

Akut Miyokard Infarktüsünde Trombolitik Tedavi-2

*Dr Aykut AYKIN**
*Prof. Dr. Olcay SAĞKAN**

Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi uygulaması ile ilgili yazımızın ilk bölümünde trombolitik ajanların genel özellikleri ve uygulamalarına değindikten sonra bu bölümde kısaca trombolitik tedavi ile ilgili çalışmalar ve tedavinin geleceğine kısacadeğineceğiz.

Trombolitik Tedavi İle İlgili Klinik Araştırmalar

Trombolitik tedavinin ilk uygulanmaya başlandığı yıllarda özellikle intrakoroner tedavi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ancak daha sonraları intravenöz uygulama ile elde edilen başarılı sonuçlar, bu uygulamanın giderek yaygınlaşmasına neden olmuştur. Her ne kadar intrakoroner tedavi birçok açıdan IV tedaviye göre daha üstün gibi görülmekteyse de, IV tedavi ile uzun dönemli mortalite sonuçları arasında önemli farklılıklar bulunmamış ve kullanım kolaylığı nedeniyle trombolitik tedavinin çok daha yaygınlaşmasına olanak sağlamıştır.

1980'li yılların başlarından itibaren trombolitik ajanların kullanımına ilişkin çok sayıda ve geniş çalışmalar yapılmıştır. İlk üretilen ilaç olması nedeniyle bugün kaynaklarda streptokinaz (SK) ile ilgili daha fazla bilgi mevcuttur. Biz burada streptokinaz ile yapılmış iki büyük çalışma olan GISSI (Gruppo Italiano per lo della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) ve ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) ile diğer ilaçlarla yapılmış bazı çalışmaların sonuçlarından kısaca sözedeceğiz.

İtalya'da 11.712 hasta ile yapılan GISSI çalışmasında akut miyokard infarktüsü başlangıcından itibaren ilk 12 saatte gelen olgulara random olarak konvansiyonel tedavi ve konvansiyonel tedavi+1 saatte 1.5 milyon ünite gidecek şekilde intravenöz SK infüzyonu yapılmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır (1,2). 21 günlük izlemede SK infüzyonu yapılan hastalarda mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır (SK grubunda %10.7 ve konvansiyonel tedavi grubunda %13). GISSI çalışmasındaki bu mortalite sonuçları tedaviye başlanmasındaki gecikmeye göre incelendiğinde, miyokard infarktüsü sonrası l.ci

Tablo 1. Streptokinaz tedavisi ile tedavideki gecikme süresinin mortalite ile ilişkisi (GISSI)*

Tedavideki Gecikme(St)	n	MORTALITE (%)		P
		SK	KONTROL	
<1	1277	8.2	15.4	< 0.0001
< =3	6094	9.2	12.0	< 0.0005
3-6	3649	11.7	14.1	<0.03
6-9	1352	12.6	14.1	NS
9-12	594	15.8	13.6	NS

*:Lancet 1:397,1988.

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
ABD, SAMSUN

saatte tedavi edilenlerde mortalitenin çok anlamlı azalma gösterdiği buna karşın süre arttıkça anlamlılığın giderek azaldığı 6.saatten sonra ise anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Tablo 1) (1). Bu bulgu trombolitik tedavinin etkinliğini ve tedaviye erken başlamasının önemini göstermektedir.

Daha sonraları 17.187 olgu ile yapılan ISIS-2 çalışması ise trombolitik tedavi yaklaşımında değişikliklere neden olabilecek önemli sonuçlar vermiştir. Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran ve trombolitik tedavi için kontrendikasyonu olmayan hastalar, yaş sınırı olmaksızın tedavi gruplarına alınmış ve tüm olgular random olarak 4 gruba ayrılmıştır: bir grup hastaya sadece aspirin (160 mg/gün oral), ikinci bir grup hastaya ise sadece SK (1 saatte 1.5 milyon ünite, IV) verilmiş, diğer iki gruptaki hastalara ise her ikisi kombine olarak veya plasebo tablet ve plasebo infüzyonu şeklinde tedavi verilmiştir (3). Bu çalışmanın en önemli sonuçları şöyle özetlenebilir (3,4);

1) SK + Aspirin uygulaması her iki ajanın tek başlarına uygulanmasından daha etkindir;

2) Her ne kadar miyokardial nekroz ilk 4-8 saatte tamamlanıyor ise de ilk 24 saat içinde verilecek trombolitik tedavi, uzun dönemli mortaliteyi olumlu yönde etkiler.

