

# Çalışmalar Kılavuzluğunda Üçüncü Kuşak Trombolitik Ajanlar

Dr. Ayşe Saatçi YAŞAR, Dr. Asuman BİÇER, Dr. Hasan TURHAN, Dr. Hatice ŞAŞMAZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

## Özet

Üçüncü kuşak trombolitik ajanların geliştirilmesindeki amaç, yarılanma ömrünün uzatılması, enzimatik etkinliğin, plazma proteaz inhibitörlerine karşı rezistansın ve fibrine bağlanma selektivitesinin artırılmasıdır. Reteplaz, tenekteplaz, lanoteplaz, monteplaz, pamiteplaz ve stafilokinaz üçüncü kuşak trombolitik ajanlardandır. Bu ajanların ortak bir özelliği plazma yarılanma ömürlerinin uzun olmasıdır. Bu, onların tek veya tekrarlayan bolus enjeksiyonları şeklinde kullanımına imkan verir. Akut miyokard infarktüsü hastalarda üçüncü kuşak trombolitik ajanlar ile ikinci kuşak ajanlara göre daha yüksek anjiyografik açıklık oranlarının elde edildiği bildirilmiştir. Mortalite oranları ise benzerdir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 564-570)

**Anahtar kelimeler:** Koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, trombolitik ajanlar

## Summary

### Third Generation Thrombolytic Agents in the Guidance of Trials

Third generation thrombolytic agents were developed to have prolonged half-lives, improved enzymatic efficiency, resistance to plasma protease inhibitors and fibrin binding selectivity. Reteplase, tenecteplase, lanoteplase, monteplase, pamiteplase and staphylokinase are third generation thrombolytic agents. A common feature of these agents is their prolonged half-life in plasma, this makes them suitable for single or repeated bolus injections. Compared with the second generation agents, third generation thrombolytic agents result in a greater angiographic patency rate in patients with acute myocardial infarction. However, mortality rates have been similar. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 564-570)

**Key words:** Coronary artery disease, myocardial infarction, thrombolytic agents

Günümüzde mevcut olan trombolitik ajanların ortak etki mekanizmaları, inaktif plazminojenin aktif bir fibrinolitik enzim olan plazmine dönüştürülmesidir <sup>(1)</sup>. Plazminin substrat spesifitesi zayıftır ve sadece fibrini değil, fibrinojen gibi argini 1-1 izi bağı içeren herhangi bir proteini parçalayabilir. Plazminin hem fibrini, hem de fibrinojeni eritmesi sistemik fibrin (ojen)olizis durumu (veya sistemik litik durum) yaratabilir ve bu da ciddi sistemik kanamalara sebep olabilir. Plazmini, meydana gelen trombüsün fibrin yüzeyinde oluşturan trombolitik ajanların ("fib-

rin spesifik ajanlar") geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Fibrin ile birleşen plazmin, alfa2-antiplazmin'in hızlı inhibisyonundan korunur ve böylece pıhtıdaki fibrini etkili bir şekilde parçalar <sup>(2)</sup>. Bundan dolayı biyokimyasal strateji fibrine bağlanan trombolitik ajanlar geliştirmek ve böylece sadece fibrine bağlı plazminojenden fibrine bağlı plazmin oluşturmaktır.

Birinci kuşak trombolitik ajanlar olan streptokinaz ve ürokinaz, trombolizde etkili olmalarına

rağmen fibrin spesifik değildir. Dolayısıyla, dolaşımdaki plazminojeni de plazmine çevirirler. Dahası, streptokinaz immünojeniktir ve bu da ateş, allerjik reaksiyonlar ve ilaç rezistansına sebep olabilir. Bu problemleri ortadan kaldırmak için anistreplaz (izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi, APSAC) geliştirilmiştir. Fakat klinik çalışmalarda streptokinaz'a göre daha fazla fibrin bağlama ve fibrinolitik etki özelliği gösterilememiştir.

