

Akut Miyokard İnfarktüsünde Çift Bolus t-PA Etkinliğinin Anjiyografik Olarak Değerlendirilmesi

AN ANGIOGRAPHIC ASSESMENT OF EFFECTIVINESS OF DOBLE BOLUS ADMINISTRATION OF T-PA IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Şükrü ÇELİK*, Merih BAYKAN*, Mustafa GÖKÇE*, Cihan ÖREM**,
Burhan KARAHAN**, Remzi YILMAZ**, Cevdet ERDÖL***

* Uz.Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Doç.Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, TRABZON

Özet

Akut miyokard infarktüsünde, trombolitik tedavi semptomlar başladıktan sonra ne kadar erken uygulanırsa mortalite ve morbiditedeki azalma o kadar belirgin olur. Akut miyokard infarktüsünde 90 dakikalık hızlı infüzyonla uygulanan t-PA, 3 saatlik infüzyonla uygulanan t-PA ile karşılaştırıldığında, koroner arterdeki trombüsün daha hızlı bir şekilde erimesini sağlar. Son yapılan anjiyografik çalışmalarda, t-PA'nın çift bolus uygulanması ile, uygulama süresi daha da kısaltılarak hastaların %85'inden daha fazlasında tam reperfüzyon sağlandığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı akut miyokard infarktüsünde çift bolus olarak uygulanan t-PA etkinliği ve emniyetini 90 dakika içinde uygulanan hızlı t-PA infüzyonuyla karşılaştırmaktır. Randomize edilmiş bu çalışmada akut miyokard infarktüsü tanısı alan 41 hastanın (E/K: 30/11, yaş ortalaması 54±9) 20'si ön yüklemeli 90 dakikalık infüzyonla 100 mg t-PA aldı (15 mg bolus, daha sonra 50 mg 30 dakika içerisinde, sonra 35 mg 60 dakikada) 41 hastanın 21'i ise çift bolus t-PA aldı (30 dakikalık arayla iki kez 50 mg bolus). Aynı zamanda tüm hastalar intravenöz heparin ve oral aspirin aldılar. Tüm hastalara t-PA uygulamasının 90. dakikasında koroner anjiyografi yapılarak, infarktüs sorumlu arterdeki reperfüzyon TIMI akımına bakılarak değerlendirildi. TIMI 2 ve 3 akım gösteren koroner arterler açık olarak kabul edildi. 90. dakikada yapılan koroner anjiyografide infarktüs sorumlu koroner arterdeki açıklık oranları, çift bolus t-PA uygulanan grupta %81 ve 90 dakikalık infüzyon grubunda %80 idi. Çift bolus t-PA uygulanan hastaların birinde major kanama ve üçünde geçici hipotansiyon görülürken, 90 dakikalık infüzyonla t-PA uygulanan hastaların hiç birinde bu komplikasyonlar görülmedi.

Bu sonuçlara göre çift bolus t-PA uygulamasıyla elde edilen reperfüzyon oranları 90 dakikalık infüzyonla sağlanan reperfüzyon oranlarıyla karşılaştırılabilir, fakat komplikasyon oranları çift bolus t-PA uygulanan grupta biraz daha fazlaydı.

Anahtar Kelimeler: Çift bolus t-PA, Akut miyokard infarktüsü

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:267-272

Summary

The benefit of thrombolytic therapy appears to be greatest when agents are administered as early as possible. Accelerated infusion of t-PA over a period of 90 minutes induces more rapid lysis of coronary-artery thrombi than a 3-hour infusion. With two bolus doses of t-PA, further shortening the duration of administration, complete reperfusion was achieved in more than 85 percent of the patients in recently angiographic studies.

The aim of this study was to investigate the efficacy of t-PA double-bolus dosing compared with the front loaded 90-minutes infusion regimen in patients with acute myocardial infarction. In this randomized study, 20 of the 41 patients with acute myocardial infarction received 100 mg t-PA as front-loaded 90-minute infusion (15 mg bolus, then 50 mg over a 30 minute period, then 35 mg over 60-minute period), 21 patients received double bolus (two 50 mg bolus injection 30 minutes apart). All patients also received intravenous heparin and oral aspirin during and after t-PA treatment. All patients were performed coronary angiography. The 90-minutes angiographic patency rates were %81 in double-bolus group and %80 in the 90-minutes group.

