

# Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör İnhibisyonunun Erken İnvazif Girişim Uygulanmayan Yüksek Riskli ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda Erken ve Geç Dönem Prognoz Üzerine Etkisi

Uz. Dr. Ertan ÖKMEN, Dr. Hüseyin TUNAR, Uz. Dr. İzzet ERDİNLER, Uz. Dr. Hülya KAŞIKÇIOĞLU, Dr. Arda ŞANLI, Dr. Zeynep TARTAN, Uz. Dr. Recep ÖZTÜRK, Doç. Dr. Neşe ÇAM  
Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

## ÖZET

ST elevasyonsuz akut koroner sendrom ile başvuran yüksek riske sahip, ancak invaziv girişim yöntemleri ile erken revaskülarizasyon uygulanmayan hastalarda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü tirofibanın hastane içi, birinci ay ve uzun dönem majör kardiyak olaylar üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. ST elevasyonsuz akut koroner sendrom kliniği ile başvuran ve aspirin, heparin, beta bloker ya da kalsiyum kanal blokeri, IV nitrat tedavisi uygulanan 29 erkek, 13 kadın toplam 42 hasta (yaş aralığı 34-77, ort.  $55\pm14$ ) standart tedavi (heparin) grubunu oluştururken, bu tedavilere ilave olarak tirofiban uygulanan 33 erkek, 8 kadın toplam 41 hasta (yaş aralığı 43-78, ort.  $57\pm12$ ) tirofiban grubunu oluşturdu. Tirofiban grubunda hastane içi toplam majör kardiyak olaylar (%27'ya karşılık %54, p: 0.01), tekrarlayan dirençli angina (%27'ya karşılık %50, p: 0.04) ve akut miyokard infarktüsü gelişimi (%2.4'e karşılık %19, p: 0.03) heparin grubundan anlamlı derecede daha az sıklıkta gelişirken; ölüm sıklığı ve acil revaskülarizasyon ihtiyacı iki grup arasında farklı değildi. İlk 30 günlük takip süresi içinde her iki grup arasında kararsız angina pectoris gelişimi ile hastaneye yatırılma, akut miyokard infarktüsü, revaskülarizasyon, ölüm, kalp yetersizliği ve inne oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Benzer şekilde tirofiban grubunun ortalama  $11.8\pm2.4$  ay, kontrol grubunun ortalama  $9.5\pm2.7$  aylık uzun dönem takiplerinde akut miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris nedeni ile hastaneye yatırılma, revaskülarizasyon, ölüm ve inne oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, sadece kalp yetersizliği gelişimi sınırda bir anlamlılıkla (p: 0.048) heparin grubunda daha sık olarak saptandı.

**Sonuç:** ST elevasyonsuz, yüksek riskli ve erken invaziv girişim uygulanmayan akut koroner sendromlarda, heparin ile beraber uygulanan tirofiban, tek başına heparin uygulaması ile karşılaştırıldığında hastane içi majör kardiyak olayların gelişimini azaltmakta, ancak birinci ay ve uzun dönemdeki majör kardiyak olaylar üzerine heparinden farklı bir etki oluşturmamaktadır. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 22-29*

**Anahtar kelimeler:** Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonu, tirofiban, heparin, akut koroner sendrom

Ahndığı tarih: 20 Ağustos, revizyon 13 Kasım 2001  
Yazışma adresi: Dr. Ertan Ökmen, Değer Bilir S. Ergün Apt. 20/1 Yeniköy, İstanbul Tlf: (0532) 425 52 55 Faks: (0216) 330 74 73 E-posta: ertanokmen@Hotmail.com

Akut koroner sendromların tedavisinde özellikle son çeyrek yüzyılda büyük aşamalar kaydedilmiştir. ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsünde (AMİ) 1980' llerde trombolitik ajanların, 1990' lı yıllarda ise perkütan girişimsel yöntemlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile mortalite önemli derecede azalmıştır. ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromların tedavisinde ise en önemli gelişme standart tedavinin (aspirin, heparin, beta-bloker, kalsiyum kanal blokeri, nitrat) yanısıra koroner kan akımının tamamen durmasını önlemeye yönelik, güçlü antitrombotik etkiye sahip ilaçların ön plana çıkmasıdır. Bunların içinde aktive olmuş trombositlerin yüzeyindeki glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörlerini inhibe eden ajanların akut koroner sendrom ve perkütan girişimlerde iskemik komplikasyonları önlemede oldukça etkin olduğu gösterilmiştir (1,2). Randomize, büyük hasta sayılarını içeren çalışmalarda GP IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin kararsız angina pectoris ve Q dalgasız miyokard infarktüsünde erken dönemde mortalite ve morbiditeyi anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (3-6). Farklı ajanların kullanıldığı, hastaların risk düzeylerinin farklı olduğu ve bazılarında erken invaziv girişim uygulanan, bazılarında ise konservatif strateji seçilen bu çalışmalarda erken dönemdeki yararların 30. gün ve uzun dönem takiplerde devam etmediğine dair bulgular elde edilmiştir. Buna karşılık hasta sayıları daha az olmakla beraber 30. gün ve 6. ayda majör kardiyak olaylarda anlamlı azalma saptanan çalışmalar da mevcuttur (7). Devam eden angina ile beraber EKG'de ST depresyonu, kreatin kinaz-MB (KK-MB) ve kardiyak troponin T yükselmesi ile başvuran yüksek riskli hastalarda, erken invaziv girişim uygulanmadan, medikal tedavi ile konservatif yaklaşımda hastane içi erken

