

Fibrinolitik İlaçların Klinik Kullanımı

Dr. M. Akif Düzenli, Dr. Kurtuluş Özdemir, Dr. Abdullah Sökmen, Dr. Turgut Karabağ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Giriş

Pıhtılaşma mekanizması, temelde eriyebilir bir plazma proteini olan fibrinojeni erimez lifsel protein olan fibrine dönüştüren trombinin oluşumu ile sonuçlanan proenzimlerin bir dizi aktif enzimlere dönüşmesi olayıdır. Doğal olarak bulunan antikoagülanlar üç ana gruba ayrılırlar: 1.Anti-trombinler, 2.Protein C ve Protein S, 3.Plazminojen-Plazmin sistemi. Plazminojen-Plazmin sistemi fibrini parçalamaya ve fibrin polimerizasyonunu kontrol etmeye yarar. Plazminojenin, aktif hali olan plazmine dönüşmesi ya faktör XII'ye bağımlı bir yoldan, ya da plazminojen aktivatörleri (PA) ile olur. İki grup plazminojen aktivatörü vardır: 1. Ürokinaz benzeri PA (uPA) plazmada ve çeşitli dokularda bulunur ve sıvı halindeki plazminojeni aktive eder, 2. doku tipi PA (tPA), başlıca endotel tarafından sentezlenir ve fibrine yapıştığında aktif olur. Fibrin parçalanma ürünleri de güçlü antikoagülanlar olarak iş görürler (1).

I. Fibrinolitik İlaçların Farmakolojisi

Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp, plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürerek etkilerini gösterir. Plazmin, fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Bu ajanlar, fibrine spesifik olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılabilirler. Spesifik olmayanlar, hem dolaşımdaki hem de pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine çevirerek, yalnız pıhtıdaki fibrini eritmekle kalmayıp ayrıca sistemik fibrinolyze ve bunların sonucunda fibrin parçalanma ürünlerinin artışına da neden olurlar. Spesifik ajanlar ise pıhtı yüzeyindeki fibrini eriterek etki yaparlar ve dolaşımdaki etkileri fazla olmaz.

Günümüzde kullanılmakta olan veya araştırma aşamasındaki fibrinolitik ilaçlar üç grupta toplanmaktadır (Tablo-1).

Birinci kuşak ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz, stafilokinaz.

İkinci kuşak ilaçlar; doku tipi PA (t-PA), (u-PA), anistreplaz (izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks APSAC).

Üçüncü kuşak ilaçlar; t-PA mutantları {tenekteplaz (TNK), reteplaz (r-PA), lanoteplaz (n-PA)}, u-PA mutantları, rekombinant stafilokinaz, vampir-yarasa plazminojen aktivatörleri (BatPA), fibrolaz, bispesifil ajan (bir komponentli fibrine karşı monoklonal antikor) (2).

II. Fibrinolitik Tedavi

1.Akut Miyokard İnfarktüsünde Kullanımı

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) hastaların çoğunda sebep, tıkaçıcı intrakoronar trombus formasyonuna yol açan ateromatöz plak rüptürüdür. Endojen fibrinolitik sistem, trombusu spontan olarak lize uğratar ve 90. dakikada %20'lik açıklık sağlar (3). Fibrinolitik ajanlar, 1980'lerde bir çok prospektif, randomize kontrollü çalışmada açık mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında dünya çapında geniş kullanım kazandı (3). Aspirin, heparin gibi ek tedavilerin etkinliğini artırıp, mortaliteyi düşürdüğü bulunmuş artık direkt trombin inhibisyonu ve GPIIb/IIIa inhibitörleri ile trombositlerin tam olarak inhibisyonunu içeren diğer yaklaşımlar üzerine odaklanılmıştır (4). Sistemik uygulama tercih edilen yoldur. Çünkü uygulama kolaylığı vardır, her yerde uygulanabilir (evde, ambulans vb.) ve maliyeti düşüktür (3).

Streptokinaz ile yapılan çalışmalar

Streptokinaz ile plasebo kontrollü çalışmalarda AMİ'da intravenöz (iv.) SK ile mortalitede önemli bir

düşüş gözlenmiştir. Bir çok anjiyografik çalışmada (PRIMI, TEAM2, PAIMS, TIMI1, ECSG2) iv. SK ile açıklık ve rekanalizasyon oranları incelenmiş, 60. dakikada açıklık oranı %44, 90. dakikada %48 bulunmuştur. Tedaviye başladıktan yaklaşık 2-3 saat sonra açıklık oranı %72, 24 saat-21 gün sonra %75-78'e ulaşmıştır. Bu oranlar plasebodan önemli ölçüde yüksek, hızlandırılmış alteplazdan az, anistreplaz ve alteplaz alanlarla (> 3saat) benzerdir (4). Streptokinazın mortaliteye karşı etkinliği dört büyük plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalardan EMERAS ve ISAM'da 21 günlük mortalite daha düşük bulunmasına rağmen plasebo ile anlamlı istatistiksel güce ulaşmamıştır. Ancak GISSI-1'de semptomların ilk 12 saatinde, ISIS-2'de ise ilk 24 saatinde SK verildiğinde mortalite sırasıyla %10.7 ve %9.2 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, plaseboya (%18 ve %12) göre anlamlı olarak daha düşüktür (2). İlk 21-42 günde gözlenen tedavi faydaları, bir yıla kadar devam etmektedir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa mortalitedeki düşüş o kadar fazla olmaktadır (4). Çalışmaların meta-analizinde (FTT) (5) ilk 6 saatte tedavi edilen 1000 hastada 30, 7-12. saatte tedavi edilen 1000 hastada 20, 13-18. saatte tedavi edilen 1000 hastada 10 yaşam kurtarıldığı rapor edilmiştir.