Elde edilen bu sonuçları şu şekilde açıklamak mümkündür;

SK'nın trombolitik etkisi yanında gerek direkt ve gerekse oluşan yıkım ürünleri yoluyla az miktarda koagülasyon sistemini aktive eder ve bu aspirin ile önlenemez (4,5). Diğer sonuca gelince; bilindiği gibi

MI sonrası sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu volümleri artarken, MI sahası dışındaki sağlam miyokard bölgelerinde duvar gerilimi artar. Bu etki sağlam miyokard bölgelerinde bir yeniden biçimlenme olayına ve sonuçta sağlam miyokard dokusunda giderek dilatasyona yol açar. Bu etkinin uzun dönemde getireceği sonuç sol ventrikül dilatasyonu ve konjestif kalp yetmezliğidir. Gerek konjestif kalp yetmezliği ve gerekse getireceği aritmi gibi sorunlar uzun dönemli mortaliteyi önemli ölçüde etkiler. İşte miyokard infarktüsünden sonra geç dönemde verilecek trombolitik tedavi, nekroza uğramış miyokardın kurtarılmasına yönelik değil, reperfüzyonun sağlanarak miyokardın yeniden biçimlenmesini önlemeye yönelik olacak ve uzun dönemde konjestif kalp yetmezliğinin önlenmesini sağlayacaktır (4). Henüz bu konu yeterince aydınlanmamış olup, yeni ve daha geniş çalışmalara gerek vardır.

Bu çalışmalar yanında hastaların kısa dönemde izlendiği birçok küçük çalışma ile de intravenöz SK tedavisi ile mortalitede %20-30 azalma saptandığı ve uzun dönemde bu tedavinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir (6-10).

Intravenöz streptokinaz kullanılarak yapılan en büyük iki araştırma olan GISSI ve ISIS-2'den elde edilen sonuçlar trombolitik tedavinin kullanımı konusunda çok değerli bilgiler vermiştir (Tablo 2) (11).

Son 5 yıldır SK'dan sonra üretilen ve pıhtıya direkt etkisi daha fazla olan rt-PA ile çeşitli çalışmalar yapılmış ve SK ile karşılaştırılmıştır. European Cooperative Study çalışmasında miyokard infarktüsünden ortalama 3 saat sonra intravenöz rt-Pa veya SK verilen hastalarda tedavinin 90.dakikasında infarkta neden olan damarlardaki açıklık rt-PA gru-

Tablo 2. Myokard infarktüsünde IV streptokinaz ile yapılan çalışmalar*

Çalışma	Hasta Sayısı	İzlem Süresi	MI Yeri	Tedavideki Gecikme (Saat)	MORTALİTE	
					SK Grubu	Kontrol grubu
W.Washington	368	14 gün	Her bölge	3.5	9.7	NS**
GISSI	1186	21 gün	Her bölge	<12	14	< 0.0002
ISAM	940	21 gün	Her bölge	<3.0	6.5	= 0.01
Netherlands	533	1-48 gün	Her bölge	<4.0	15.9	NS
New Zealand	219	30 gün	Her bölge	<4.0	12.9	= 0.01
ISIS-2**	17187	1-2 hafta	Her bölge	<4.0	11.8	= 0.012

* :N Engl J Med 318:1591,1988.

** :Anlamlı değil

*** :Total Mortalite (SKve aspirin)

bunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%70 ve %55) (12,13). TIMİ çalışmasında ise biraz daha yüksek doz. ve biraz daha gecikmeli olarak aynı ilaçlar kullanılmış ve tedaviden 90 dakika sonra infarkta neden olan damarlarda açıklık rt-PA için %70 ve %43 olarak bildirilmiştir (11). Her iki çalışmada da rt-PA ile SK arasındaki farklılık anlamlı bulunmuş, buna karşın iki ilaca bağlı olarak gelişen hemorajik komplikasyonlar arasında fark bulunmamıştır (Tablo 3), 14,15.

rt-PA ile yapılan diğer çalışmalarda bu ajanın daha sonra geliştirilen tek zincirli formu kullanılmıştır. Yeni üretilen bu ilaçla yapılan çeşitli çalışmalarda (15-17) etkin bir şekilde morlaliteyi azalttığı ve uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etki ettiği bildirilmiştir (15-17).

