

TROMBOLİTİKLER NEREYE GİDİYOR?



DR. SALİM SATAR

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP AD.

Fibrinolitik Sistem



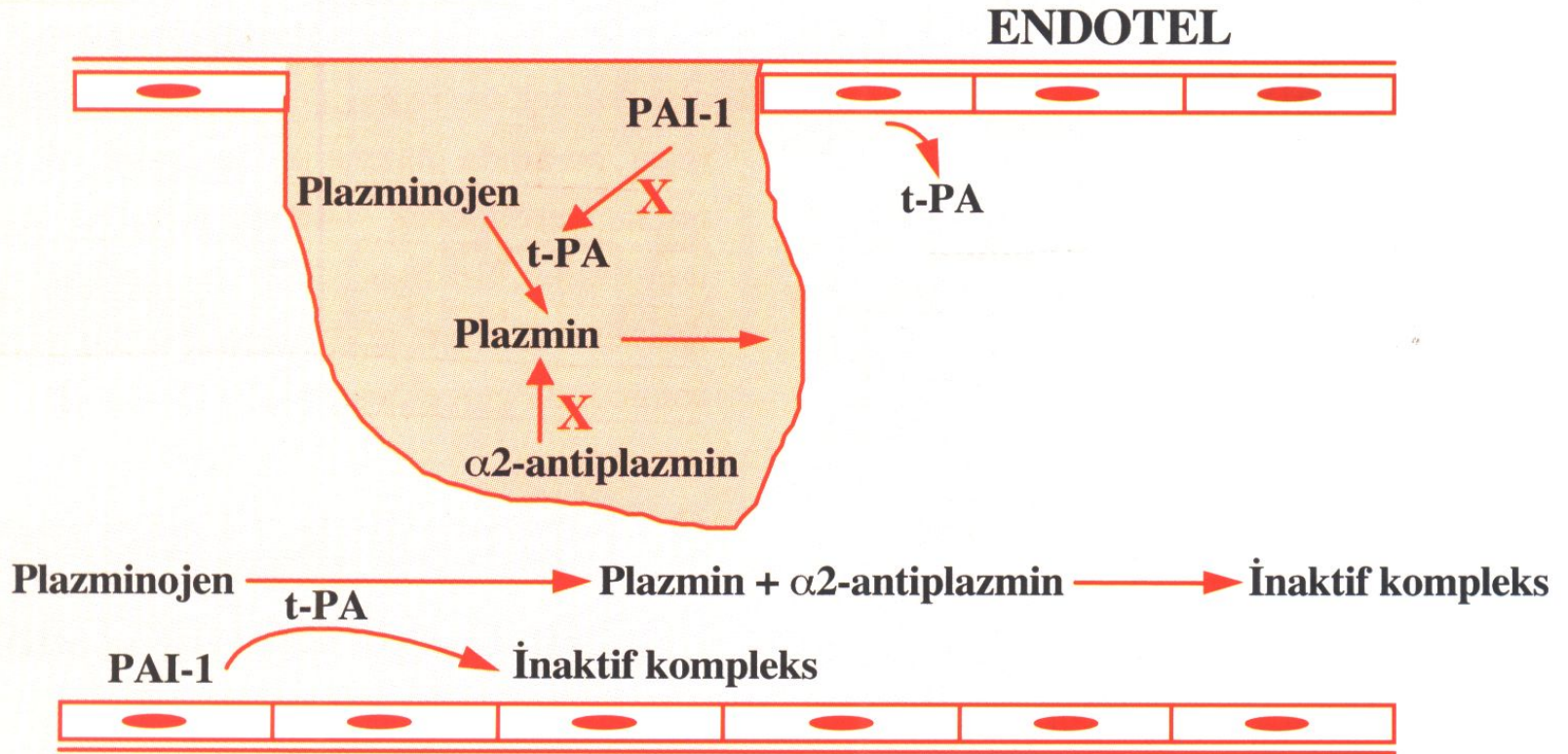
- Fibrin oluşumu inflamasyon, doku iyileşmesi ve tromboz sırasında gözlenen temel olaylardan birisidir.
- Normal doku yapı ve fonksiyonlarını tekrar sağlamak üzere, fibrinin artık ihtiyaç kalmayınca ortadan kaldırılması gerekir.

Fibrinolitik Sistem



Fibrinolitik sistem;

- Plazminojen
- Plazmine dönüştürmeye yarayan aktivatörler
 - Doku plazminojen aktivatörü, t-PA
 - Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, u-PA
- Plazminojen aktivatör inhibitörü–1, PAI -1
- 2-Antiplazmin



Trombolitik Sistem ve Endotelde Lokal Etkileşimler

Trombolitikler

- Fibrinolitik ajanlar, trombüse doğrudan veya plazminojen aktivatörü gibi dolaylı olarak etki ederler.
- Plasminojen aktif olmayan bir proteolitik enzimdir ve doğrudan fibrine bağlanarak fibrin-plasminojen kompleksini oluşturur.
- Bu kompleks plazminojeni aktive eder ve fibrin proteolizi başlar.
- En katastrofik komplikasyonu intrakraniyal kanamadır.
 - >75 yaş
 - Düşük vücut ağırlığı <70 kg.
 - Başvuru anında hipertansiyon

Trombolitikler

İdeal bir trombolitik ajan;

- Fibrine özgün olmalıdır
- Yeni oluşan fibrine etkili olmalıdır
- Fibrinolitik etkisinin başlaması hızlı olmalıdır
- Dolaşımdaki yarı ömrü yeterince uzun olmalıdır
- Antijenik olmamalıdır
- Ekonomik ve rutin kullanım için elde hazır olmalıdır.

Trombolitikler



Birinci kuşak fibrinolitik ajanlar:

- Streptokinaz
- Ürokinaz

İkinci kuşak fibrinolitik ajanlar:

- Doku plazminojen aktivatörü (alteplaz)
- Tek zincirli ürokinaz tip plazminojen aktivatörü (scuPA, proürokinaz)
- Anistreplazı (APSAC)

Üçüncü kuşak fibrinolitik ajanlar:

- Reteplaz (r-PA)
- Tenekteplaz (TNK-TPA)
- Lanoteplaz (n-PA)*
- Stafilokinaz (SAK-42D)*
- Monoteplaz*
- Pamiteplaz*
- Antikor-hedefli PA*
- Vampir yarasa PA*
- Alfimepraz*
- Mikroplazmin*

* Klinik kullanıma girmemiştir.