İkinci kuşak ajanlar olan doku plazminojen aktivatörü (t-PA veya alteplaz) ve scu-PA (veya proürokinaz) fibrin selektiftir. Dolaşımdaki fibrinogen ve plazminojenin azalmasına neden olan sistemik trombolitik durumu engellemek için geliştirilmişlerdir. Bu ajanlar da, akut miyokard infarktüsü tedavisinde gerekli olan yüksek dozlarda, dolaşımdaki fibrinogen ve plazminojen seviyelerinde hafif-orta derecede azalmaya sebep olurlar. Bundan başka, intrakraniyal kanama riski t-PA'da streptokinaz'a göre daha fazladır (t-PA - %0.7, streptokinaz-%0.5) (3). İkinci kuşak trombolitik ajanlar ile ilgili bu sınırlılıklar daha iyi ajanlar geliştirme çabalarına neden olmuştur.

## ÜÇÜNCÜ KUŞAK TROMBOLİTİK AJANLAR

Bu gruptaki ajanlar arasında rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörünün (rt-PA) çeşitli mutantları (reteplaz, tenekteplaz, lanoteplaz, monteplaz, pamiteplaz), hayvan plazminojen aktivatörleri (vampir yarasa plazminojen aktivatörü) ve bakteriyel (stafilokokus aureus) kö-

kenli stafilokinaz yer alır. Bu ajanlar yarılanma ömrünün uzatılması, enzimatik etkinliğin, plazma proteaz inhibitörlerine karşı rezistansın ve fibrine bağlanma selektivitesinin artırılması amaçlanarak dizayn edilmişlerdir (Tablo 1).

### Retepfaz (r-PA)

Alteplaz'ın glikozillenmemiş delesyon mutant formudur. Finger, epidermal büyüme faktörü ve kringle 1 domainleri kaldırılmıştır, sadece kringle 2 ve proteaz domainleri vardır (4,5). Bu yapısal değişiklikler, fibrin bağlama özelliğinin beş kat azalmasına ve yarılanma ömrünün uzamasına (14-18 dakika) neden olur (6,7). Alteplaz ve reteplaz plazminojen aktivatör inhibitörleri tarafından benzer derecede inhibe olurlar. Alteplaz ile karşılaştırıldığında reteplaz'ın endotel hücrelerine ve monositlere bağlanma afinitesi azdır. Bu, kanda dolaşan seviyelerinin artmasına neden olur (8).

Geniş klinik çalışmalar yapılan ilk mutant t-PA molekülü r-PA'dır. r-PA dozu iki pilot çalışmada değerlendirilmiştir. RAPID-1 çalışmasında r-PA için üç doz stratejisi incelenmiş ve bunlar standart FDA onaylı t-PA dozu (100 mg/3 saat) ile karşılaştırılmıştır. En iyi sonuçlar 30 dakika ara ile bölünmüş iki bolus doz (10+10 milyon ünite) r-PA ile sağlanmıştır. Bu dozda 90. dakikada TIMI-3 akımı r-PA ile %63, t-PA ile %49 oranında bulunmuştur (p<0.05). (9) RAPID-2 çalışmasında standart hızlandırılmış t-PA (100 mg/90 dakika) ile RAPID-1'deki en iyi r-PA rejimi (10+10 milyon ünite 30 dakika ara ile) karşılaştırılmıştır. Doksanıncı ve altmışıncı daki-

Tablo 1. Üçüncü kuşak trombolitik ajanların özellikleri

	Retepfaz	Tenekteplaz	Lanoteplaz	Monteplaz	Pamiteplaz	Stafilokinaz
Moleküler ağırlık, D	39.000	70.000	53.500	68.000	-	16.500
Yarılanma ömrü, dk	14-18	11-20	23-37	23	30-47	6
Fibrin spesifisite	+	+++	+	++	++	++++
PAİ ile inhibisyonu	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır

D=Dalton, dk= dakika, PAİ=Plazminojen aktivatör inhibitör

kalardaki TIMI-3 akım oranları r-PA grubunda, t-PA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (90. dakika: sırayla, %59.9 ve %45.2,  $p=0.01$ ; 60.dakika: sırayla, %51.2 ve %37.4,  $p=0.006$ ). Buna ek olarak r-PA grubunda daha az ek akut koroner girişime ihtiyaç duyulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 35 günlük mortalite r-PA grubunda daha düşük bulunmuştur (r-PA - %4.1, t-PA - %8.4;  $p=0.11$ )<sup>(10)</sup>.

INJECT çalışmasında r-PA ve streptokinaz'ın yaşamda kalma üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. 6010 akut miyokard infarktüsülü hasta r-PA (30 dakika ara ile 10+10-milyon ünite bolus) veya streptokinaz (1.5 milyon ünite/60 dakika) gruplarına randomize edilmişlerdir. Tüm hastalar en az 24 saat heparin tedavisi almışlardır. Otuzbeş günlük mortalite r-PA grubunda %9.02, streptokinaz grubunda %9.53; altı aylık mortalite r-PA grubunda %11, streptokinaz grubunda %12 olarak bulunmuş olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanında kanama olayları ve tekrarlayan miyokard infarktüsü de her iki grupta benzer olarak gözlenmiştir<sup>(11)</sup>.

GUSTO-3 çalışmasında ise r-PA ve t-PA'nın etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. 15.059 miyokard infarktüsülü hasta r-PA (30 dakika ara ile 10+10-milyon ünite bolus) veya t-PA (100 mg/90 dakika) gruplarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada da 30 günlük mortalite oranları benzer bulunmuştur (r-PA - %7.47, t-PA - %7.24;  $P>0.05$ ). Hemorajik inme ve kanama komplikasyonları da iki grupta birbirine benzer olarak bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada r-PA, hızlandırılmış t-PA ile karşılaştırıldığında, kullanım kolaylığı olmasına karşın, akut miyokard infarktüsü tedavisinde yaşamda kalma üzerine ek bir yarar gösterememiştir.<sup>(12)</sup>

GUSTO 3'de r-PA ve t-PA eşitliği için gerekli formal kriterler gerçekleşme de birçok klinisyen iki ajanı terapötik olarak benzer kabul et-

mekte ve r-PA'nın çift bolus şeklinde uygulama metodunu t-PA'ya göre bir avantaj olarak görmektedir.

### Tenekteplaz (TNK-Tpa)

Fibrin selektivitesi yüksek olan bir t-PA mutantıdır. Kringle 1 ve proteaz domainlerinde spesifik aminoasit değişiklikleri yapılmıştır. Bu değişiklikler yarı ömrü uzatmış (15 - 19 dakikaya), fibrin spesifitesini, plazminojen aktivatör inhibitörüne karşı rezistansı, arteriyel trombus üzerine olan litik etkiyi artırmıştır<sup>(13)</sup>.

Faz II anjiyografik doz ayarlaması çalışmaları olan TIMI 10A ve TIMI 10B'de TNK-tPA'nın etkili olan optimum dozu belirlenmiştir. TIMI 10A'da hastalar 5 mg'dan 50 mg'a doğru artan dozlarda tek bolus olarak verilen TNK-tPA ile tedavi edilmişlerdir. TNK-tPA'nın plazma klirensi  $151 \pm 55$  ml/dk, yarılanma ömrü  $17 \pm 7$  dk olarak hesaplanmıştır. TNK-tPA uygulanmasından 1 saat sonra sistemik fibrinojen ve plazminojen seviyeleri %3 ve %13 azalmıştır. Doksanıncı dakikada TIMI-3 akımları 30-50 mg doz gruplarında diğer dozlara göre daha yüksek bulunmuştur (30 mg ile %59, 50 mg ile %64).<sup>(14)</sup> TIMI 10B'de ise standart doz hızlandırılmış t-PA ile 30 ve 50 mg bolus TNK-tPA karşılaştırılmıştır. 50 mg TNK-tPA ile intrakraniyal kanama oranının fazla olması nedeni ile bu doz çalışmanın erken dönemlerinde bırakılmış ve 40 mg doz ile değiştirilerek heparin dozu azaltılmıştır. 40 mg TNK-tPA ve t-PA 90. dakikada benzer TIMI grade 3 akımları sağlarken (her iki grupta da %63) 30 mg doz ile elde edilen oranlar önemli derecede daha düşük bulunmuştur<sup>(15)</sup>.