Doku-plazminojen aktivatörü (t-PA) ile yapılan çalışmalar

Doku-plazminojen aktivatörü (t-PA) endotel tarafından sentezlenen bir enzimdir. Ticari şekli rekombi-

nant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. En sık kullanılan preparatı tek zincir alteplaz (rt-PA) dır. Duteplaz rt-PA ile benzer klinik etki gösterdiği için üretimi durdurulmuştur. TIMI-1 çalışmasında (6) SK ile karşılaştırılmış 90.dakikada TIMI2 veya TIMI3 akım oranları rt-PA ile %60, SK ile %35 bulunmuştur. Yirmi bir günlük mortalite rt-PA ile %4, SK ile %5 bulunmuştur. ECSG çalışmasında da (7) benzer sonuçlar alınmıştır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada anjiyografik olarak üç saatlik alteplaz uygulamasının, SK`a göre daha yüksek 60. ve 90. dakika TIMI3 akım sağladığı gösterilmiştir. Streptokinaza göre, rt-PA ile daha yüksek reperfüzyon sağlanmasının mortaliteye etkisinin araştırılması için GISSI-2 ve ISIS-3 çalışmaları yapılmıştır. Bu iki büyük çalışmada 3 saatlik rt-PA infüzyonu ile SK arasında mortalite yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hayal kırıcı sonuç, rt-PA ve duteplazın üç saatlik yavaş infüzyon şeklinde verilmesine ve tedaviden sonra, yaklaşık 24 saate kadar APTT seviyelerini, yükseltmeyen subkutan (sk.) heparin uygulanmasına bağlanmıştır (4). Neuhaus ve arkadaşları (8) rtPA için 90 dk'lık bir doz rejimi geliştirmiştir. Alteplazın (rt-PA) bu uygulanış şekli, üç saatlik rt-PA, anistreplaz ve SK uygulamasına göre daha yüksek reperfüzyon sağlanmıştır. GUSTO-1 çalışmasında (9) 41021 hasta randomize edilmiş; SK ve iv. heparin veya sk. heparin ile hızlandırılmış rt-PA, 2/3 rt-PA+SK+ iv. heparin rejimleri karşılaştırılmıştır. Otuz günlük mortalitede rt-PA ile SK'a karşı %14'lük rölatif azalma rapor edilmiştir. Total mortalite ve sakat bırakan inme son noktaları değerlendirildiğinde

Tablo 1: Bazı fibrinolitik ilaçların özellikleri

Özellik	SK	t-PA	r-PA	TNK-tPA	SAK
Plazma yarı ömrü(dk)	23-29	4-8	15	20	6
Fibrin spesifite	-	++	+	+++	++++
Plazminojen aktivasyonu	indirekt	direkt	direkt	direkt	indirekt
Doz	1.5 MU/60 dk	100mg/dk	2x10MU bolus 30dk arayla	0.5mg/kg/bolus	20-30mg/kg/dk
Antijenite	+	-	-	-	+
90.dk açıklık	+	+++	++++	+++	+++(+)?
Hipotansiyon	+	-	-	-	-
Hemorajik inme	+	++	++	++	?
Mortalitede düşüş	+	++	++	++	?
Fiyat	+	+++	+++	+++(?)	++(?)
Berber heparin	?	+	+	+	+
Kanama (intraserebral olmayan)	+++	++	++	+	?

(16. kaynaktan uyarlanmıştır)

rt-PA SK'dan önemli ölçüde iyi bulunmuştur. Mortalitedeki düzelme tedaviye başlandıktan sonra 24 saat kadar erken sürede görülmüştür. Diğer majör komplikasyonlarda (kardiyjenik şok, kronik kalp yetersizliği, ventriküler aritmi) alteplaz alan grupta daha az gözlenmiştir. Agressif tromboliz yöntemleri, aspirin ve heparin kombinasyon tedavisine rağmen GUSTO-1'de intrakranial kanama (İKK) nadir görülmüştür. Hızlandırılmış rt-PA faydaları, anteryor ve inferior MI'lı hastaları, gençleri, yaşlıları da kapsamak üzere analiz edilen her alt grupta da saptanmıştır. Mutlak fayda yüksek risk grubundaki hastalarda daha fazla bulunmuştur (örn. anteryor MI). Sonuç olarak, hızlandırılmış rt-PA uygulamasının yararının infarktli arterin erken açılması ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. COBALT çalışmasında yeni bir doz protokolü denenmiş 30 dk ara ile 50 mg. rt-PA çift bolus şeklinde verilmiştir. Fakat mortalite üzerine farklı bir etkisi görülmediği gibi kanama komplikasyonlarında artış eğilimi olduğundan çalışma erken sonlandırılmıştır (4).