dönemde, birinci ay ve uzun dönem takipte GP IIb/IIIa inhibitörlerinin prognoz üzerine etkileri halen açıklığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda kararsız angina pektoris ve Q dalgasız miyokard infarktüsünde trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün spesifik inhibitörü olan tirofibanın yüksek riskli olan, ancak erken invaziv girişim uygulanmayan hastalarda erken ve geç dönem major kardiyak olaylar ve prognoz üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## MATERYEL ve METOD

### Çalışma dizaynı

Çalışma prospektif, açık etiket ilaçlarla ve kontrollü olarak uygulandı. Yüksek ilaç giderleri olan ve herhangi bir mali destek alınmadan yapılan bu çalışmada, çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olan hastalar sosyal güvencelerine göre açık etiket tirofiban tedavisi ya da heparin tedavisine randomize edildiler ve bu nedenle çalışma körleme olarak uygulanamadı. Ancak majör kardiyak olaylar laboratuvar, EKG ve klinik olarak objektif bulgulara dayanılarak tanımlandığından bu durumun çalışmanın gücünü azaltmayacağı düşünüldü.

### Hasta seçimi

Uluslararası kardiyoloji derneklerinin akut koroner sendromların tedavisi ile ilgili hazırladıkları rehberlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak nedeni ölüm riski yüksek hasta grubu olarak tanımlanan (<sup>8,9</sup>) devam eden uzamış tipik istirahat anginası (>20 dakika), troponin T yükselmesi ve EKG'de ardışik iki ekstremite veya prekordiyal derivasyonda 1 mm ST depresyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Akciğer ödemi kliniği ile başvuran, sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında ya da sürekli 180 mmHg'nin üzerinde olan, hemodinamiyi bozan ciddi aritmileri, bilinen hemodinamik açıdan anlamlı kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiopati ve konjenital kalp hastalığı, sürekli ST elevasyonu, yeni gelişen sol dal bloğu, antikoagülasyona kontrendikasyon veya artmış kanama riski ve tirofiban uygulanmasına engel önemli medikal problemleri olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu kriterlere uygun 62 erkek, 21 kadın toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Standart antiagregan (aspirin), antikoagülan (fraksiyone olmayan heparin), beta bloker ya da kalsiyum kanal blokeri ve IV nitrat tedavisi uygulanan 29 erkek (%69), 13 kadın (%31) toplam 42 hasta (yaş aralığı 34-77, ort. 55±14) kontrol grubunu oluştururken, bu tedavilere ilave olarak tirofiban başlanan 33 erkek (%81), 8 kadın (%19) toplam 41 hasta (yaş aralığı 43-78, ort. 57±12) çalışma grubunu oluşturdu.

### Tedavi düzeneği

Çalışmaya alınan tüm hastalara tolere edebildikleri optimal dozlarda aspirin (100-300 mg/gün), fraksiyone olmayan heparin (5000 Ü bolus ardından aPTT değerleri normalin 2-2.5 katı olacak şekilde perfüzyon), İV nitrat, beta-bloker veya kalsiyum kanal blokeri başlandı. Tirofiban grubuna ise yukarıda bahsedilen standart tedaviye ilave olarak 30 dk. süre ile 0.4 µgr/kg/dk bolus ardından

0.1µgr/kg/dk infüzyon şeklinde tirofiban başlandı. Tirofiban infüzyonu hastanın klinik, hemodinamik, elektrokardiyografik durumu, enzim değerleri ve kanama komplikasyonları temel alınarak en az 48 en çok 108 saat uygulanacak şekilde planlandı.