ASSENT-1 çalışması ve TIMI 10B paralel çalışmalarıdır. ASSENT-1 farklı dozlardaki TNK-tPA güvenilirliğini araştırmıştır. Bu çalışmada ilk olarak 30-40-50 mg'lık TNK-tPA dozları test edilmiştir. Ancak paralel çalışma TIMI 10B'de 50 mg'ın kanamayı artırdığının gösterilmesi nedeni ile 50 mg'lık doz devam edilmeye-

rek 40 mg ile değiştirilmiştir. İntrakraniyal kanama tüm hastaların %0.77'sinde, 30 mg dozda %0.94'ünde, 40 mg dozda %0.62'sinde oluşmuştur.<sup>(16)</sup> Bu oranlar diğer çalışmalarda t-PA ile elde edilen oranlara benzerdir. TIMI 10B ve ASSENT-1 verileri kombine olarak değerlendirildiğinde birlikte verilen standart heparin dozunun azaltılmasının düşük intrakraniyal kanama riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

TIMI 10B ve ASSENT-1 çalışmalarının sonuçlarına göre kiloya göre ayarlanmış 0.50-0.55 mg/kg tek doz TNK-tPA, 90 dakikalık infüzyon t-PA ile etkinlik ve güvenilirlik açısından benzerdir.

ASSENT-2 çalışmasında TNK-tPA'nın mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. İlk 6 saatte başvuran akut miyokard infarktüs hastalarda hızlandırılmış t-PA, TNK-tPA (0.53 mg/kg) ile karşılaştırılmıştır. Otuz günlük mortalite oranları her iki grupta yaklaşık olarak benzer bulunmuştur (TNK-tPA - %6.18, t-PA - %6.15; p(0.05). İntrakraniyal kanama oranları da her iki grupta benzer olarak bulunmuştur (TNK-tPA - %0.93, t-PA - %0.94; p(0.05). TNK-tPA ile kraniyal dışı kanama komplikasyonlarına daha az rastlanmıştır (TNK-tPA - %26.43, t-PA - %28.95; p=0.15) ve kan trasfüzyonuna daha az ihtiyaç duyulmuştur (TNK-tPA - %4.3, t-PA - %5.5; p=0.0002)<sup>(17)</sup>.

ASSENT-3 çalışmasında TNK-tPA'nın enoxaparin, abciximab veya heparin ile kombinasyon tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Sonuçta 30 günlük mortalite, hastane içi reinfarktüs, hastane içi refrakter iskemi, hastane içi intrakraniyal kanama ve hastane içi majör kanama komplikasyonları enoxaparin ve abciximab gruplarında heparin grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur<sup>(18)</sup>. Uygulama kolaylığı açısından da düşünüldüğünde TNK-tPA ve enoxaparin kombinasyonu çekici bir alternatif reperfüzyon rejimi olarak görünmektedir, ancak bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Lanoteplaz (n-PA)

T-PA'nın delesyon mutantıdır. Nokta mutasyonu mannoz reseptörü tarafından klirensini engeller ve yarılanma ömrünü uzatır. Hayvanlarda wild-tip t-PA ile karşılaştırıldığında damar açıklığı 10 kat artmış olarak bulunmuştur<sup>(19)</sup>. İnsanlarda yarılanma ömrü 37 dakikadır<sup>(20)</sup> ve bolus enjeksiyona uygundur.