Birinci kuşak fibrinolitik ajanlar

- *Bu ajanlar fibrin spesifik değildir.
- *Dolaşımdaki plazminojeni plazmine çevirir.
- *Dolaşımdaki plazminojenin tükenmesi pıhtının eritilmesini engelleyici rol oynar.
- *Streptokinaz immünojenik olup ilaca direnç, ateş, hipotansiyon ve allerjik reaksiyonlara neden olabilir.

İkinci kuşak fibrinolitik ajanlar

- *İkinci kuşak ajanlar fibrin selektif olup sistemik bir fibrinolitik durum oluşturmazlar.
- *Yine de dolaşımdaki fibrinojen ve plazminojen düzeylerinde hafif- orta derecede azalmaya neden olabilirler.
- *İkinci kuşak fibrinolitik ajanların en önemli sınırlılıkları:
 - prokoagülan etkiler,
 - %15-40 oranındaki hastada reperfüzyonun sağlanamaması,
 - hastaların ancak yarısında TIMI 3 akıma ulaşılabilmesi,
 - anjiyografik reoklüzyon (ilk haftada %10-12 haftada %25),
 - reperfüzyon için gerekli sürenin 45 dakikadan uzun olması
 - yüksek intrakraniyal kanama oranıdır.

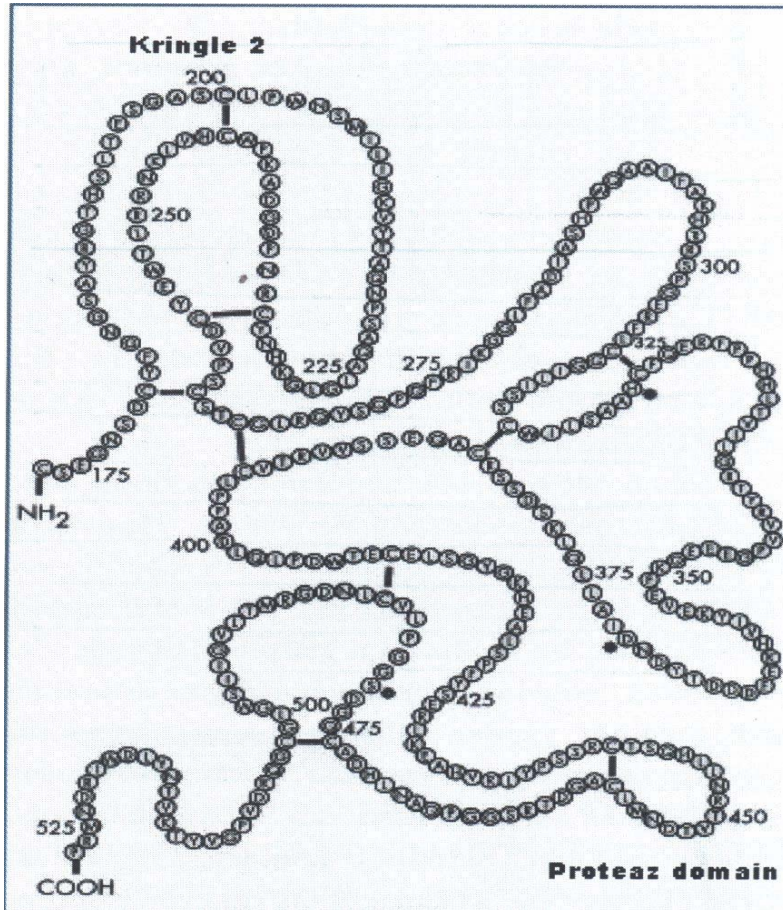
Üçüncü kuşak fibrinolitik ajanlar

- *Doku plazminojen aktivatörü molekülünün yapısında oluşturulan çeşitli modifikasyonlar sonucu farklı mutantların geliştirilmesi ile elde edilmiştir.
- *Fibrin için daha spesifiktirler.
- *Yani pıhtıya bağlı plazminojeni daha seçici olarak aktive ederler
- *Dolayısıyla sistemik plazminojen aktivasyonunu engellerler.
- *Yarılanma ömürleri uzundur.
- *Tek veya çift bolus şeklinde kullanılabilirler.

Trombolitik Ajanların Özellikleri

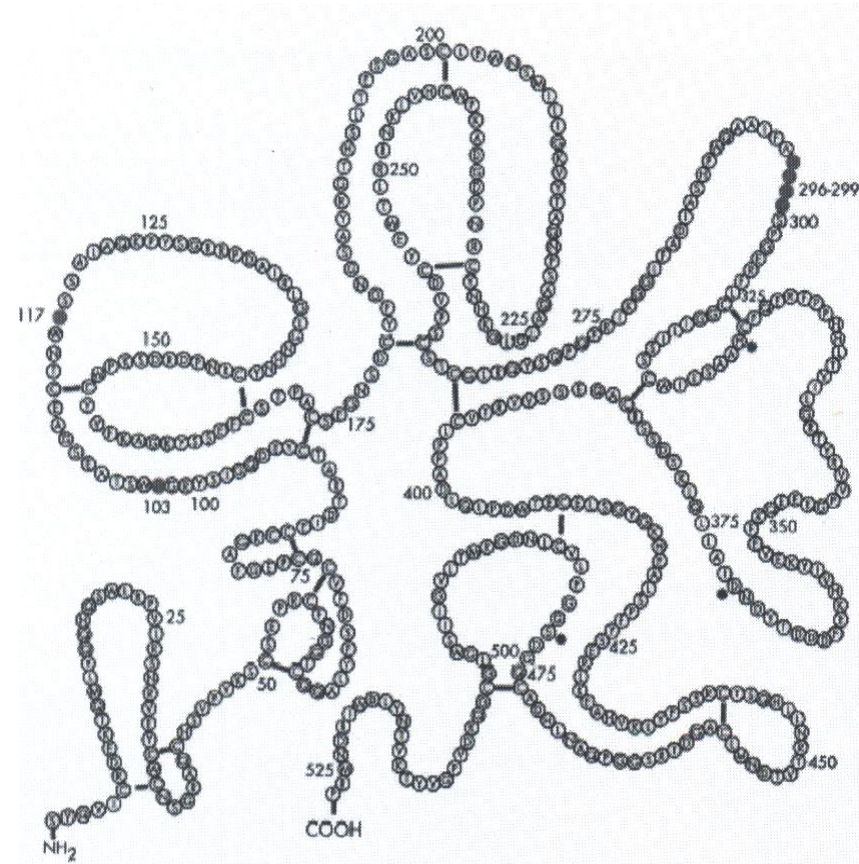
Ajan	Plazma Yarı Ömrü (dk)	Antijenik Özellik	Fibrin Afinitesi
Streptokinaz	16/90	Var	Düşük
Ürokinaz	14	Yok	Düşük
Alteplaz	4-8	Yok	Yüksek
APSAC	40-90	Yok	Çok Yüksek
Pro-Ürokinaz	7	Yok	Yüksek
TNK-rt-TPA	15	Yok	Çok Yüksek
Reteplaz	14	Yok	Orta
Monteplaz	23	Yok	Yüksek
Lanoteplaz	23-37	Yok	Orta
Pamiteplaz	30-47	Yok	Yüksek
Stafilokinaz	6	Var	En Yüksek