Tedavi yaklaşımında majör kardiyak olaylara revaskülarizasyon girişimlerinin etkilerini önleyerek ilaç etkinliğinin bağımsız olarak değerlendirilebilmesi için erken girişimsel tedavi yaklaşımı seçilmedi. Genelde hastalar medikal tedavi ile stabilize olduktan ve çalışma ilaçlarının minimum infüzyon süresi bittikten sonra koroner anjiyografi yapıldı. Ancak çalışma ilaçlarının infüzyonu devam ederken sık tekrarlayan ve tedaviye dirençli angina, kardiyojenik şok ve tedaviye dirençli ciddi ventriküler aritmi olduğu durumlarda erken koroner anjiyografi ve invazif girişim planlandı. Uzun dönem takipler esnasında ise yeni bir akut koroner sendrom ile hastaneye yatırılma, sık tekrarlayan dirençli angina, pozitif egzersiz testi ya da sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalara revaskülarizasyon açısından değerlendirilmek üzere koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografide epikardiyal majör koroner arterlerde %75 ve daha üstü, sol ana koronerde ise %50 ve daha üstü darlık olması kritik darlık olarak kabul edildi.

### Majör kardiyak olaylar

Hastanın acil servise başvurmasından hastaneden çıktığı süreye kadar geçen dönemde oluşan EKG değişikliği veya enzim yükselmesi ile beraber olan 20 dk' dan uzun süren dirençli-tekrarlayan angina, akut miyokard infarktüsü, ölüm ve acil revaskülarizasyon ihtiyacı hastane içi majör kardiyak olaylar olarak kabul edildi. Akut miyokard infarktüsü KK-MB değerlerinin normalin üç katı veya daha fazla yükselmesi olarak tanımlandı. Parenteral diüretik ve inotropik ihtiyacı gerektiren kalp yetersizliği, ciddi ventriküler aritmiler, majör-minör kanama ve inme sıklığı ve ortaya çıkış zamanı yine akut koroner sendromlarda gözlenen kardiyak olaylar ve ilaca bağlı istenmeyen etkiler olarak ayrıca kayıt edildi. Kanama ciddiyeti TIMI sınıflamasına (<sup>10</sup>) göre değerlendirilerek majör ya da minör kanama olduğunda, trombosit sayısı 90.000/mm<sup>3</sup>'ün ya da bazal değerinin 1/3'ünün altına indiği altına indiği durumlarda tirofiban, antikoagülan ilaçlar ve kanama ciddiyetine göre antiagregan ilaçların kesilmesi planlandı. Birinci ay ve uzun dönemde ise yine benzer şekilde majör kardiyak olaylar, akut koroner sendrom ve/veya komplikasyonları nedeni ile tekrar hastaneye yatırılma, revaskülarizasyon ve mortalite açısından hastalar takip edildi.

### Laboratuvar incelemeleri

Hastanın acil servise gelişinde herhangi bir tedavi başlamadan önce, göğüs ağrısı geçtiği anda, 6. saatte ve taburcu olana kadar her gün 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı. Angina ataklarının tekrarladığı durumlarda ilave EKG kayıtları alındı. Serum KK-MB değerleri tedavi başlamadan önce, tedaviye başladıktan sonraki 4, 8, 12, 24, 48, 72. saatlerde ve 20 dk'dan daha uzun süren angina atakları ve/veya EKG değişiklikleri olduğunda tekrarlandı. Yüksek riskli hasta grubunun oluşturulması için kardiyak troponin T'si pozitif hastalar çalışmaya dahil edildi. Serumdan temizlenme süresi uzun olması nedeni ile tekrarlanan ölçümler dikkate alınmadı. Günlük hemoglobin değerleri, trombosit sayısı ve aPTT değerleri kontrol edildi.



## İstatistik

Standart tedavi ve standart tedaviye ilave olarak tirofiban uygulanan iki grubun istatistiksel incelemesinde kantitatif değişkenler ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi ve karşılaştırmalar Student-t testi (two-tailed) ile yapıldı. Kalitatif değişkenler ise % olarak ifade edildi ve karşılaştırmalarında Fisher's exact testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

İki grup arasında yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri ve klinik geliş açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Anginanın ortaya çıkışı ile tedavinin başlanması arasında geçen süre tirofiban grubunda  $10\pm 8.2$  saat, kontrol grubunda ise  $8.1\pm 9.7$  saat (p: AD) olarak saptandı. Tirofiban grubunda ortalama tirofiban infüzyon süresi  $63\pm 17$  saat (24-100 saat aralığında) ve heparin tedavisi süresi  $74\pm 24$  saat saptanırken; kontrol grubunda heparin tedavisi süresi  $80\pm 32$  saat olarak saptandı (p: AD). Beta-bloker (tirofiban grubunda 37 hasta, 90%; he-

parin grubunda 36 hasta, %85, p: AD) ve kalsiyum kanal blokeri (tirofiban grubunda 4 hasta, 10%; heparin grubunda 6 hasta, 15%, p: AD) kullanım sıklığı her iki grup arasında benzer oranlardaydı.