Conclusion: Double bolus t-PA administration produced reperfusion rates comparable to front-loaded infusion, but there was also slightly higher rate of complication with the double bolus method.

Key Words: Double-bolus t-PA, Acute myocardial infarction

T Klin J Cardiol 2000, 13:267-272

Geliş Tarihi: 22.05.1999

Yazılma Adresi: Dr.Şükrü ÇELİK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
61080, TRABZON

Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi günümüzde standart hale gelmiştir. Trombolitik tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (1). Trombolitik ilaçlar direkt ya da indirekt olarak plazminojenin plazmine dönüşümünü hızlandırıp, pıhtıyı eritirler (2). Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ilk olarak 1979 yılında melanom hücre kültüründen izole edilmiştir. Daha sonraki yıllarda rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmeye başlandı (3). Bu ajan pıhtı selektiftir, pıhtıdaki plazminojeni plazmine çevirerek lokal trombolizis yapar ve streptokinaza göre daha az sistemik etki oluşturur. t-PA non-antijeniktir, allerjik reaksiyona sebep olmaz. Koroner arter açıklığını sağlamada streptokinazdan daha etkili olup, etki süresi oldukça kısadır. Streptokinaza göre oldukça pahalı olması ve daha sık intrakraniyal kanamaya yol açması dezavantajlarıdır (3).

Trombolitik tedavi akut miyokard infarktüsünde semptomlar başladıktan sonra ne kadar erken uygulanırsa, mortalite ve morbiditedeki azalma o denli belirgin olur (4). 1980'li yıllarda t-PA 100 mg'lık doz 3 saatte gidecek şekilde uygulanmaya başlandı. Daha sonra 90 dakika içinde uygulanan, hızlandırılmış ön yüklemeli tedavi rejiminin erken koroner reperfüzyonu sağlamada daha etkili olduğu görüldü (5,6). Buradan hareketle teorik olarak t-PA'nın intravenöz bolus olarak uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmüştür. Hayvan deneyleri intravenöz bolus uygulamanın 90 dakikalık infüzyon kadar etkili ve emniyetli olduğunu göstermiştir (7). Daha sonra insanlar üzerinde yapılan birkaç çalışmada çift bolus t-PA uygulamasının 90. dakikada %75-95 arasında reperfüzyon sağladığı bildirilmiştir (8-10).

Yapılan bu çalışmada çift bolus t-PA uygulamasının etkinliği ve güvenirliliği, 90 dakikalık infüzyonla karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

1998 Ekim-1999 Nisan ayları arasında akut miyokard infarktüsü 30'u erkek, 11'i kadın yaş ortalamaları 54±9 olan toplam 41 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri: 30 dakikayı bulan ve nitrogliserine cevapsız prekordiyal ağrı ile bir-

likte, inferior derivasyonların ikisinde 1mm, prekordiyal derivasyonların ikisinde 2 mm'lik ST segment elevasyonu gösteren hastalar.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Aktif internal kanama
- Aort diseksiyonu şüphesi
- Intrakraniyal tümörler ve son iki hafta içinde kafa travması
- Geçirilmiş intrakraniyal kanama hikayesi, son altı ay içinde serebrovasküler olay
- Son iki hafta içerisinde major cerrahi ya da travma
- Uzamış ya da travmatik kardiyopulmoner resusitasyon
- Hemorajik retinopati
- Bilinen kanama diyatezi
- Ayrıca 6 saatten daha geç gelen hastalar ve teknik nedenlerle 90. dakikada anjiyografi yapılamayacak olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Tedavi Protokolü

Çalışmaya alınan hastalar iki ayrı tedavi grubuna randomize edildi: I.gruptaki 21 hastaya t-PA çift bolus olarak uygulandı (50 mg 2-3 dakika içinde intravenöz bolus olarak verildikten yarım saat sonra ikinci 50 mg aynı şekilde verildi). II. grupta yer alan 20 hastaya t-PA hızlandırılmış ön yüklemeli protokole göre verildi (15 mg bolus olarak verildikten sonra 50 mg yarım saatte ve sonra kalan 35 mg bir saatte intravenöz infüzyonla verildi). Her iki gruptaki tüm hastalara t-PA ile aynı anda 5000 ünite heparin bolus olarak uygulandı ve daha sonra 1000 ünite/saat olacak şekilde 24 saat infüzyonla devam edildi. Tüm hastalara 100 mg/gün aspirin başlandı.