Reteplaz



- *Reteplaz (r-PA) doku plazminojen aktivatörünün fibrin-bağımlı plazminojeni daha seçici olarak aktive eden bir mutantıdır.
- *Doku plazminojen aktivatörünün parmak, epidermal büyüme faktörü, kringle 1 bölgesi ve karbonhidrat yan zincirinin delesyonu ile elde edilmiştir.
- *Reteplaz 355 aminoasit içerir ve 39kDa ağırlığında.
- *Molekülün parmak kısmının olmayışı fibrine bağlanma afinitesini azaltmaktadır.
- *Plazma yarılanma ömrü 14-18 dakikadır.
- *İnfüzyon yerine boluslar şeklinde kullanım.
- *Reoklüzyonların görülmesi nedeniyle çift bolus.
- *Kiloya göre doz ayarlamasına gerek yok.
- *Üçüncü kuşak fibrinolitikler içinde ilk kabul gören ajan.
- *1996 yılında AMI'nde kullanımı FDA onayı almıştır.

Tenekteplaz



*Tenekteplaz (TNK-tPA) doku plazminojen aktivatörünün kringle 1 ve proteaz bölgelerindeki 3 dizi aminoasit değişiklikleri ile oluşturulan bir mutantıdır.

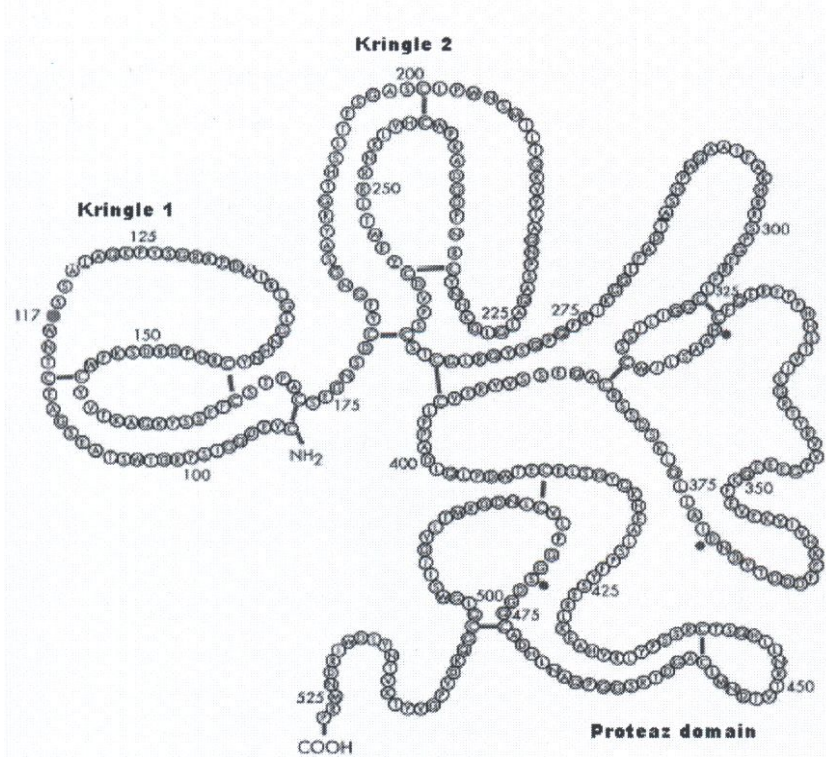
*PAI-1'e karşı 80 kat daha dirençlidir

*Alteplaza göre fibrine 10 kat daha spesifiktir.

*Daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir.

*Tek bolus şeklinde uygulanabilmektedir.

Lanoteplaz



- *Doku plazminojen aktivatörünün tek-bolus uygulanmasına imkân veren ve fibrin spesifitesini arttıran bir mutantıdır.
- *Farkı parmak ve epidermal büyüme faktörü kısımlarını içermemesi ve kringle 1 bölgesindeki Asp Glu mutasyonu sonucu glikozilasyon bölgesinin delesyonudur.
- *Plazma yarılanma ömrü 30-45 dakikadır.
- *Tek bolus şeklinde uygulama.
- *Alteplaz ile karşılaştırıldığında serum PAI-1 aktivitesini daha az arttırır ve 9 kat daha potenttir.
- *İntrakraniyal kanama sıklığı yüksek

Stafilokinaz

- *Stafilokokkus aureus'tan elde edilmekte.
- *1950'li yıllarda denenmiş bir ajandır.
- *Yüksek oranda fibrin seçicidir.
- *Fibrinojen veya beta-2 antiplazmin düzeylerinde azalmaya neden olmaz.
- *Plazminojene bağlanır ve stafilokinaz-plazminojen kompleksi formunda olduğu sürece inaktiftir, fibrin ile karşılaşması durumunda aktive olur.
- *Ortamda fibrin olmaması durumunda ise beta-2 antiplazmin tarafından inaktive edilir.