TIME-1 çalışmasında akut miyokard infarktüsü 602 hasta hızlandırılmış t-PA veya kiloya göre ayarlanmış bolus 15.000, 30.000, 60.000 veya 120.000 U/kg n-PA gruplarına randomize edilmişlerdir. Altmışıncı dakikada n-PA ile (120.000 U/kg dozunda) %47, t-PA ile %37 TIMI-3 akım oranları elde edilmiştir. Otuz günlük mortalite n-PA grubunda %3.1, t-PA grubunda %0.5 olarak bulunmuştur. Majör kanama n-PA ile tedavi edilenlerde %1.5, t-PA grubunda ise %0.6 oranında görülmüştür. Bu farkların hiç birisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. En yüksek n-PA dozu, t-PA ile gözlenen ile benzer fibrinojen tüketimi göstermiştir<sup>(21)</sup>.

TIME-2 çalışmasında 15.078 hasta hızlandırılmış t-PA (100 mg/90 dakika) veya bolus n-PA (120.000 U/kg) gruplarına ayrılmışlardır. Otuz günlük mortalite oranları iki grupta birbirine benzer olarak bulunmuştur. (n-PA - %6.7, t-PA - %6.6; p(0.05). İnme oranları önemli farklılık göstermese de (n-PA - %1.9, t-PA - %1.5, p=0.13) intrakraniyal kanama oranları n-PA grubunda önemli derecede daha yüksek bulunmuştur (n-PA - %1.1, t-PA - %0.6; p=0.004). Majör kanama komplikasyonları her iki grupta benzer oranda görülmüştür. Hafif kanama komplikasyonları n-PA grubunda daha fazla izlenmiştir (n-PA - %19.7, t-PA - %14.8; p<0.0001). Altı aylık mortalite her iki grupta benzer bulunmuştur. Bundan dolayı eşitlik çalışması olarak dizayn edilen bu çalışmada n-PA'nın mortalite açısından t-PA kadar etkili olduğu fakat daha fazla kanama ile ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>(22)</sup>.

## Monteplaz

t-PA mutantıdır. Yarılanma ömrü 23 dakikadır ve bolus olarak uygulanabilir. (23) Miyokard infarktüsülü hastalarda yapılan bir çalışmada 0.22 mg/kg monteplaz ile 60. dakikada rekanalizasyon oranı TIMI-2 akım kriterlerine göre %78, TIMI-3 akım kriterlerine göre %69 olarak bulunmuştur (23).

Miyokard infarktüsülü hastalarda Japonya'da yapılan çift kör randomize bir çalışmada monteplaz nativ t-PA'ya (tisokinaz) göre daha yüksek oranlarda koroner rekanalizasyon sağlamıştır. (24) Hastalar intravenöz tek bolus monteplaz (0.22 mg/kg) veya 14.4 milyon ünite/60 dakika tisokinaz (28.8 mg) gruplarına randomize edilmişlerdir. Rekanalizasyon zamanı monteplaz grubunda daha kısa bulunmuştur. Fatal kanama komplikasyonları gözlenmemiştir. Tisokinazın spesifik aktivitesi alteplaza göre daha düşüktür. Japon hastalarda trombolizi sağlamada yeterli olsa da bu çalışmada kullanılan tisokinaz dozu Avrupa'da ve Amerika'da tavsiye edilen alteplaz dozundan daha düşüktür.

Monteplaz ile ilgili büyük bir mortalite çalışması yoktur.

## Pamiteplaz

Modifiye t-PA'dır. İnsanlarda yapılan farmakokinetik bir çalışmada tek doz 0.5-4 mg pamiteplaz uygulanmasından sonra yarılanma ömrü 30-47 dakika olarak bulunmuştur (25).

