

# Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedaviye İlişkin Sorunlar

Prof. Dr. Güneş AKGÜN

Ankara Üniv. Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İbni Sina Hastanesi, Ankara

## ÖZET

*Akut miyokard infarktüsülü hastalarda üç farklı plazminojen aktivatörü ile elde edilen sonuçlar kısaca gözden geçirildi.*

*Reperfüzyon sağlanmış koroner arterin, özellikle ilk saatteki yeniden tıkanması bellibaşlı bir sorun olarak sürmektedir. Antitrombotik ve antiagregan tedavinin (heparin ve aspirin) kusullamaları ve değeri irdelendi.*

*Akut miyokard infarktüsülü hastaların daha büyük bir bölümünü trombolitik tedavi yararlarına ekspozite etmek amacıyla, akut iskemili hastaların hastaneye daha erken ulaşmalarına yol açabilecek daha iyi bir eğitim ve organizasyona erişme gereğine dikkat çekildi.*

*Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, antiagregan tedavi, plazminojen aktivatörleri, tromboliz*

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) oluşmasında son noktayı koyan nihai olay, koroner damarda genellikle rüptüre olmuş aterosklerotik plak üzerinde gelişen trombozdur. AMİ'li hastaların % 80-85'inde koroner arterde trombotik tıkanma vardır (1). Bu nedenle, bu pıhtının eritilmesi, yani fibrinoliz, tedavinin esasını oluşturmaktadır.

Fibrinolizde rol oynayan proteolitik enzim plazmin, inaktif bir proenzim olan plazminojen aktivatörlerinin etkisi ile oluşur. Plazminojen hem dolaşan kanada, hem de fibrine bağlı olarak bulunur.

## Plazminojen aktivatörleri

**İnci jenerasyon:** Streptokinaz (SK), urokinaz. Bunlar doğal olarak bulunan plazminojen için spesifik değildirler.

Türkiye-Polonya Kardiyoloji Günleri'nde (6 Haziran 1992, İstanbul) sunulmuştur. Alındığı tarih: 19 Ocak 1993  
Yazışma adresi: Prof. Dr. Güneş Akgün, Konur Sokak 71/5, Bakanlıklar, Ankara

**2nci jenerasyon:** Tissue plasminogen activator (t-PA), single chain urokinase plasminogen activator (scu-PA). İkinci kuşak ajanlar başlangıçta insan hücre kültürlerinden elde edilirken (t-PA: melanoma hücre kültürleri, scu-PA: insan böbrek hücreleri) daha sonra rekombinan DNA teknikleri ile elde edilmeye başlanmıştır. Bunlar fibrin selektivitesi gösterirler.

**3ncü jenerasyon:** Acylated plasminogen-streptokinase activator complex (APSAC): Burada SK kimyasal bir şekilde modifiye edilmiştir. Böylece artmış fibrin selektivitesi gösterir ve plazmadaki yarı ömrü de uzamıştır.

Bu trombolitik ajanların hepsi, erken kullanıldığı takdirde AMİ'li hastalarda hızlı bir reperfüzyon sağlayabilmektedir. GİSSİ<sup>(2)</sup>, ISIS<sup>(3)</sup>, ASSET<sup>(4)</sup>, AMİS<sup>(6)</sup> gibi büyük hasta gruplarını içeren çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize birçok çalışmada<sup>(5)</sup>, trombolitik tedavinin AMİ'de mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir<sup>(7-8)</sup>. Semptomlar başladıktan sonra 6 saat içinde trombolitik tedavi yapılabilen hastalarda, erken mortalite plasebo grubuna göre % 20-50 arası değişen bir azalma göstermektedir.

Tedaviye ne kadar erken başlanırsa başarı da o kadar fazla olmaktadır. Şimdiye kadar yapılmış ve tamamlanmış en büyük çalışma ISIS-3'dür<sup>(9,10)</sup>. 41299 hasta çalışmaya alınmıştır ve sonuçlar ACC'nin Mart 1991 toplantısında açıklanmıştır<sup>(11)</sup>. Bu çalışmada t-PA, SK, APSAC 35 ci gündeki mortalite bakımından birbirleri ile karşılaştırılmışlardır ve bu arada cilt altı verilen heparinin etkisi de araştırılmıştır. 35 ci gündeki mortalite bakımından trombolitik ajanlar arasında bir fark bulunamamıştır: t-PA için mortalite % 10.3, SK için % 10.5 ve APSAC için % 10.2'dir.