Trombolitiklerin Kullanım Alanları

****Fibrinolitik ilaçlar gerek arter gerekse ven pıhtılarında kullanılabilmektedir.**

- *akut miyokard infarktüsünde,

- *venöz tromboembolizmde,

 - derin ven trombozu

 - pulmoner tromboembolizm

- *periferik arter tıkanmalarında,

- *akut iskemik inmede,

- *kalıcı intravenöz kateterlerde pıhtıların eritilmesinde

- *kalp kapak protezlerinde oluşan pıhtıların eritilmesinde

****Her endikasyonda trombolitik tedavinin yeri aynı düzeyde kanıtlanmış değildir.**

****Keza, bu ajanların hepsi her endikasyonda ruhsatlanmış değildir.**

Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Herhangi bir dönemde geçirilmiş hemorajik inme
- Son bir yıl içinde geçirilmiş inme
- Bilinen intrakraniyal neoplazm
- Aktif internal kanama
- Aort diseksiyonu ve perikardit şüphesi

Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları

Kısmi Kontrendikasyonlar

- Ciddi yüksek kan basıncı ($>180/100$ mmHg)
- Ciddi, kontrol edilmeyen hipertansiyon öyküsü
- Son bir yıldan daha uzun süre önce geçirilmiş inme öyküsü
- Halen devam eden antikoagülan kullanımı (INR $>2-3$)
- Bilinen kanama diyatezi öyküsü
- Son iki hafta içinde geçirilmiş travma
- Uzamış KPR (>10 dk.)
- Son bir ay içerisinde geçirilmiş büyük cerrahi
- Yakın dönemde geçirilmiş iç kanama (2-4 hafta)
- Kompresyon yapılamayan venöz girişimler (Subklaviyan veya internal juguler girişim)
- Gebelik
- Aktif peptik ülser
- Daha önce streptokinaz alanlar tekrar streptokinaz alamaz
- Kanama riskini arttıran ilaç kullanım öyküsü

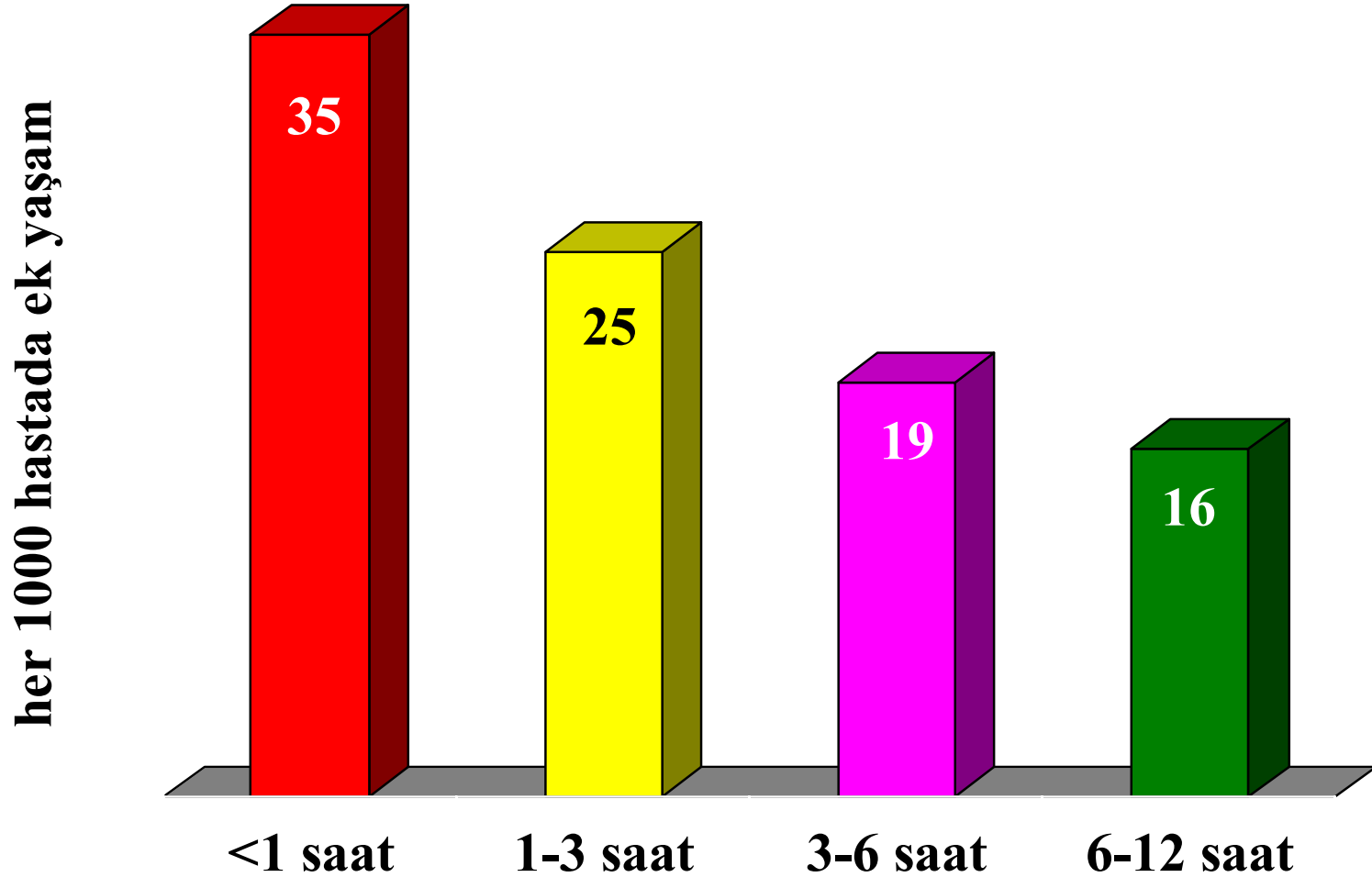
AMI ve Trombolitik Tedavi

- 1933'de streptokinazın keşfi,
- 1947'de t-PA molekülünün izolasyonu
- 1950'de trombolitik ajanların AMİ'de kullanımı
- 1979'de Peter Rentrop'un streptokinaz sonrası pıhtı eridiğini göstermesi,
- 1980'de De Wood'un AMİ'da koroner arterlerde tam oklüzyonu göstermesi,
- 1980 ikinci yarısından sonra artan çalışmalar.