Anjiyografik Değerlendirme

t-PA uygulamasının 90. dakikasında tüm hastalara Judkins yöntemiyle koroner anjiyografi yapıldı. Tedavi protokolünden habersiz iki araştırmacı tarafından infarktüstü sorumlu damarın açıklığı TIMI sınıflandırmasına (11) göre değerlendirildi;

TIMI 0 akım: Tıkanmanın ötesine antegrad akım yok.

TIMI 1 akım: Kontrast madde darlığın ötesine geçebilmekte, ancak koroner yatağın tamamını dolduramamaktadır.

TIMI 2 akım: Kontrast madde distal koroner yatağı tamamen doldurmakta, ancak dolun ve boşalma normal koronere göre yavaş olmaktadır.

TIMI 3 akım: Tam perfüzyon. Kontrast madenin dolup boşalması normal koronerdeki gibi olmaktadır.

Çalışmamızda TIMI 2-3 akım olan koronerler açık, buna karşın TIMI 0-1 akım gösteren koronerler kapalı olarak değerlendirilmiştir. Her iki grupta yer alan hastalar koroner damarlar açıklık-kapalılık ve komplikasyonlar yönünden karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için Student-t ve Ki kare testleri kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 41 hastanın (E/K: 30/11 yaş ortalaması 54 ± 9) 21'ine t-PA çift bolus olarak (Grup I), 20'sine ise 90 dakikalık hızlı infüzyonla (Grup II) uygulandı.

Grup I'deki hastaların 14'ü erkek 7'si kadın, yaş ortalamaları 53 ± 9 idi. Bu gruptaki 21 hastanın 16'sı anterior miyokard infarktüsü (MI), 5'i inferior miyokard infarktüsü tanısı aldı. Semptomların başlangıcı ile t-PA uygulaması arasında geçen süre 4.3 ± 1.1 saatti.

II. Grup'taki hastaların 16'sı erkek, 4'ü kadın yaş ortalamaları 55 ± 10 idi. Hastaların 11'i anterior MI, 9'u inferior MI idi. Semptomların başlangıcından t-PA uygulamasına kadar geçen süre bu grupta 4.1 ± 0.9 saatti idi. Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

I.Grupta sigara içen ve anterior MI tanısıyla takip edilen hasta sayısı II. Grup'tan fazlaydı ($p < 0.05$).

Anjiografi Sonuçları

Doksanıncı dakikadaki koroner damar açıklık oranları (TIMI 2-3 akım) I.Grupta %81, buna

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Çift Bolus (Grup I)	90 dakikalık infüzyon (Grup II)
Hasta sayısı	21	20
Erkek	14	16
Kadın	7	4
Yaş	53 ± 9	55 ± 10
Anterior MI	16	11
Inferior MI	5	9
Hipertansiyon	6	4
Diabet Mellitus	3	2
Sigara	12	8

Tablo 2. Komplikasyon oranları

	Çift Bolus	90 dakikalık infüzyon
Reinfarkt	3 (%14.2)	1 (%5)
Post-MI angina	4 (%19.4)	3 (%15)
Hipotansiyon	3 (%14.2)	0
Major kanama	1 (%4.9)	0

Tablo 3. Reperfüzyon oranları

	Çift Bolus (Grup I)	90 dakikalık infüzyon (Grup II)
TIMI 0	3 (%14.2)	2 (%10)
TIMI 1	1 (%4.9)	2 (%10)
TIMI 2	4 (%19.4)	4 (%20)
TIMI 3	13 (%61.6)	12 (%60)

karşın II. Grupta %80'di. Grup I'deki açıklık oranları biraz daha fazla görülmekle birlikte, istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Komplikasyonlar

Çift bolus t-PA uygulanan gruptaki hastaların %14.2'sinde, 90 dakikalık infüzyon grubunun

%5'inde reinfarkt görüldü. Buna göre t-PA'nın çift bolus olarak uygulandığı grupta reinfarkt biraz daha fazlaydı ($p<0.05$). Post-MI angina t-PA'nın çift bolus olarak uygulandığı gruptaki hastaların 4'ünde, 90 dakikalık infüzyonla uygulanan hastaların 3'ünde görüldü. Çift bolus uygulama yapılan 3 hastada geçici hipotansiyon görülürken, diğer gruptaki hastaların hiç birisinde görülmedi. Intracerebral kanama her iki grupta da gözlenmedi. Çift bolus uygulama yapılan hastaların birinde major kanama görülürken, diğer grupta hiçbir hastada gözlenmedi (Tablo 2).