Hastane içi majör kardiyak olaylar değerlendirildiğinde akut miyokard infarktüsü veya reinfarktüs gelişiminin tirofiban grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az sıklıkta olduğu saptandı (Tablo 2). Tirofiban grubunda sadece 1 hastada (%2.4) AMİ gelişirken, kontrol grubunda toplam 8 hastada (%19) AMİ geliştiği gözlemlendi (p: 0.03). Yine hastane içinde tekrarlayan ve dirençli angina tirofiban grubunda 11 hastada (%27) gelişirken; kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı (21 hastada, %50; p: 0.04). Kardiyak nedenli ölüm her iki grupta da oluşmadı. Tirofiban grubunda sık tekrarlayan dirençli angina nedeni ile yapılan koroner anjiyografide sol ana koroner hastalığı saptanan 1 hastaya (%2.4) acil bypass girişimi uygulanırken, kontrol grubunda acil revaskülarizasyon hiç bir hastaya uygulanmadı (p: AD). Tekrarlayan refrakter angina, akut miyokard infarktüsü, ölüm, acil revaskülarizasyon ihtiyacı birlikte değerlendirildiğinde tirofiban grubu sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi bulundu (tirofiban grubunda 11 hasta, %26; kontrol grubunda 23 hasta, %54, p: 0.01). Tirofiban grubunda hiçbir hastada kalp yetersizliği gözlenmezken kontrol grubunda 5 hastada (%12) İV inotropik tedavi gerektiren sol ventrikül disfonksiyonu gelişti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde iki grup arasında ciddi ventriküler aritmi gelişimi açısından da anlamlı fark saptanmadı. Hastanede yatış süresi içinde tirofiban grubundaki hastalardan 30 hastaya yatışından itibaren ort.  $7.2\pm 4.4$  gün sonra, standart tedavi grubunda ise 21 hastaya ort.  $6.1\pm 3.9$  gün sonra koroner anjiyografi uygulandı (p: AD). İki grup arasında tek, iki ve üç damar hastalığı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 1). Koroner anjiyografide saptanan kritik koroner arter hastalığı nedeni ile hastaneden çıkarılmadan elektif revaskülarizasyon uygulanma sıklığı açısından da fark saptanmadı (tirofiban grubunda 6 hasta %14; kontrol grubunda 8 hasta %19). İlk 30 günlük takip süresi içinde her iki grup arasında kararsız angina pectoris, akut miyo-

Tablo 1. Standart tedavi uygulanan ve standart tedaviye ilave tirofiban uygulanan hastaların klinik özellikleri

	Heparin+Tirofiban		Heparin	
	n: 41	(%)	n: 42	(%)
Ortalama ( $\pm$ SD) yaş	57 $\pm$ 12		55 $\pm$ 14	
Erkek	33	(81)	29	(69)
Kadın	8	(19)	13	(31)
<b>Klinik prezantasyon</b>				
Non-Q-Mİ	17	(41)	15	(36)
Karasız angina	24	(59)	27	(64)
<b>Risk faktörleri</b>				
Hipertansiyon	23	(56)	18	(43)
Diyabetes mellitus	9	(22)	7	(17)
Sigara	24	(59)	30	(71)
Aile hikayesi	22	(54)	26	(62)
<b>Lipid profili (mg/dl)</b>				
Total kolesterol	226 $\pm$ 46		216 $\pm$ 52	
LDL	116 $\pm$ 36		125 $\pm$ 34	
HDL	38 $\pm$ 7		36 $\pm$ 11	
Trigliserid	190 $\pm$ 75		200 $\pm$ 80	
Geçirilmiş miyokard infarktüsü	6	(15)	10	(24)
Daha önce revaskülarizasyon	3	(7)	6	(14)
<b>Koroner anjiyografi</b>	n: 30	(73)	n: 21	(50)
Tek damar hastalığı	9	(30)	5	(24)
İki damar hastalığı	9	(30)	6	(28)
Üç damar hastalığı	12	(39)	10	(47)

kard infarktüsü, kalp yetersizliği, revaskülarizasyon, ölüm ve inme oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 3).

