer yang menghendaki kecepatan.

Kesimpulan

Waktu pemberian eptifibatide 90 menit atau lebih sebelum injeksi kontras pertama IRA pada STEMI yang dilakukan IKP primer memiliki hasil derajat TIMI flow yang lebih baik dibandingkan waktu pemberian kurang dari 90 menit.

Aplikasi klinis studi ini menunjukkan bahwa pemberian eptifibatide harus dilakukan sedini mungkin

agar memberikan manfaat revaskularisasi yang baik walaupun kemudian tindakan IKP primernya mengalami keterlambatan.

Daftar Pustaka

1. Mahmud E, Pajeshki B, Salami A., Keramati S., Highlights 2004 Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (CTC) Annual Meeting Clinical Implication. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:796-801
2. Montalescot G, Baragan P, Wittenberg O, et al. Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long term follow up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895-1903.
3. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction : Result of the Time to Intergrillin Therapy in Acute Myocardial infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *Am Heart J.* 2006;152:668-675.
4. Gabriel HM, Oliveira JA, da Silva PC, et al. Early administration of abciximab bolus in the emergency department improves angiographic outcome after primary PCI as assessed by TIMI frame count: Result of the early ReoPro administration in myocardial infarction (ERAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:218-224.
5. Ellis SG, Tander M, de Belder MA, et al. facilitated PCI in patients with ST elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-2217.
6. Aquilina M, Varani E, Balducci M, et al. Administration of eptifibatide during transfer for primary PCI in patients with STEMI: Effect on Pre-PCI TIMI. *J Invasive Cardiol.* 2009;21:115-120.
7. Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction A meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:362-366.
8. Zeymer Uwe, Zahn R, Schiele R, et al. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrillin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *Eur Heart J.* 2005;26:1971-1977.
9. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitor in primary angioplasty (EGYPT) cooperation : an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2008;94:1548-1558.
10. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guideline for the management of patients with ST-

elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guideline on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *Catheterization and Car-*

diovascular Intervention 2009.

11. Desai NR, Bhatt DL. The state of periprocedural antiplatelet therapy after recent trial. *Cardiovasc Intervent.* 2010;3:570-83.