Heparin yapılan grupta mortalite % 10, yapılmayan grupta % 10.5 saptanmıştır. Bu sonuçlara göre ISIS-3 araştırmacıları 35 ci günde aynı mortaliteyi sergilediği ve en ucuz ajan olduğu için tercih edilecek trombolitik ajanın SK olduğu ve ilave heparin tedavisine muhtemelen gerek olmadığı sonucuna varmışlardır.

### Trombolitik Tedavide Sorunlar

Ancak, trombolitik tedavi üzerindeki tartışmalar henüz bitmemiştir ve trombolitik tedavide halen sorunlar vardır:

- 1- Trombolitik ajanın seçimi? ISIS-3 sonuçlarına rağmen hepsi aynı değerde midir?
- 2- Reoklüzyon nasıl önlenmelidir?
- 3- İlave tedavi ne olmalıdır?

Trombolitik ajanlar kıyaslandığında, reperfüzyon hızı bakımından aralarında farklılık olduğu görülür (Tablo 1). 90 ncı dakikada elde edilen MI-ilişkili arter açıklığı t-PA ile daha fazladır; ancak SK ve APSAC 24 cü saatte t-PA'nın oluşturduğu arter açıklığına erişirler, yani bir "yakalama fenomeni" gösterirler. Reoklüzyon oranı ise t-PA ile daha yüksek, SK ve APSAC ile daha düşüktür. 24 cü saatte her 3 ajan ile MI-ilişkili arter açıklığının aynı olmasına rağmen, erken damar açıklığının bir avantajı yok mudur? Erken reperfüzyonun mortalite üzerindeki olumlu etkisi TAPS çalışmasında gösterilmiştir (11).

90 ncı dakikada MI-ilişkili arter açıklığı t-PA grubunda % 85, 30 ncu gündeki mortalite % 2.4 iken, 90 ncı dakika damar açıklığının % 70 olduğu APSAC grubunda 30 ncu gün mortalitesi % 8.1'dir. Her iki ajanla 24 ncü saatte arter açıklığı oranlarının eşitlenmiş olmasına rağmen, 90 ncı dakikada erken reperfüzyonun daha yüksek olduğu t-PA grubunda mortalite 3 misli düşüktür. Aslında 90 ncı dakika bile reperfüzyon için geçtir.

Tablo 1. Trombolitik ajanların kıyaslanması

	t-PA	SK, APSAC
90 ncı dk MI-ilişkili arter açıklığı	% 75	% 50-60
24 ncü saat MI-ilişkili arter açıklığı	% 85	% 85
reperfüzyon hızı	daha hızlı	yavaş
fibrinojen yıkımı	az	fazla
reoklüzyon	daha fazla	daha az

### Reoklüzyon

Arterin erken açılmasının önemi kadar, bu açıklığın devam etmesi de çok önemlidir. Açılan bir arterde tekrar tıkanma reperfüzyonun oluşturduğu yararı ortadan kaldıracaktır. Reoklüzyon ile birlikte hastane içi mortalite artmaktadır. Ohman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (12) bu çok belirgin olarak gösterilmiştir. MI ilişkili arterde açıklığın devam etmesi halinde hastane içi mortalite % 5'in altındadır (% 4.7); damar tekrar tıkanırsa mortalite 2 misli artmaktadır (% 10); hiç reperfüzyon göstermeyen hastalarda ise mortalite 3 misli fazladır (% 17.2).