Tirofiban grubunun ortalama  $11.8 \pm 2.4$  ay, kontrol grubunun ortalama  $9.5 \pm 2.7$  aylık uzun dönem takiplerinde de benzer şekilde akut miyokard infarktüsü, kararsız angina pektoris nedeni ile hastaneye yatırılma, revaskülarizasyon, ölüm ve inme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, sadece kalp yetersizliği gelişimi sınırdan bir p değeri ile tirofiban grubunda daha az olarak saptandı (p: 0.048) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Akut koroner sendromlarda prognoz klinik prezantasyonun şekli ile direkt ilişkilidir. Kararsız angina

pektoris ve Q dalgasız miyokard infarktüsünün yer aldığı ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda ölüm riski ilk ayda %2-5 arasında değişirken, akut miyokard infarktüsü riski %5-15 arasında değişmektedir (11,12). Aspirin ve heparinle uygulanan antitrombotik ve antikoagülan tedavinin akut koroner sendromlarda iskemik olay riskini azalttığı ve prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (13,14). Kararsız anginalı hastalarda yapılmış altı çalışmanın meta-analizinde, tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında aspirin ile heparin ölüm ve Mİ oranında %33 azalma sağladığı gösterilmiştir (15). Trombosit agregasyonu için son ortak yol fibrinojen ile trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin bağlanmasıdır (16). Aktive olmuş trombositlerin membranlarındaki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini bloke eden ilaçlar ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda, perkütan

koroner girişimlerde oldukça önemli bir yer edinmişler ve son yıllarda bunlara ilave olarak ST elevasyonlu Mİ'de etkinlikleri araştırılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda trombus oluşumunu önlemeye yönelik aspirin ve heparine ilave olarak verilen tirofibanın, erken invazif girişim uygulanmayan, yüksek riskli hastalarda hastane içi iskemik komplikasyonları önlemede ilave faydaları olduğunu saptadık. Çalışmamıza hastaneye devam eden uzamış angina ile başvuran, troponin T yükselmesi ve EKG' de ST depresyonu olan yüksek riskli olarak tanımlanan hastalar alındı (8,9,17-19). Böylece verilen tedavinin etkinliğinin ve alınan cevabın daha objektif değerlendirilmesi amaçlandı. Bu klinik ile başvuran hastalarda tirofibanın hastanede yatış süresi içinde standart antiagregan ve antikoagülan tedaviye göre majör kardiyak olaylardan kardiyak ölüm ve acil revaskülarizasyon sıklığı üzerine etkisi olmadığı ancak akut miyokard infarktüsünü ve tekrarlayan refrakter angina ataklarını anlamlı derecede önlediği saptandı. Tekrarlayan angina tirofiban grubunda %27 oranında görülürken standart

**Tablo 2. Standart tedavi uygulanan ve standart tedaviye ilave tirofiban uygulanan gruplarda hastanede yatış süreleri içinde gözlenen majör kardiyak olaylar ve ilaca bağlı istenmeyen olaylar**

	Heparin+Tirofiban		Heparin		p
	n: 41	(%)	n: 42	(%)	
Toplam majör kardiyak olaylar	11	(27)	23	(54)	0.01
Tekrarlayan dirençli angina	11	(27)	21	(50)	0.04
Akut miyokard infarktüsü	1	(2.4)	8	(19)	0.03
Ölüm	0	(0)	0	(0)	AD
Acil revaskülarizasyon	1	(2.4)	0	(0)	AD
<b>Diğer kardiyak ve istenmeyen olaylar</b>					
Kalp yetersizliği	0	(0)	5	(12)	AD
Ciddi ventriküler aritmi	2	(4.9)	4	(9.5)	AD
İnme	0	(0)	0	(0)	AD
Majör kanama	0	(0)	0	(0)	AD
Minor kanama	2	(4.9)	2	(4.8)	AD
Trombositopeni	1	(2.4)	1	(2.4)	AD

AD: Anlamlı değil

**Tablo 3. Birinci ay ve uzun dönem majör kardiyak olaylar**

	Heparin+Tirofiban		Heparin	
	n: 41	(%)	n: 42	(%)
<b>Takip süresi</b>	30 gün	$11.8 \pm 2.4$ ay	30 gün	$9.5 \pm 2.7$ ay
<b>Toplam majör kardiyak olaylar</b>	12 (29)	6 (15)	15 (36)	10 (24)
<b>KAP nedeni ile hospitalizasyon</b>	9 (21)	3 (7)	11 (26)	5 (12)
<b>Akut miyokard infarktüsü</b>	0 (0)	2 (4.7)	4 (9)	4 (9)
<b>Ölüm</b>	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)
<b>Revaskülarizasyon</b>	10 (24)	3 (7)	13 (31)	2 (4.7)
<b>Kalp yetersizliği</b>	4 (9)	2 (4.7)	4 (9)	9 (21)*