Yapılan bir doz çalışmasında 157 miyokard infarktüsülü hasta 0.05mg/kg, 0.1mg/kg, 0.2mg/kg veya 0.3 mg/kg pamiteplaz ile tedavi edilmişlerdir. En yüksek iki dozdaki hastaların yarısından fazlasında TIMI-3 akım oranları elde edilmiştir. 0.2 mg/kg doz grubunda hastaların %7'sinde, 0.3 mg/kg grubunda ise hastaların %17'sinde olumsuz etkiler görülmüştür (26).

Pamiteplaz ile yapılan başka bir çalışmada bolus pamiteplaz (0.1 mg/kg) ile t-PA infüzyonu (tisokinaz, 14.4 milyon ünite) karşılaştırılmıştır.

TIMI-3 akım oranları 30. dakikada pamiteplaz ile %25, tisokinaz ile %16, 60. dakikada pamiteplaz ile %50, tisokinaz ile %48 olarak bulunmuştur (27). Bu çalışmadaki tisokinaz dozu Avrupa ve Amerika'da uygulanan dozdan daha düşük olduğu için bu iki ilacın sonuçlarını değerlendirmek zordur. Pamiteplaz'ın mortalite üzerine etkisini ve güvenilirliğini araştıran geniş bir çalışma yoktur.

## Stafilokinaz

Stafilokok aureus'un belirli suşları tarafından üretilen bir plazminojen aktivatörüdür. Streptokinaz gibi stafilokinaz da plazminojen ile 1:1 stoichiometric kompleks oluşturur. Streptokinaz-plazminojen kompleksinden farklı olarak, stafilokinaz-plazminojen kompleksi enzimatik olarak inaktiftir. Potent plazminojen aktivatörü haline gelmesi için stafilokinaz-plazmin haline dönüştürülmesi gerekir. Plazmada plazminojen-stafilokinaz'ın plazmin-stafilokinaz kompleksine dönüşümü önemli bir oranda gerçekleşmez çünkü alfa2-antiplazmin tarafından engellenir. Fibrin varlığında plazmin(ojen)-stafilokinaz kompleksinin oluşumu kolaylaşır ve plazmin-stafilokinaz'ın pıhtı yüzeyinde alfa2-antiplazmin tarafından inhibisyonu gecikir. Stafilokinaz'ın fibrin spesifitesi, fibrin ve alfa2-antiplazmin'in bu regülatör özelliklerine bağlıdır.

Bakteriyel bir plazminojen aktivatörü olan stafilokinaz antijenik bir trombolitik ajandır, anti-kor üretimini indükler.

STAR çalışması akut miyokard infarktüsünde koroner arter açıklığını sağlamada rekombinant stafilokinaz ile alteplaz'ın karşılaştırıldığı randomize bir çalışmadır. Miyokard infarktüsülü 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Rekombinant stafilokinaz infüzyonu, ilk %10'u bolus olacak şekilde 30 dakikada verilmiştir. Doksanıncı dakikada TIMI-3 akım oranları 10 mg stafilokinaz ile %50, 20 mg stafilokinaz ile %74, alteplaz ile %62 olarak bulunmuştur. Stafilokinaz ile tedavi edilen hastalarda 90. dakikada rezidüel fibrinojen seviyeleri başlangıcın

%118'i iken, alteplaz ile tedavi edilenlerde %68'i idi (28).

Stafilokinaz'ın alteplaz ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 90. dakikada TIMI-3 akım oranları 30 dakika ara ile 15 mg çift bolus olarak verilen stafilokinaz ile %68, alteplaz ile %57 olarak bulunmuştur. Oranlardaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (29).