Şu halde, açılan damarda açıklığın devam ettirilmesine yönelik tedavi çok önemlidir. Trombolitik tedaviden önce ve trombolitik tedavi sırasında tromboliz ve retromboz olayının aynı zamanda birlikte olduğunu gösteren önemli deliller vardır (13,14). Hatta, paradoks olarak gözüke de, tromboliz muhtelif mekanizmalarla retrombozu arttırabilmektedir. Başarılı bir trombolizden sonra prokoagulan uyarılar devam etmekte ve trombolizi takiben, en sık, ilk 24-48 saat içinde retromboz oluşmaktadır. Ohman ve arkadaşları (12) bütün reoklüzyonların % 50'sinin reperfüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde meydana geldiğini göstermişlerdir.

Trombolitik tedavi ile açılmış MI-ilişkili arter birçok nedenle reoklüzyon için yüksek risk taşımaktadır:

- 1- Tromboliz sırasında eriyen pıhtı içinden bol miktarda fibrine bağlı trombin açığa çıkmaktadır. Trombin bir taraftan trombosit agregasyonunu, diğer taraftan fibrin oluşumunu arttırmaktadır.
- 2- Pıhtı erise bile, plaktaki ülsürasyon ve rüptür devam ettiğinden kollagene bağımlı trombosit agregasyonu devam etmektedir.
- 3- Pıhtıdaki kısmi erime ve rezidüel stenoz ile türbülans akımın devamı da trombositleri aktive etmektedir.
- 4- Plazmin de trombositleri aktive etmektedir.

Ve bütün bu olayların gelişme derecesi, şiddeti ve zamanı reoklüzyon olması veya hiç tromboliz olmasını etkileyecektir. Şu halde, devam eden tromboliz ile retromboz arasındaki dengenin retromboz tarafına kaymasının önlenmesine yönelik tedavi çok önemlidir. Bu, iyi bir antitrombotik ve antiagregan tedavidir. Antitrombotik tedavi olarak genellikle

heparin kullanılmaktadır. Heparinin verilme şekli ve etkinliği ise tartışma konusudur. ISIS-3 de heparin etkili bulunmamıştır; ancak burada heparin deri altı verilmiş ve PTT ile doz ayarlaması yapılmamıştır.

Turpie ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (16), yüksek dozda kullanıldığı zaman bile, derialtı heparinin ilk gün hastalarda yeterli antikoagulasyon oluşturmadığını ve hastaların % 50 sinde bütün tedavi süresince yeterli antikoagulasyon meydana gelmediğini göstermişlerdir. Yeterli antikoagulasyon oluşturulması özellikle t-PA için önemlidir. Çünkü t-PA'nın SK ve APSAC gibi uzun süreli sistemik litik etkisi yoktur. HART (Heparin-Aspirin Reocclusion Trial) çalışmasında (17) da, Mİ-ilişkili arter açıklığının sağlanmasında, PTT ile doz ayarlaması yapılarak verilen IV heparinin etkisi gösterilmiştir. IV heparinin reoklüzyonu önlemede ve mortaliteyi düşürmede katkılı olduğu gösterilmişse de, daha güçlü antitrombotik ajanlara gereksinme vardır.

Çünkü, heparin serbest trombine göre, fibrine bağlı trombini inhibe etmede daha az etkilidir (18). Etki yapabilmesi için antitrombin III'e gereksinmesi vardır. Trombosit faktör-4 ve trombospondinin oluşturduğu antagonizmadan etkilenebilir ve bazı hallerde heparin paradoks bir şekilde trombositleri aktive edebilmektedir. Bu nedenle direkt anti-trombinlere gerek vardır.

Anti-trombosit ajan olarak ise aspirin tedavide önemli bir yer tutmaktadır. ISIS-2 çalışmasında (3) AMI mortalitesinin azaltılmasında aspirinin tek başına SK ile kıyaslanabilecek derecede bir etkinliği olduğu gösterilmiştir. Ancak retrombozu önlemede aspirin de yeterli değildir. Aspirin cyclooxygenase bağımlı trombosit aktivasyonunu inhibe ederek etki yapar ve tromboliz sırasında oluşan trombosit aktivasyonu için birçok alternatif yol açık kalır. Direkt olarak trombosit agregasyonunu inhibe eden ilaçlara gereksinme vardır.