KAP: Kararsız angina pektoris, \*p: 0.048



tedavi grubunda %50 oranında anlamlı derecede yüksek saptandı (p: 0.04). Klinik takiplerde tirofiban grubunda sadece 1 hastada (%2.4) AMİ gelişirken, kontrol grubunda toplam 8 hastada (%19) AMİ geliştiği gözlemlendi (p: 0.03). Tüm majör kardiyak olaylar birlikte değerlendirildiğinde ise tirofiban grubunun, tirofiban ile yapılmış olan diğer büyük çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak anlamlı derecede (p: 0.01) daha iyi olduğu gözlemlendi. Heparin tedavisi ile tek başına 48 saat tirofiban uygulamasının karşılaştırıldığı PRISM çalışmasında 48. saatte bileşik son nokta olarak ölüm, AMİ ve refrakter iskemi alındığında tirofibanın bu olayları %32 oranında azalttığı gösterilmiştir (4). Ancak bu fark 7. günde ve 1. ayda ortadan kalkmıştır. Daha dirençli kararsız angina pektoris hasta grubunun dahil edildiği ve tirofibanla beraber heparin uygulanan hasta grubu ile sadece heparin alan grubun karşılaştırıldığı PRISM-PLUS çalışmasında ise yukarıda bahsedilen bileşik son noktalarda anlamlı derecede azalma saptanmıştır (%17.9 a karşılık %12.9, p:0.004) (5). Bu çalışmada tedaviye başladıktan sonraki 7. günde refrakter iskemi insidansı standart tedavi ile kombine tirofiban grubunda %9.3, standart tedavi grubunda ise %12.7 şeklinde anlamlı derecede farklı saptanırken (p:0.02), akut miyokard infarktüsü gelişiminin de 7. günde standart tedavi grubuna göre %47 azaldığı gösterilmiştir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinden eptifibatide ile yapılan PURSUIT çalışmasında yine ilk 96 saatte ölüm veya reinfarktüsün eptifibatide tedavisi ile %9.1 değerinden %7.6'ya düştüğü gözlenmiştir (6). Muhtemelen sınırlı hasta sayısı nedeni ile her iki tedavi grubumuzda hastane içi takip döneminde ölüm gözlenmedi. Bununla beraber her iki tedavi yönteminin hastane içinde ortaya çıkan mortalite sıklığı ile ilgili olarak birbirlerinden farklı olmadığı düşünüldü. Benzer şekilde PRISM-PLUS çalışmasında da 7. günde elde edilen mortalite oranı diğer majör kardiyak olaylardan ayrı olarak incelendiğinde farklı saptanmamıştır (her iki tedavi grubunda da %1.9) (5).

Çalışmamızda ilaç etkinliğinin hastane içi majör kardiyak olaylara etkisinin bağımsız olarak değerlendirilebilmesi için tedavi yaklaşımında erken invaziv girişim yöntemi seçilmemiştir. Hastaların çoğunluğuna stabilizasyon sağlandıktan sonra koroner anjiyografi uygulandı ve iki grup arasında tek, iki ve üç damar hastalığı açısından fark saptanmadı. Bu

bulgu hastane içi majör kardiyak olayların gelişiminde hasta damar sayısının belirleyici olmadığını ve akut koroner sendromdan sorumlu lezyonun stabilizasyonunun daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Tekrarlayan dirençli angina, akut miyokard infarktüsü ya da reinfarktüs gelişiminin önlenmesinin fonksiyonel sonucu olarak parenteral inotropik ve diüretik tedavi gerektiren kalp yetersizliği yine tirofiban grubunda daha az sıklıkta gelişmiş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ciddi ventriküler aritmi insidansı da her iki grup arasında farklı değildi. Akut koroner sendromlarda ciddi ventriküler aritmiler her ne kadar iskemi derecesi ile de ilişkili olsa da patofizyolojide koroner arter kan akımı miktarı yanında pek çok faktörün rol oynaması aritmi sıklığında anlamlı fark doğmamasına neden olmuş olabilir.

Kanama ile ilgili komplikasyonlardan inme, majör ve minör kanama sıklığı açısından tedavi gruplarımız arasında fark saptamadık. Bu komplikasyonların her iki grupta da benzer şekilde saptanmış olması tirofibanın standart tedaviye göre ilave kanama riskine neden olmadığını düşündürmektedir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda majör kanama oranı uygulanan tedavi dozlarına, bolus doz uygulanıp uygulanmamasına ve yine değişik dozlarda fraksiyone veya fraksiyone olmayan heparin kullanılmasına göre %1.4-14 arasında değişmektedir (5,6). Heparin uygulamasında doz modifikasyonu yapılarak uygulanan çalışmalarda daha düşük kanama insidansı elde edilmesi ile kanama ciddiyetinin heparin dozajı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (20). Tirofiban ile beraber heparin uygulanan PRISM-PLUS çalışmasında oluşan %1.4 majör kanama oranı sadece heparin alan gruptan farklı saptanmamıştır (5). Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda görülen %16.9 oranlarına (6) kadar çıkabilen minör kanama sıklığını yükselten ponksiyon yeri kanaması, hastalarımızın çoğunluğuna perkütan invazif tanı ve tedavi yöntemlerinin tirofiban perfüzyonu bittikten sonra uygulanması nedeni ile oldukça düşük oranda saptandı.