AMİ ve Trombolitik Tedavi

- Rutin tedavi yaklaşımı
- Tedavi ne kadar erken uygulanırsa rekanalizasyon ihtimali o denli yüksek
- Fibrinolitik tedavi sonrası normal (TIMI 3) kan akımı sağlanması ile hasta prognozu arasında pozitif bir korelasyon vardır
- Aksi yönde birkaç çalışma olmakla birlikte metaanaliz sonuçları AMİ'de hiçbir trombolitik ajanın diğerinden üstün olmadığını düşündürmektedir.
- ASIL ÖNEMLİ OLAN "DOOR TO NEEDLE" SÜRESİ VE SÜREYİ KISALTACAK TEDAVİ REJİMLERİNİN UYGULANMASIDIR!!!

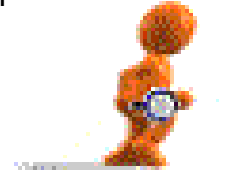
Erken reperfüzyon ne kazandırıyor?



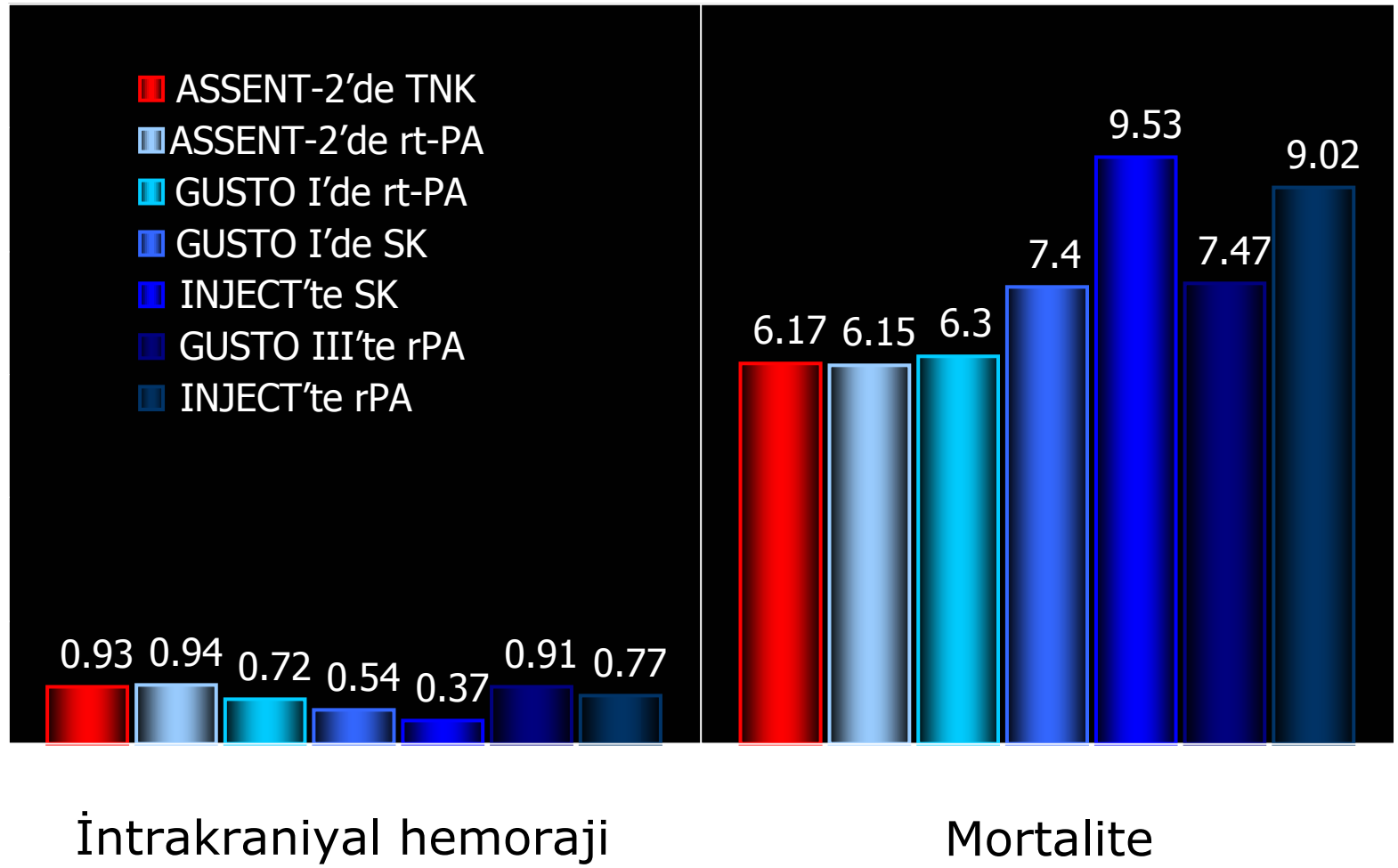
AMI'da uygulanan Fibrinolitik Tedavilerin Karşılaştırılması

	Streptokinaz	Alteplaz	Reteplaz	Tenekteplaz
Bolus Uygulama	Yok	Yok	Var	Var
Antijenik Özellik	Var	Yok	Yok	Yok
Allerjik Reaksiyon	Var	Yok	Yok	Yok
Sistemik Fibrinojen Tük.	Ciddi	Hafif	Orta	Az
90. dk.'da arter açıklığı, %	50	75	75	75
TIMI III akım, %	32	54	60	63
Maliyet, dolar	613	2974	2750	2833/50mg