Ayrıca, halen kullanılan trombolitik ajanlarla yapılan trombolitik tedavi de doruğuna ulaşmamıştır. Trombolitik tedaviye başladıktan sonra tıkalı damarda kan akımının başlaması genellikle 50-60 ncı dakikadan sonra olmaktadır. Halbuki, bilindiği gibi miyokard nekrozu iskemik kalma zamanı ile ters orantındır.

*Zaman miyokard'dır.* Kan akımının hızla yeniden başlaması daha az nekroz gelişmesine neden olacaktır. Ayrıca, hastaların % 20-25 inde trombolitik tedavi hiç etkili olmamaktadır. Bu nedenle daha başarılı bir trombolitik tedavi için:

- 1- Daha iyi plazminojen aktivatörlerine,
- 2- Daha iyi yardımcı tedaviye, gereksinme vardır (19-21).

*Daha iyi plazminojen aktivatörleri için:*

- 1- Protein mühendisliği ile, genetik mühendislik ile trombolitik ajanların moleküler yapıları değiştirilmekte, modifiye edilmekte, etkileri, pıhtı selektivite-leri artırılmaktadır. Farklı trombolitik ajanların istenilen özelliklerinin bir araya getirildiği hibrid moleküller oluşturulmakta, yarı ömrü uzamış mutantlar geliştirilmektedir.
- 2- Fibrin spesifik veya trombosit spesifik monoklonal antikolar kullanılarak, plazminojen aktivatörleri pıhtıya hedeflendirilmektedir. Antikor trombositler spesifiktir ancak immunolojik potansiyelleri vardır ve pahalıdırlar.
- 3- Doğal olarak bulunan yeni t-PA variantları kullanımını üzerinde çalışılmaktadır. Kan emici yarasanın salyasında t-PA'a benzer fibrin selektivitesi çok yüksek bir molekül saptanmıştır.

*Daha iyi yardımcı tedavi için:*

a) Daha iyi antitrombin maddeler:

- 1- Hirudo medicinalis denilen sülükten elde edilen çok potent bir trombin inhibitörü olan hirudin ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Hirudin, heparinden farklı olarak bir co-faktör (antitrombin III) varlığına gerek duymadan hem fibrine bağlı hem de serbest trombini antagonize etmektedir.
- 2- Hirudine benzer sentetik peptidler: Hirugen, Hirulog.
- 3- Direkt trombin inhibisyonuna bir alternatif de aktif protein C (APC)'dir. APC, faktör Va ve faktör VIIIa 'ı inaktive ederek protrombinden trombin meydana gelmesini önlemektedir.
- 4- Spesifik faktör Xa inhibitörleri: Meksika sülüğünden elde edilen antistatin ve keneden elde edilen peptid yapısında bir madde faktör Xa'ı inhibe ederek trombin meydana gelmesini önlemektedir.

b) Daha iyi antiagregan maddeler:

- 1- Glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptör blokerleri; Trombositlerin agregasyonunda son müşte-

rek basamak trombositlerdeki GP IIb/IIIa reseptörlerinin aktivasyonudur. Çeşitli adeziv moleküllerin bu reseptörlere bağlanması ile agregasyon meydana gelir. Faregillerden elde edilen monoclonal antikolarla (7E3) GP IIb/IIIa reseptörleri bloke edilebilmektedir.

2- Yılan zehirinden elde edilen 3 peptid (trigramin, echistatin ve bitistatin) ile GP IIb/IIIa reseptörleri inhibe edilebilmektedir.

3- Sentetik reseptör inhibitörü ajanlar üzerinde de çalışılmaktadır. Doğal olarak bulunan trombin ve GP IIb/IIIa inhibitörlerinin insanda emniyeti ve anti-jenik olup olmadıkları ortaya konulmuş değildir ancak klinik çalışmalar başlamıştır (19-21).

Sonuç olarak AMİ'de trombolitik tedavi mortaliteyi dramatik bir şekilde azaltmıştır. Ancak halen kullanılan trombolitik tedavi ve yardımcı tedavinin zayıf noktaları vardır. İlaç mühendisliğindeki ilerlemelerle bu konu ile ilgili sorunların hızla çözümüne gidilmektedir.