Akut koroner sendromlarda tirofiban ve heparin tedavisi esnasında trombositopeni komplikasyonu bildirilmiştir. Çalışmamızda trombositopeni sıklığına her iki tedavi grubunda aynı oranda (%2.4) rastlan-

mıştır. Tirofiban alan bir hastada ve standart tedavi alan bir hastada rastladığımız trombosit sayısının sırasıyla 69.000/mm<sup>3</sup> ve 54.000/mm<sup>3</sup> değerlerine inmesiyle seyreden trombositopeni her iki olguda da ilaç kesilmesinden 24 saat sonra 100.000/mm<sup>3</sup> değerinin üzerine yükselmiştir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan sekiz randomize, plasebo kontrollü çalışmanın analizinde abciximabın plaseboya göre daha sık hafif ve ciddi trombositopeni oluşturduğu saptanmıştır (sırasıyla hafif trombositopeni %4.2; %2.0, p:<0.001, ciddi trombositopeni %1, %0.4, p<0.01) (21). Buna karşılık aynı analizde eptifibatide ve tirofiban gibi küçük moleküllü glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin trombositopeni açısından plasebo veya heparinden farklı olmadığı saptanmıştır.

Akut olay esnasında uygulanmış olan tirofibanın uzun dönem takipte major kardiyak olayların gelişimi üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla hastalar birinci ayda ve yaklaşık bir yıl boyunca takip edildi. İlk 30 günlük takip süresi içinde her iki grup arasında major kardiyak olaylardan kararsız angina pectoris, akut miyokard infarktüsü (nispeten kontrol grubunda sık olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi), kalp yetersizliği, revaskülarizasyon, ölüm ve inme oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Benzer şekilde uzun dönem takiplerde akut miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris nedeni ile hastaneye yatırılma, revaskülarizasyon, ölüm, inme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, sadece kalp yetersizliği gelişimi sınırda bir p değeri ile tirofiban grubunda daha az olarak saptandı (p: 0.048). Bu sonuçlar tirofibanın akut koroner sendrom esnasında major kardiyak olayları önlediğini ancak bu faydalı etkisinin 1. ay ve uzun dönem sonuçları etkilemediğini göstermektedir. Bugüne kadar glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan sonuçlanmış büyük hasta gruplarını içeren ve erken invazif olmayan yaklaşımın seçildiği çalışmalarda da ilk 48 saat ve 7 gün içinde major kardiyak olayların engellenebildiği ancak bu etkilerin 30. gün ve uzun dönemde ortadan kalktığı gösterilmiştir (3-6). Buna karşılık eptifibatid ile yapılan PURSUIT çalışmasında erken dönemde perkütan girişim uygulanan ya da uygulanmayan hastalarda ölüm ve Mİ üzerine de erken dönemde ortaya çıkan anlamlı derecede olumlu etkilerin 30. günde de devam ettiği gösterilmiştir (p: 0.01) (6). Uzun dönemde etkinlik aç-

sından lamifiban ile yapılan PARAGON çalışmasında ilk 30 günde sadece lamifiban uygulaması ile miyokard infarktüsü ve ölümü içeren bileşik son noktalarda azalma saptanmazken; düşük doz lamifiban ve düşük doz lamifiban beraberinde heparin uygulanan gruplarda 6. ayda bu son noktalarda anlamlı derecede azalma saptanmıştır (p: 0.027) (7). Bu faydalı etkinin 1. yılda da devam etmesine rağmen bu çalışma diğer büyük çalışmalara göre daha az hastayı içermesi nedeni ile bu son noktalar üzerindeki etkinliği kesin değildir. Daha büyük hasta kitlesinde yine lamifiban ile yapılan PARAGON-B çalışmasında 30. günde plaseboya göre beklenenden daha az kardiyak olay azalması sağladığı, ancak diğer büyük çalışmalara benzer şekilde troponin T pozitifliği olan altgrupta 30. günde majör kardiyak olaylarda en fazla yararın elde edildiği saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda troponin T enzimi yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olmasına rağmen muhtemelen sınırlı hasta sayısı nedeni ile uzun dönem takiplerde heparine göre kardiyak olaylarda fark saptanmadı. Yeni açıklanan, erken invazif girişim uygulanmayan akut koroner sendromlu hastalarda abciximab infüzyonunun 30 günlük major kardiyak olaylar üzerine etkilerini araştıran GUSTO IV çalışmasında da, yüksek risk kriterlerine sahip altgruplarda dahi, faydalı etkileri olmadığı gösterilmiştir (23). Abciximab infüzyonu ile beraber erken invazif girişim uygulanan çalışmalardaki faydalı etkilerin bu çalışmada elde edilememesinin nedenleri olarak hasta grubunun özellikleri, çalışma dizaynı, abciximab infüzyonunun dozu, süresi ve örnek büyüklüğünün rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Diğer çalışmalardan farklı olarak troponin değerleri yüksek ve ST depresyonu olan yüksek riskli hastalarda dahi abciximabın etkisiz kalması, önceki çalışmalarda hastaların aktif veya kararsız koroner hastalığı olduğunu kesinleştiren hikaye, elektrokardiyografik bulgular ve KK-MB değerlerine bakılarak çalışmalara alınmış olması ve troponin düzeylerinin sonradan ölçülerek altgrup analizi yapılması gösterilmiştir. GUSTO IV çalışmasında sadece anginası ve yüksek troponin değerleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Troponin enzimi uzun yarı ömrü nedeni ile günler önce geçirilmiş ve stabilize olmuş akut koroner ataklara bağlı olarak yükselmiş olabilir. Bu nedenle sadece hastaneye başvuru anındaki troponin düzeyine göre hastaların yüksek riskli gruba dahil edilme-