Son yıllarda üretilmeye başlanan APSAC ile ilgili henüz, yeterince büyük ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. AIMS çalışma grubunun sonuçları APSAC uygulanan hastalardaki 1 yıllık mortalité, pateney, reperfüzyon ve reoklüzyon hızlarının plaseboya göre anlamlı farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir (%10.8, %19.4) (18-20). APSAC ile yapılan çalışmalarda morlalitedeki anlamlı azalma yanında intravenöz SK'a göre daha az. reoklüzyon ve reinfarktüs görüldüğü, ayrıca uzun süreli izlemde sol ventrikül fonksiyonlarına olumlu etki etliği bildirilmiştir (21-23).

Tablo 3. intravenöz streptokinaz. veya rt-PA'dan sonra hemorajik olay insidansı (TIMI-1)*

	rt-PA (%) (n = 143)	SK (%) (n = 147)
Kanama Tipi		
Majör	154	156
Minör	175	156
Bölge		
İntrakranial	0	0
Kaleler girişi	273	272
İğne girişleri	49	41
GIS	49	68
GÜS	63	34
Retroperitoneal	0.7	0.7
Transfüzyon	224	197
Fibrinojen (< 100mg/dl)	3.0	3.00

*ACC 12:44-51 1988.

Bütün bu çalışmalara karşın tüm trombolitik ajanların karşılaştırıldığı geniş çalışmalar henüz mevcut değildir.

Yaşlı Hastalarda Yaklaşım

Miyokard infarktüsünden sonra mortalité insidansı yaş ile birlikte yavaşça artar. Akut miyokard infarktüsü nedeniyle hastaneye yatırılan ve ölüm ile sonuçlanan olguların %50'ye yakın bir kısmı 75 yaş üzerindeki bireylerdir (24). ISIS-2 ve GISSI dışındaki çalışmaların tümünde 70 veya 75 yaş üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. En önemli dışlama nedeni bu hastalardaki yüksek kanama riskidir. ISIS-2 ve GISSI çalışmalarında yaşlara göre kanama oranları hesaplanmamakla birlikte bu yaş grubundaki hastalarda da mortalitede anlamlı düşüşler bildirilmiştir (2-4,11,25.).

Trombolitik Tedavide Gelecek

Trombolitik tedavide bugün hala yeterince aydınlatılmamış noktalar mevcuttur. Bu noktaları şu şekilde özetlemek mümkündür (4);

a) Trombolitik Ajanlar:

- Streptokinazın trombolizis dışında başka yararlı etkileri var mıdır?
- Acylated streptokinaz (APSAC), streptokinaz ve rt-PA ile nasıl karşılaştırılabilir?
- rt-PA'nın koroner trombolizisteki üstünlüğü ventrikül fonksiyon ve yaşama süresinde artma şeklinde yorumlanabilir mi?
- scu-PA ile rt-PA arasında bir sinerjizm var mıdır?
- "Üçüncü jenerasyon" trombolitik ajanların (rt-PA mutandan ve monoklonal antifibrin antikorları bağlanmış ajanlar) olası rolleri nelerdir?
- ideal trombolitik ajanın farmakokinelik özellikleri ne olmalıdır? Yarı ömrü çok kısa, orta veya uzun mu olmalıdır?

b) Hasta Seçimi

1) Düşük Riskli Hastalar:

- inferior Myokard infarktüsü
- ST segment depresyonu ile giden miyokard infarktlüleri

2) Yüksek Riskli Hastalar

- pompa yetmezliği: Kardiyojenik şok, pulmoner ödem

Tablo 4. Trombolitik tedavide gelecek

- 1) Ajanların rt-PA veya monoklonal antifibrin antikorları ile kompleks yapıp fibrin spesifitesinin artırılması,
- 2) Enzim merkezlerinin APSAC'taki gibi "Açıl"lenerek yarı ömürlerinin uzatılması
- 3) Trombolitik ajanlar arasındaki sinerjizinin araştırılması,
- 4) Antijenik ajanların (SK veya APSAC" gibi) non antijenik hale getirilmesi,
- 5) Rekombinant DNA teknolojisi ile plazmin'in'c daha uygun mutantların geliştirilmesi.

— Yaşlı hastalar (> 70 yaş)

— Önceden infarktüs geçiren hastalar

— Erken reoklüzyonu olan hastalar

3) Geç Gelen Hastalar:

— Zaman sınırını aşan hastalar

— Ağrı ortadan kalktıktan sonra gelen hastalarda yaklaşım ne olmalıdır sorusu da henüz açıklık kazanmamıştır.

c) Ek İlaçlar:

— Heparin ve antiagregan ajanların reoklüzyon insidansı ve trombolitik ajan dozunun azaltılmasındaki rolü nedir?