Tartışma

Trombolitik tedaviyle sağlanacak reperfüzyon ne kadar erken ve yüksek oranda olursa mortalite ve morbidite o derece düşük olacaktır (12,13). Teorik olarak t-PA'nın daha hızlı verilerek daha erken reperfüzyon sağlanabileceği düşüncesi bolus tarzda uygulamaları ortaya çıkarmıştır. İlk olarak bu amaçla t-PA 100 mg tek bolus olarak uygulanmış, ancak sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır (14). Daha sonra t-PA çift bolus olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da çift bolus t-PA'nın etkinlik ve emniyeti 90 dakikalık infüzyonla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, 90. dakikada koroner açıklık (TIMI 2-3 akım), t-PA'nın çift bolus olarak verildiği 21 hastanın 17'sinde gerçekleşirken, aynı açıklık t-PA'nın 90 dakikalık infüzyonla verildiği 20 hastanın 16'sında sağlandı. Açıklık oranları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Purvis ve ark (10) çift bolus t-PA uyguladıkları 84 hastanın 74'ünde (%88), 90. dakikada tam reperfüzyon (TIMI 3 akım) sağlamışlardır. Yine aynı çalışmada TIMI 2,3 açıklık oranları %93 olarak bulunmuştur. Adı geçen çalışmadaki açıklık oranları bizimkinden daha yüksekti. Burada hastalara bizim çalışmamıza göre t-PA'nın daha erken olarak uygulanmış olmasının rolü olabilir (153+89 dakika).

Stanley ve ark (15) yaptıkları çalışmada çift bolus t-PA uyguladıkları 224 hastada 90. dakikadaki açıklık oranını %74.5, t-PA'yı 90 dakikalık hızlı infüzyonla uyguladıkları 237 hastada ise %81.4

olarak bulmuşlardır. Bu açıklık oranları bizim çalışmamızdaki oranlardan hafif yüksekti. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza göre t-PA semptomlar başladıktan sonra daha erken uygulanmıştır. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi TIMI 2-3 akım açıklık olarak kabul edilmiştir.

Bleich ve ark (16) çift bolus t-PA uyguladıkları 216 hastanın %58'inde, 90 dakikalık infüzyon uyguladıkları 221 hastanın %66'sında açıklık sağladılar. Aynı çalışmanın devamında araştırmacılar bu oranları sırasıyla %74.5 ve %81.4 ($p=0.08$) olarak buldular (20).

Gerek bizim çalışmamızda gerekse Stanley ve ark (15) yaptıkları çalışmada çift bolus t-PA uygulaması ile teorik olarak beklendiği gibi daha yüksek oranda açıklık sağlanamamıştır. Bunun olası açıklaması ilk olarak Sobel ve ark (17) tarafından tarif edilen plazminojen çalma kavramıdır. Buna göre bolus uygulama sonucu plazma plazminojen düzeyinde azalma olmakta, bunun sonucu olarak pıhtıdaki plazminojen plazmaya geçmekte ve pıhtı erimesi azalmaktadır.

Güvenilirlik Sonuçları

t-PA'nın bolus olarak uygulanmasının yarattığı en önemli endişe, komplikasyonların artmasıdır. Çalışmamızda t-PA'nın çift bolus olarak uygulandığı gruptaki hastalarımızda reinfarkt ve post-MI angina 90 dakikalık infüzyon grubuna göre daha sık görüldü. Yine çift bolus gruptaki hastaların birinde major kanama görülürken, diğer grupta görülmedi. Çift bolus uygulama yapılan üç hastada geçici hipotansiyon gözlenirken diğer gruptaki hastalarda böyle bir sorunla karşılaşılması.

Stanley ve ark(15) yaptıkları çalışmada çift bolus t-PA uygulanan hastaların %6.3'ünde, 90 dakikalık infüzyon uygulanan hastaların %2.7'sinde serebrovasküler olay bildirmişlerdir. Intracerebral kanama oranları sırasıyla %0.9 ve %0.4'tü.