Trombolitik tedavideki diğer bir sorun da, ancak küçük bir grubun bu tedaviden yararlanabilmesidir. Bunun nedeni AMİ'li hastaların hastaneye geç gelmeleridir. Amerika'da bile AMİ'li hastaların ancak % 15-30 kadarının trombolitik tedaviden yararlandığı tahmin edilmektedir. Bu rakamın Türkiye'de daha düşük olacağı bellidir. Trombolitik tedavi hastalara ilk 6 saat içinde, özellikle ilk 1-2 saat içinde uygulanabilirse büyük yarar sağlamaktadır.

AMİ'li hastalar genellikle hızla hastane acil servisine gitme yerine eve doktor çağırma, evde kendiliklerinden bir kararla ağrı geçer diye beklemeyi yeğlemekte ve tedavinin yarar sağlayacağı en değerli ilk saatleri harcamaktadırlar. Şu halde halkın eğitilmesi gerekmektedir. Özellikle, 40 yaş üzerinde sigara içen, hipertansiyon, diabetes mellitus, aile anamnezi gibi risk faktörleri olan kişilerin angina pectoris başladıktan sonra 10-15 dakika içinde geçmezse, hiç vakit kaybetmeden hastanelerin acil servislere başvurmaları şeklinde, eğitilmeleri gerekmektedir.

Ayrıca, acil servislerde vakit kaybını önlemek için burada çalışan doktorlar daha iyi eğitilmeli, EKG değerlendirilmesi, anamnez alınması daha iyi yapılmalı, kliniklerde yatak bulmak için vakit kaybına

gitmeden acil servislerde, hatta sağlık ocaklarında trombolitik tedavi yapılması şeklinde bir organizasyona gidilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Dewood MA, Spores J, Notske R, et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 303:897, 1980
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1:397, 1986
3. ISIS-2 Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2. Lancet 2:349, 1988
4. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, et al: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Lancet 2:525, 1988
5. Van de Werf, Arnold AER and the European Cooperative Study Group for recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA). Effect of intravenous tissue plasminogen activator on infarct size, left ventricular function and survival in patients with acute myocardial infarction. Br Med J 297:1374, 1988
6. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. Lancet 1:547, 1988
7. Yusuf S, Sleight P, Held P, et al: Routine medical management of acute myocardial infarction. Lessons from overview of recent randomized controlled trials. Circulation 82(Suppl II):11-117, 1990
8. Tiefenbrunn AJ, Sobol BE: The impact of coronary thrombolysis on myocardial infarction. Fibrinolysis 3:1, 1989
9. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group) ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs antistreptolysin and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 339:753, 1992
10. Scheidt S, Rogers W, Tiefenbrunn A, Bleich SD, Collan D: ISIS-3: Implications for American Practice. Medical Panel Discussion. Cardiovasc Rev Rep. September 37, 1991
11. TAPS- Von Essen R: t-PA vs APSAC: Patency study in acute myocardial infarction (TAPS). American College of Cardiology'nin Atlanta, Georgia, Mart 1991 Toplantısında teklif edilmiştir.
12. Ohman EM, Califf RB, Topol EJ, et al: Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. Circulation 82:781, 1990
13. Eisenberg PR, Sherman LA, Jaffe AS: Paradoxical elevation of fibrinopeptide A: Evidence for continued thrombosis despite intensive fibrinolysis. J Am Coll Cardiol 10:527, 1987
14. Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M, et al: Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in

acute myocardial infarction. *Circulation* 83:937, 1991

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

**16. Turpie AGG, Robinson JE, Doyle DJ, et al:** Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 320:352, 1989

**17. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, et al for the Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators:** A comparison between heparin and low dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for

acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 323:1433, 1990

**18. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, et al:** Clot bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by anti-thrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 86:385, 1990

**19. Collen D, Lijnen HR, Gold HK:** Towards better thrombolytic therapy. *Progress Cardiovasc Dis* 2:101, 1991

**20. Shah PK:** Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Current limitations and future directions. *Learning Center Highlights*. Fall 1992: 16

**21. Popma JJ, Topol EJ:** Adjuncts to thrombolysis for myocardial reperfusion. *Ann Int Med* 115:34, 1991