— İskemik hücre ölümünü geciktiren beta blokerlerin, miyokardın korunmasındaki rolü nedir?

sorularını da henüz yeterli yanıtlar alınamamıştır. Şu anda devam etmekte olan GISSI-2 ve ISIS-3 çalışmaları bu soruların en azından bir kısmına yanıt getirecektir.

Miyokard infarktüsü tedavisinde yeni bir çıkış açan trombolitik tedavide gelecekte neler olabilir? Bu soruya yanıt vermek oldukça güç olmakla birlikte yeni teknolojik gelişmelerin getirebileceği yenilikleri öngörmek mümkündür. Bu konuda şu an üzerinde çalışılan yöntemler Tablo 4'de görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 397-402, 1986.
2. 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* 2: 871-874, 1987.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 patients with suspected acute myocardial infarction (ISIS-2). *Lancet* 2: 349-360, 1988.
4. Braunwald E: Thrombolytic reperfusion of acute myocardial infarction: Resolved and unresolved issues. *J Am Coll Cardiol* 12: 85-92, 1988.
5. Fitzgerald DJ, Catella F, Roy L, Fitzgerald GA: Marked platelet activation in vivo after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 77: 142-150, 1988.
6. Simoons ML, Serruys PW, Van Den Brand M et al: Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction: A randomized trial by the Interuniversity Cardiology Institute in the Netherlands. *Lancet* 2: 578-582, 1985.
7. Simoons ML, Serruys PW, Van Den Brand M et al: Early thrombolysis in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 7: 717-728, 1986.
8. Schroder F, Neuhaus KJ, Leizorovicz A, Linderer T: Trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM): Long term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 0: 197-210, 1987.
9. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, Maynard C, Stadius M, Sheehan FH, Ritchie JL: The Western Washington Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Randomized Trial. *Circulation* 77: 345-352, 1988.
10. ISIS-2 Pilot Study Investigators: Randomized factorial trial of high-dose intravenous streptokinase, of oral aspirin, and of intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 8: 634-642, 1987.
11. AHA Medical/Scientific Statement: ACC/AHA Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 82: 664-707, 1990.
12. European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator: Randomized trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 842-847, 1985.
13. Van de Werf F, Arnold AER: Intravenous tissue type plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 297: 1374-1379, 1988.
14. Faxon DP: The risk of reperfusion strategies in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 12: 52-57, 1988.

15. Mueller HS, Rao Ak, Forman SA and the TIMI investigators: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 10: 479-490, 1987.
16. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, Von Der Lippe G, Jensen G, Hampton JR: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of early thrombolysis (ASSET). *Lancet* 2: 525-530, 1988.
17. White HD, Rivers JT, Maslowski AH et al: Effect of intravenous streptokinase as compared with that of tissue plasminogen activator on left ventricular function after first myocardial infarction. *N Engl J Med* 320: 817-821, 1989.
18. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1: 545-549, 1988.
19. Chamberlain DA: Unanswered Questions in Thrombolysis. *Am J Cardiol* 63: 34A-40A, 1989.
20. Julian DG: Increased Survival after APSAC: 30-day and 12-month mortality data from the APSAC Intervention Mortality Study. *Am J Cardiol* 64: 27A-29A, 1989.
21. Anderson JL: Reperfusion, patency and reocclusion with anistreplase (APSAC) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64: 12A-17A, 1989.
22. Bassand JP, Machecourt J, Cassagnes J, Lussion JR, Borel E, Schiele F: Limitation of myocardial infarct size and preservation of left ventricular function by early administration of APSAC in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64: 18A-23A, 1989.
23. Castaigne AD, Hervé C, Duval-Moulin AM, Gaillard M, Dubois-Randé JL, Boesch C, Wolf M, Lellouche D, Jan F, Vernant P, Huguenard P: Prehospital use of APSAC: Results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol* 64: 30A-33A, 1989.
24. Roig E, Castaner A, Simmons B, Patel R, Ford E, Cooper R: In-hospital mortality rates from acute myocardial infarction by race in U.S hospitals: Findings from the National Hospital Discharge Survey. *Circulation* 76: 280-288, 1987.
25. 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* 320: 618-627, 1989.