## SONUÇ

Farmakolojik ve klinik çalışmalar trombolitik ajanların etkinliğini, tolerabilitesini ve uygunluğunu artırma üzerine odaklanmıştır. Yeni trombolitik ajanların ortak bir özelliği plazma yarılanma ömürlerinin uzun olmasıdır. Bu onların tek veya tekrarlayan bolus enjeksiyonları şeklinde kullanımına imkan verir (Tablo 2).

Akselere alteplaz infüzyonu ile karşılaştırıldığı zaman reteplaz, tenekteplaz ve rekombinant stafilokinaz'ın bolus uygulaması 90. dakikada daha yüksek TIMI-3 açıklık oranları sağlamıştır. Bu, monteplaz ve pamiteplaz bolus dozları tiso-kinaz ile karşılaştırıldığında da geçerlidir. Tiso-kinaz, tavsiye edilen alteplaz dozunun yaklaşık 1/4'üne tekabül eden bir dozda kullanılan rekombinant t-PA preparasyonudur. Tenekteplaz ve rekombinant stafilokinaz'ın fibrin selektivite-leri alteplaz veya tiso-kinaza göre önemli derecede daha yüksektir, bu plazma fibrinojen ve plazminojen seviyelerini korur. Tenekteplaz,

**Tablo 2. Trombolitik ajanların tavsiye edilen kullanım dozları**

Trombolitik ajan	Tavsiye edilen doz
Reteplaz	10+10 milyon ünite bolus 30 dakika ara ile
Tenekteplaz	0.5 mg/kg bolus
Lanoteplaz	120.000 ünite/kg bolus
Monteplaz	0.22 mg/kg bolus
Pamiteplaz	0.1 mg/kg bolus
Stafilokinaz	20-30 mg/30 dakika

plazminojen-aktivatör inhibitör-1 ile inakti-vasyona reteplaz'dan daha fazla rezistans gösterir.

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda 30 günlük mortalite oranları reteplaz, tenekteplaz veya lanoteplaz ile akselere alteplaz infüzyonundan daha farklı bulunmamıştır.

Tek bolus doz stafilokinaz'ın koroner perfüzyon üzerine önemli yararları olması ve sirkülasyondaki fibrinojen ve plazminojenin korunması ümit vericidir, fakat bu ilaç ile yapılan büyük çalışma yoktur. Antijenitesi çekinilen bir özelliğidir, fakat daha az immünolojik varyantları araştırılmaktadır.

Sonuç olarak ideal bir trombolitik ajan; uygulanan hastaların %100'ünde TIMI-3 akım sağlamalı, trombolitik etkinlik hızlı başlamalı, intravenöz bolus şeklinde uygulanabilir olmalı, olabildiğince yüksek düzeyde fibrin selektivitesine ve düşük kanama komplikasyonu ve reoklüzyon oranına sahip olmalıdır. Bu özelliklere sahip ideal bir trombolitik ajan geliştirmek amacıyla üçüncü kuşak ajanlar geliştirilmesine karşılık, yapılan klinik çalışmalar bunların da ideal bir trombolitik ajanda olması gereken tüm özellikleri taşımadığını ortaya koymuştur. Bu sonuç ideal özelliklere sahip yeni trombolitik ajanların geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bell WR Jr: Evaluation of thrombolytic agents. *Drugs* 1997; 54: 11-6
2. Collen D, Lijnen HR: Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78: 3114-24
3. The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82
4. Kohnert U, Rudolph R, Verheijen JH, et al: Biochemical properties of the kringle 2 and protease domains are maintained in the refolded t-PA deletion variant BM 06.022. *Prot Engineer* 1992; 5: 93-100
5. Stürzebecher J, Neumann U, Kohnert U, et al: Mapping of the catalytic site of CHO-t-PA and the t-PA variant BM 06.022 by synthetic inhibitors and substrates. *Prot Sc* 1992; 1: 1007-13