COBALT (18) çalışmasında çift bolus ve 90 dakikalık infüzyon gruplarında inme sıklığı sırasıyla %1.9, %1.5 idi. Bizim çalışmamızda inme görülmedi. Bu muhtemelen vaka sayımızın az olmasına bağlıydı. COBALT (18) çalışmasında 7169

hasta değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 30 günlük mortalite değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 30 günlük mortalite çift bolus t-PA uygulanan grupta %7.98, 90 dakikalık infüzyon grubunda %7.53 olarak bulunmuştur. Buna göre az da olsa çift bolus uygulanan grupta mortalite yüksek bulunmuştur. Ancak bu mortalite oranları GUSTO I (19) çalışmasındaki %6.3'lük 30 günlük mortalite oranlarından daha yüksekti. Bunun nedeni COBALT (18) çalışmasında daha yüksek risk grubundaki hastaların yer almasıydı. Bu çalışmada reinfarkt ve post-MI angina oranları, çift bolus ve 90 dakikalık infüzyon gruplarında sırasıyla %3.9, 14.9 ve %4.1, 14.8 idi. Bu oranlar çalışmamızdaki oranlara yakındı.

Sonuç olarak, çift bolus t-PA gerek çalışmamızda, gerekse literatürde görüldüğü gibi koroner damar açıklığını sağlamada, 90 dakikalık infüzyonla benzer etkinliğe sahiptir ve uygulaması daha kolaydır. Ancak komplikasyonlar açısından bakıldığında, çalışmamızda ve literatürde çift bolus t-PA uygulanan hastalarda, t-PA'nın 90 dakikalık infüzyonla uygulandığı gruba göre komplikasyonlar daha sık bulunmuştur. Bu nedenle çift bolus t-PA, 90 dakikalık infüzyon kadar etkili olmasına rağmen onun kadar emniyetli görülmediğinden standart tedavi rejimi olarak önerilmesi mümkün görülmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Yusuf S, Collins R, Peto R, et al. 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.
2. Thorsen S. The mechanism of plasminogen activation and variability of the fibrin effector during tissue-type plasminogen activator-mediated fibrinolysis. *Ann NY Acad Sci* 1992; 667:52.
3. Loscalzo J, Braunwald E. Tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 1988; 319: 925-31.
4. Weaver WD. Time to trombotic treatment: Factors affecting delay and their influence on outcome. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:32.
5. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, et al. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front-loaded administration of alteplase: results of the rt-PA-AP-SAC patency study (TAPS). *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 885-91.
6. Carney RJ, Murphy GA, Brand TR, et al. Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:17-23.
7. Agnelli G. Rationale for bolus t-PA therapy to improve efficacy and safety. *Chest* 1990; 97: 161-7.
8. Gemmill JD, Hogg KJ, MacIntyre PD, et al. A pilot study of the efficacy and safety of bolus administration of alteplase in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1991; 66: 134-8.
9. Purvis JA, Trouton TG, Roberts MJD, et al. Effectiveness of double bolus alteplase in the treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:1570-74.
10. Purvis JA, McNeill AJ, Rizwan A, et al. Efficacy of 100 mg of double bolus alteplase in achieving complete perfusion in the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 6-10.
11. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: cilinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76:142-54.
12. Ross AM, and the GUSTO angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-22.
13. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, et al. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 1993; 87: 1829-39.
14. Eisenberg PR, Sherman LA, Tiefenbrum AJ, et al. Sustained fibrinolysis after administration of t-PA despite its short half-life in the circulation. *Thromb Haemost* 1987; 57: 35-40.
15. Stanley DB, Stephen RM, Ted WL, for the double study investigators. An angiographic assessment of alteplase: double-bolus and front-loaded infusion regimens in myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136:741-8.
16. Bleich SD, Adgey AAJ, Pickering E, et al. An angiographic assessment of the efficacy and safety of front loaded and bolus regimens activase: the double bolus lytic efficacy trial. *Circulation* 1995; 92: Suppl I:I-415. abstract.
17. Sobel BE, Nachowiak DA, Fry ETA, et al. Pradoxical at-

tenuation of fibrinolysis attributable to plasminogen steal and its implications for coronary thrombolysis. *Coron Artery D* 1990; 1: 111-9.

18. The COBALT Investigators . A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1124-30.
19. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
20. Bleich SD, Adgey AA, McMechan SR, Love TW. An angiographic assessment of alteplase: double-bolus and front-loaded infusion regimens in myocardial infarction. *Double Study Investigators. Double Bolus Lysis Efficacy. Am Heart J* 1998; 136:741-8.