Çalışma	30 Günlük Mortalite (%)	Hastane içi Reinfarktüs (%)	İntrakraniyal Kanama (%)
GUSTO I (1990-1993)			
Streptokinaz	7.4	3.7	0.5
Alteplaz	6.3	4.0	0.7
<i>P değeri</i>	0.001	AD	0.03
GUSTO III (1995-1997)			
Alteplaz	7.2	4.2	0.9
Reteplaz	7.5	4.2	0.9
<i>P değeri</i>	AD	AD	AD
In TIME II (1997-1999)			
Alteplaz	6.6	4.5	0.6
Lanoteplaz	6.8	3.9	1.1
<i>P değeri</i>	AD	AD	0.004
ASSENT 2 (1997-1998)			
Alteplaz	6.2	3.8	0.9
Tenekteplaz	6.2	4.1	0.9
<i>P değeri</i>	AD	AD	AD
GUSTO V (1999-2001)			
Reteplaz	5.9	3.5	0.6
Abx+↓Reteplaz	5.6	2.3	0.6
<i>P değeri</i>	AD	0.001	AD
ASSENT 3 (2000-2001)			
Tenekteplaz+UFH	6.0	4.2	0.9
Tenekteplaz+DMAH	5.4	2.7	0.9
Abx+↓Tenekteplaz	6.6	2.2	0.9
<i>P değeri</i>	AD	0.009	AD



Mevcut trombolitik ajanlarla intrakraniyal hemoraji ve mortalite



DVT ve Trombolitik Tedavi

- DVT' da kullanım henüz tartışmalı.
- Trombolitik tedavi uygulananlarda kronik venöz yetmezlik ile ilgili sorunların daha az sıklıkta izlendiğine dair deliller var.
- Uzun vadede morbiditeden kaçınmak uğruna erken dönemde kanamaya bağlı morbidite ve mortalite riskini arttıran bu ilaçlar genellikle tercih edilmemektedir.
- Bu ilaçların yalnızca ekstremitte dolaşımını gangrenleşmeye yol açabilecek kadar bozan derin ven trombozlarında kullanılması mantıklı bir yaklaşım olabilir.

Pulmoner Emboli ve Trombolitik Tedavi

*Klinik denemeler ve konsensus raporlarının sonucu trombolitik tedavi için tek major endikasyon konusunda görüş birliğine varmışlardır: " Dirençli Sistemik Hipotansiyon"

*Pulmoner embolide diğer trombolitik endikasyonları:

- Konjestif kalp yetmezliği
- Pulmoner hipertansiyon
- Daha önce pulmoner emboli öyküsü
- Hipoksi
- Tek akciğerli hasta

Pulmoner Emboli ve Trombolitik Tedavi

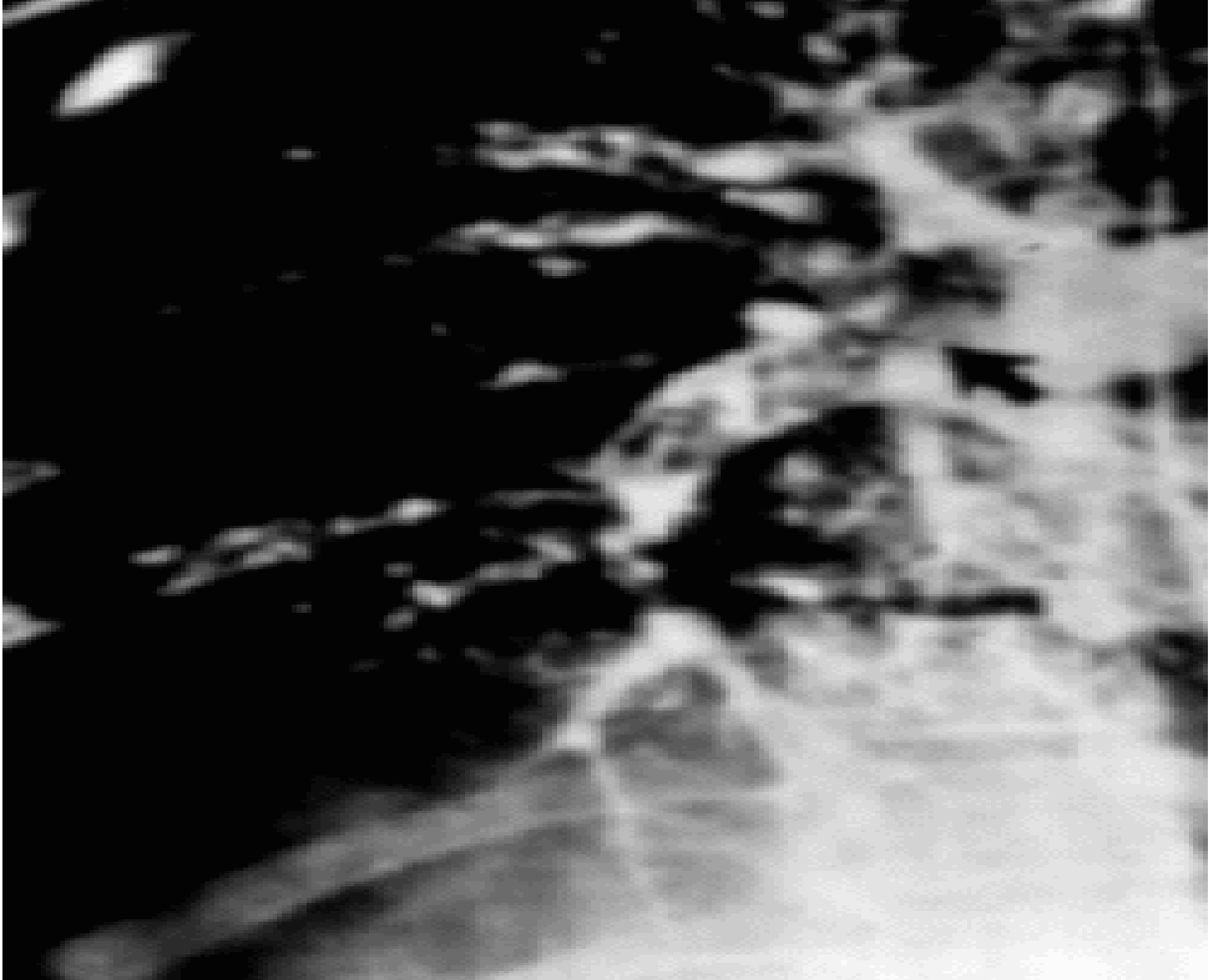
1999 Yılında Arcasoy Ve Kreit'in Trombolitiklerle Heparini Karşılaştıran Tüm Çalışmaları İrdeleyen Meta- Analiz Çalışmasının Sonuçları:

- Trombolitik tedavi ile pıhtının rezolüsyonu tek başına heparin tedavisine göre çok daha hızlı olmaktadır. Her iki tedavi yönteminde de 5-7 gün içinde sintigrafi ile pulmoner perfüzyonda benzer düzeyde iyileşme sağlanmaktadır.
- Trombolitik tedavi, şok tablosu içindeki massif emboli olgularında mortaliteyi azaltmaktadır.
- Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda trombolitik tedavinin mortalite ve emboli rekürrens riskini azalttığı tam olarak kanıtlanamamıştır.
- Trombolitik tedavinin küçük periferik embolilerin rezolüsyonunu arttırarak, egzersizde alınan hemodinamik yanıtı iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak uzun dönemde pulmoner hipertansiyon riskini azaltıp azaltmayacağı henüz bilinmemektedir.

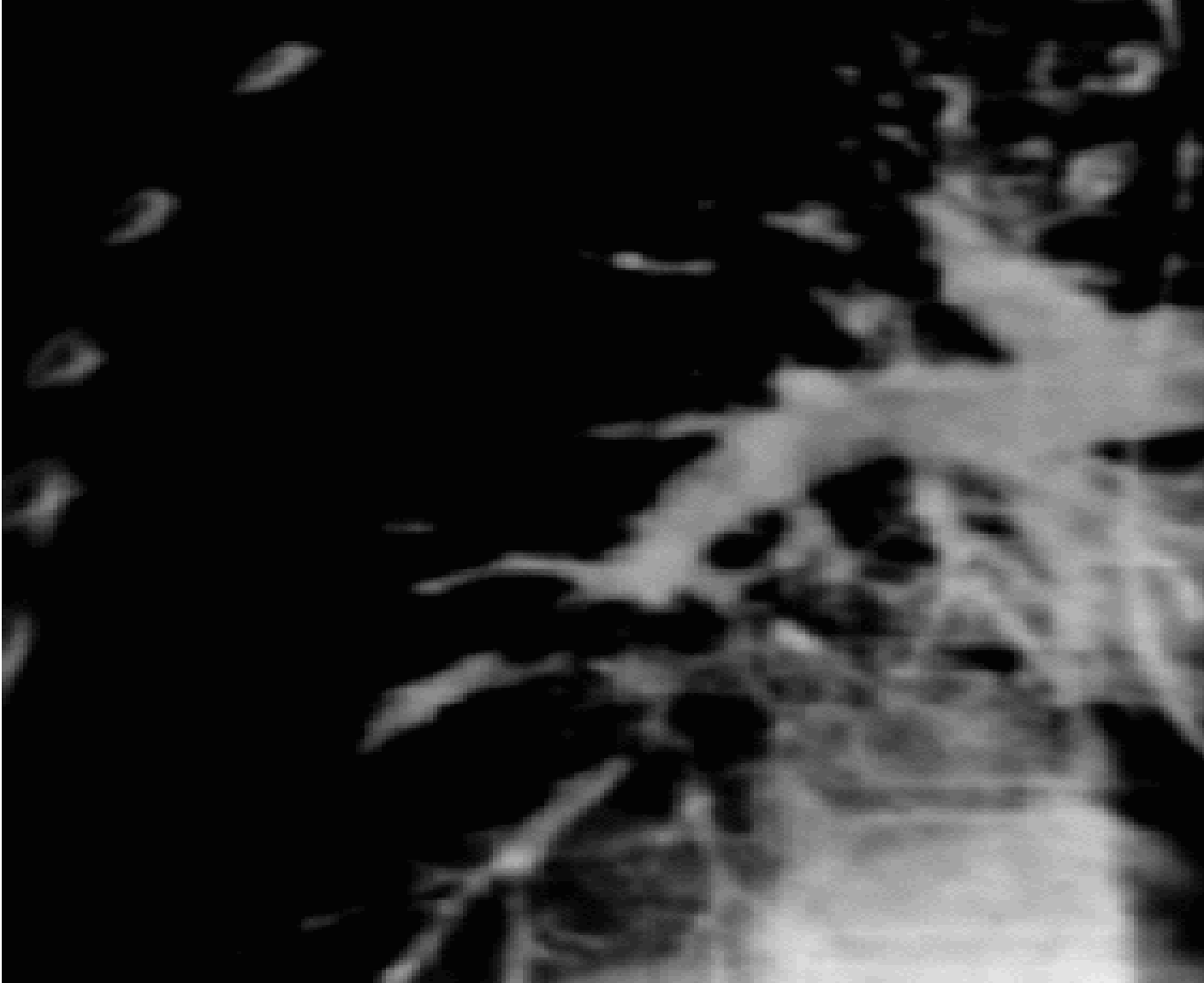
Pulmoner Embolide Fibrinolitik İlaçların Güvenilirliğini Karşılaştıran Randomize Çalışmalar