mesi ve anamnez, klinik bulgular, pozitif elektrokardiyografi bulguları ve diğer enzim ve laboratuvar bulgularının hep birlikte değerlendirilerek risk sınıflaması yapılması glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonu tedavisinden daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Tirofiban uygulaması yüksek riskli hastalarda hastane içi dönemde elde edilen faydalı etkiler son zamanlarda oldukça başarılı sonuçlar alınan erken perkütan girişimle kombine edildiğinde uzun dönemde de devam edebilecektir (24).

## SONUÇ

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinden tirofibanın yüksek riskli, erken invaziv girişim uygulanmayan ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda heparin ile beraber kullanılmasının hastanede yatış süresi içinde akut miyokard infarktüsü ya da reinfarktüs gelişimini engelleyebildiği, tekrarlayan dirençli angina ataklarını önleyebildiği, tüm majör kardiyak olaylar beraber değerlendirildiğinde bu olayları önemli derecede azaltabildiği, ancak birinci ay ve uzun dönem takiplerde majör kardiyak olaylar üzerine etkilerinin sadece heparin uygulanan standart tedaviden farklı olmadığı düşünüldü. Günümüzde tedavi maliyetleri de düşünüldüğünde glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri tedaviden en çok yarar görmesi gereken yüksek riskli hasta grubunun belirlenerek bu hastalara uygulanması önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Gregory C: Robertson: Management of Intermediate Coronary Syndrome: Role of conservative Treatment, GP IIb/IIIa receptor inhibitors and direct intervention. Am J Cardiol 2000; 85:21-6
2. Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al: Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. Circulation 1998; 98:2829-35
3. CAPTURE Investigators: Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. Lancet 1997; 349:1429-35
4. The platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management (PRISM) study investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. New Engl J Med 1998; 338:1498-1505
5. PRISM-PLUS Study Investigators: Inhibition of the platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in uns-

table angina and non-Q-wave myocardial infarction. New Engl J Med 1998; 338:1488-97

6. The PURSUIT Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339:436-43

7. The PARAGON investigators, international randomized, controlled trial of lamifiban, heparin, or both in unstable angina. Circulation 1998; 97: 2386-95

8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1062

9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1406-32

10. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al: Thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. Circulation 1987; 76:142-54

11. Theroux P, Waters D: Diagnosis and management of patients with unstable angina. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. Hurst's the heart arteries and veins. New York, NY: McGraw-Hill, 1998; p.1307

12. Alexander, R. Wayne, Griendling, Kathy K: The coronary ischemic syndromes: relationship to the biology of atherosclerosis. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. Hurst's the heart arteries and veins. New York, NY: McGraw-Hill, 1998; p. 1263

13. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al: Aspirin, heparin, or both to treat unstable angina. N Engl J Med 1988; 319:1105-11

14. The RISK Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990; 336:827-30

15. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al: Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. JAMA 1996; 276:811-15

16. Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE: Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. Circulation 1998; 98:2629-35

17. Pepine CJ: An ischemia-guided approach for risk stratification in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2000;86:27-35

18. Van Domburg RT, Cobbaert C, Kimman GJ, Zerback R, Simoons ML: Long-term prognostic value of serial troponin T bedside tests in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2000;86:623-7

**19. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L:** The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 hours in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J* 2000;17:1464-72

**20. The EPIC Investigators:** Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-61

**21. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ:** Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: A pooled analysis. *Am Heart J* 2000; 140:206-11

**22. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, et al:** Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin-t positive status: the paragon-B troponinT substudy. *Circulation* 2001;103:2891-6

**23. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators.** Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24

**24. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al:** Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87