6. Martin U, von Möllendorff E, Akpan W, et al: Dose-ranging study of the novel recombinant plasminogen activator BM 06.022 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 429-36
7. Müller M, Havrer W, Ellbrück D, et al: for the GRECO Study Group. Pharmacokinetics and effects on the hemostatic system of bolus application of a novel recombinant plasminogen activator in AMI patients. *Fibrinolysis* 1992; 6: 26
8. Hajjar KA: The endothelial cell tissue plasminogen activator receptor. Specific interaction with plasminogen. *J Biol Chem* 1991; 266: 21962-70
9. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al and the RAPID investigators: More rapid, complete, stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2725-32
10. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al, for the RAPID II Investigators: Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 891-8
11. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomized, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346: 329-36
12. The Global Use of Strategies to Open occluded coronary arteries (GUSTO III) Investigators: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1118-23
13. Refino CJ, Paoni NF, Keyt BA, et al: A variant of t-PA T103N, KHRR296 AAAA that, by bolus, has increased potency and decreased systemic activation of plasminogen. *Thromb Haemost* 1993; 70: 313-9
14. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM et al and the TIMI 10A Investigators: TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose ranging trial. *Circulation* 1997;95:351-6
15. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al, for the TIMI 10B Investigators: TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 1998; 98: 2805-14
16. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, et al: Safety assessment of single bolus administration of TNK-t PA in acute myocardial infarction: the ASSSENT-I trial. *Am Heart J* 1999; 137: 786-91
17. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT II) Investigators: Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT II double blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22
18. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT III) Investigators: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT III randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13
19. Lau D, Kuzma G, Wei C-M, et al: A modified human tissue plasminogen activator with extended half-life in vivo. *Bio/Tech* 1987; 55: 953-8
20. Liao WC, Beierle FA, Stouffer BC, et al: Single bolus regimen of lanoteplase (nPA) in acute myocardial infarction: pharmacokinetic evaluation from InTIME-I study. *Circulation* 1997; 96: 1260-1
21. den Heijer P, Vermeer F, Ambrosioni E, et al, on behalf of the InTIME investigators: Elevation of a weight-adjusted single-bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction. A double blind, randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase. *Circulation* 1998; 98: 2117-25
22. Antman Em, Wilcox RG, Giugliano RP, et al, for the InTIME Investigators: Long-term comparison of lanoteplase and alteplase in ST elevation myocardial infarction: 6 month follow-up in InTIME II trial. *Circulation* 1999; 100: 498 (Abstract)
23. Kawai C, Hosada S, Kimata S, et al: Coronary thrombolysis in acute myocardial infarction of E6010 (Novel modified t-PA): a multicenter, double-blind, dose finding study. *Jpn Pharmacol Ther*. 1994; 22: 3925-50
24. Kawai C, Yui Y, Hosada S, et al, on behalf of of the E6010 Study Group. A prospective, randomized, double-blind multicenter trial of single bolus injection of the novel modified t-PA E6010 in the treatment of acute myocardial infarction: comparison with native t-PA. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1447-53
25. Hashimoto K, Oikawa K, Miyamoto I, et al: Phase I study of a novel modified t-PA. *Jpn J Med Pharm Sci* 1996; 36: 623-46
26. Haze K, Kawai C, Hosoda S, et al: Efficacy and safety of intracoronary administration of YM866 (modified tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Pharmacol Ther* 1996; 24: 2468-90
27. Yui Y, Haze K, Kawai C, et al: Randomized, double-blind multicenter trial of YM866 (modified t-PA) by intravenous bolus injection in patients with acute myocardial infarction in comparison with tisokinase (native t-PA). *J New Remedies Clin* 1996; 45: 2175-221
28. Vanderschueren S, Barrios L, Kersinchai P, et al, for the STAR Group: A randomized trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery patency in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2044-9
29. Vanderschueren S, Dens J, Kersinchai P, et al: A pilot randomized coronary patency trial of double-bolus recombinant staphylokinase versus front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 213-9