Yazar (Yıl)	Hasta Sayısı	Tedavi	Mortalite n(%)	Rekürren PE n(%)	Major Hemoraji n (%)
USET Faz 2 (1974)	59	Urokinaz (12 st)	4 (7)	1 (1)	8 (14)
	54	Urokinaz (24 st)	5 (9)	4 (7)	10 (19)
	54	Streptokinaz (24 st)	5 (9)	2 (4)	6 (11)
Goldhaber et al. (1988)	23	Urokinaz (24 st)	2 (8.7)	1 (4)	11 (48)
	22	t-PA (2 st)	2 (8.7)	0	4 (18)
Meyer et al. (1992)	29	Urokinaz (12 st)	1 (3.4)	2 (6.9)	8 (28)
		t-PA (2 st)	3 (8.8)	2 (5.9)	7 (21)
Goldhaber et al. (1992)	46	Urokinaz (2 st)	1 (2)	3 (6.5)	6 (13)
	44	t-PA (2 st)	2 (4.5)	0	9 (20)
Meneveau et al. (1997)	25	Streptokinaz (12 st)	1 (4)	2 (8)	3 (12)
	25	t-PA (2 st)	1 (4)	0	4 (16)
Meneveau et al. (1998)	43	Streptokinaz (2 st)	0	1 (2.3)	3 (7.0)
	23	t-PA (2 st)	0	2 (8.7)	5 (21.7)
Tebbe et al. (1999)	23	Reteplaz bolus	1 (4)	0	4 (17.4)
	13	(rt-PA 2 st)	2 (15)	1 (1.7)	1 (7.7)

Pulmoner Emboli ve Trombolitik Tedavi



Pulmoner Emboli ve Trombolitik Tedavi



Periferik Arter Tıkanıklıkları ve Trombolitik Tedavi

- Kural olarak cerrahi düşünölen her hastada trombolitik tedavi gözden geçirilmeli
- Endikasyonlar bireyselleştirilebilir.
- Yüksek cerrahi riski olanlarda ve yara yeri enfeksiyonu olanlarda düşünölebilir.
- Aşırı ağrısı olanlarda, ileri derece duyu motor kaybı olanlarda ve myoglobinürisi olanlarda infüzyon şeklinde tromboliz uygulanabilir.
- Streptokinaz, ürokinaz, alteplaz seçilebilecek ajanlardır.
- Tıkanıklık kılavuz teli ile geçildikten sonra trombolitik verilebilir (Mc Namara).
- İnfüzyon şeklinde tıkanıklık geçildikten sonra kateterle sürekli verilebilir.
- Aralıklı sprey farmakomekanik trombolizis yöntemi ayrıca kullanılabilir.

Akut İskemik İnme ve Trombolitik Tedavi

- 1958'de Susman ve Finch ilk kez IV plazminojen kullandı.
 - Intraserebral kanama dikkat çekici.
 - Erken dönemde kullanılmalı
 - Yararlı olabilir.
- 1970 lerde daha çok IV streptokinaz daha sonra IV ürokinaz denendi.
- 1963 yılında IV streptokinaz ile ilk randomize kontrollü çalışma yayınlandı. (Meyer)
 - İlk 72 saat içinde başvuranlarda denendi.
 - 73 hasta çalışmaya dahil edildi.
 - 37'si streptokinaz, 36'sı heparin tedavisi aldı.
 - Fark yok.
 - Streptokinaz grubunda kanama 3.5 kat daha fazla
- Sonraki çalışmalar semptom tabanlı ve anjiyografi tabanlı olmak üzere 2 gruptur.
- En çok kullanılan ajanlar rt-PA, streptokinaz ve ürokinazdır.
- 1996 yılında rt-PA FDA onayı aldı (0-3 saatte, sınıf 1 uygulama)

Akut İskemik İnme ve Trombolitik Tedavi

- **NINDS-** The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Rt-PA Stroke Study Group -1995;
 - 624 hasta,
 - ilk 3 saatte rt-PA veya plasebo
 - ilk 3 ayda % 30 sekelsiz yada ok az seke
 - Ölümcül intrakranial hemoraji % 3 (plasebo% 0,3)
- **ECASS I-** European Cooperative Acute Stroke Study-1995
 - 620 hasta
 - ilk 6 saat içinde rt-Pa fark yok
- **ECASS II-** European Cooperative Acute Stroke Study-1998
 - 800 hasta
 - ilk 6 saat içinde t-PA fark yok
 - rt-PA grubunda mortalite daha az
- **ATLANTIS A-** Alteplase Thrombolysis for Acute Non-Interventional Therapy in Ischemic Stroke -1999
 - 613 hasta
 - Hedef popülasyonda iyileşme yok
 - Semptomatik kanama oranı yüksek

Akut İskemik İnme ve Trombolitik Tedavi

- **ATLANTIS B-** Alteplase Thrombolysis for Acute Non-Interventional Therapy in Ischemic Stroke -2002
 - 61 hasta
 - 0-3 saat arasında rt-PA verilenlerde NIHSS: ≤ 1 oranı daha yüksek
- **Wardlaw et al.- 2000,**
 - 4342 hastanın meta-analizi
 - Trombolitik tedavi anlamlı derecede yarar sağlar
- **Cochrane Stroke Review Group- 2000**
 - 5216 hastanın meta-analizi
 - Mortalite farkı yok, semptomatik ve fatal kanama daha fazla, yaşayanlarda sekel daha az

SONUÇ???

- Fibrine spesifik olmayan plazminojen aktivatörleri plazmadaki serbest plaminojenide aynı oranda aktive ederler.
- Plazminojen aktive olunca fibrine oldukça yüksek afinite gösterdiği halde sensitivitesi düşük olduğundan ve kanda açıkta arjinin bağı olan tüm proteinleri yıktığından bir taraftan fibrini yıkarken bir taraftan da albümin, faktör 5,8, 9, 10 ve alfa 2 antiplazmin gibi maddeleri de yıkar.
- Bu nedenle sistemik koagülasyon oluşur ve kanamaya eğilim artar.
- Ancak bu ajanlar sistemik vizkositede azalmaya yol açan bu etkileri nedeniyle aynı zamanda avantajlıdır ve mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkileri daha fazladır.
- Fibrin spesifik olan trombolitikler trombosit agregasyonunu azaltırlar.
- Fibrin spesifik olmayan trombolitikler ise trombuslardan zengin trombüslerde daha etkindirler.

Trombolitik Tedavide Halen Cevap Bekleyen Sorular

- Çalışma verileri yeterli mi?
- Kimler tedavi edilebilir?
- Uygulama ilkeleri?
- Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi?
- Tedavinin güvenliği?
- Kanama komplikasyonu?
- Tedavi penceresi?
- Kılavuz inceleme?

SORULAR??????



SABRINIZA TEŞEKKÜR EDERİM