Reteplaz (r-PA) ile yapılan çalışmalar

Geniş klinik çalışmalar yapılan ilk mutant t-PA molekülü r-PA'dır. En iyi doz rejimini ortaya çıkarmak için RAPID-1 çalışması yapılmış; r-PA için üç doz stratejisi incelenmiş ve bunlar rt-PA infüzyonu (100mg>3 saat) ile karşılaştırılmıştır. Optimum terapötik etkinlik 30 dakika arayla bölünmüş iki bolus doz (10+10 milyon Ü) r-PA ile sağlanmıştır. Bu dozda r-PA ile TIMI-3 akım 90. dakikada %63, rt-PA ile %49 bulunmuştur. RAPID-2 çalışmasında hızlandırılmış rt-PA ile RAPID 1'deki en iyi r-PA rejimi karşılaştırılmıştır (10+10 milyon Ü 30 dk. arayla). Doksanıncı ve 60. dakikadaki TIMI-3 akım r-PA grubunda (%59.9 ve %51.2), rt-PA'ya göre (%45.2 ve %37.4) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak r-PA grubunda daha az koroner girişime gerek duyulmuştur. Anlamlı olmasa da 35 günlük mortalite daha düşük bulunmuştur (r-PA - %4.1, rt-PA - %8.4) (4). GUSTO-3 çalışmasında (10) ise r-PA ile rt-PA'ya göre daha hızlı TIMI-3 akım sağlanmasının mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada da 90. dk'da damar açıklık oranı r-PA ile daha yüksek olmasına rağmen 30 günlük mortalite, hemorajik inme ve kanama komplikasyonları benzer bulunmuştur. Mortaliteyi azaltmada çift bolus r-PA'nın SK ile karşılaştırıldığı bir çalışmada (11) 35 günlük mortalite, inme ve kanama komplikasyonları benzer bulunmuştur.

Tenekteplaz ile yapılan çalışmalar

TIMI-10A'da optimal TNK dozu araştırılmış ve AMI'nın ilk 12 saatinde kullanıldığında 30-50 mg'lık dozların diğerlerine göre daha yüksek TIMI-3 akım sağladığı görülmüştür (2). TIMI-10B'de ise hızlandırılmış rt-PA ile 30 ve 50 mg bolus TNK karşılaştırılmış, 50 mg TNK ile İKK komplikasyonu artığından doz 40 mg'a düşürülmüştür. Kırk mg TNK ile 90. dk'da elde edilen TIMI-3 akım rt-PA benzer iken; 30 mg'lık doz ile ise TIMI-3 akım oranları önemli ölçüde düşük bulunmuştur (4). ASSENT-1; (12) TNK'in üç dozuyla yapılan randomize bir çalışmadır. Primer amacı daha büyük faz 3 çalışmasında uygulanacak dozun tespitine yardım etmek için her dozda İKK oranlarını tespit etmektir. Otuz mg-40mg-50mg TNK alan toplam 3235 hasta randomize edilmiştir. TIMI-10B de gözlenen artan kanama yüzünden 50 mg'lık doz 40mg'la değiştirilmiştir. İntrakranial kanama tüm hastaların %0.77'sinde, 30 mg dozda %0.94 ve 40mg dozda %0.62'sinde meydana gelmiştir. Elli mg'lık dozla tedavi edilen 77 hastada inme gözlenmemiştir. Ölüm, nonfatal inme veya ciddi kanama her grupta düşük oranlarda görülmüştür. ASSENT 2; (13) ilk 6 saatte ST segment yüksekliği olan 19650 AMI'lı hastayı kapsayan bu büyük mortalite çalışmasında TNK, hızlandırılmış rt-PA karşılaştırılmıştır. Çalışmada TNK dozu 30mg-50mg arasında değişmek üzere ağırlığa bağlı olarak 0.53mg/kg idi. Toplam mortalite iki ajanda da benzer bulunmuştur (TNK -%6.17, rt-PA - %6.15). Semptomlar başladıktan 4 saat sonra tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında ise TNK alan hastalarda mortalite oranları daha düşük bulunmuştur (TNK - %7, rt-PA - %9.2, p=0.018). Bu TNK'nın yüksek fibrin spesifitesiyle ilişkilidir. GUSTO-3 ve birkaç çalışmada da 4. saatten sonra tedavi alan hastalarda fibrin spesifik ajanlarla aynı sonuçlar alınmıştır. Oklüzyon ne kadar uzun süre olgunlaşırsa o kadar dirençli olmakta ve daha güçlü fibrin spesifitesine sahip ilaçlar bu durumda daha iyi lizis yapabilmektedir. Çalışma sonuçlarının analiziyle (14), ileri yaş, bayan cinsiyet, ve düşük vücut ağırlığının majör kanamanın bağımsız prediktörleri olduğu anlaşılmıştır. Tenekteplaz ile tedavi edilen kanama riski yüksek olan 75 yaşından büyük, vücut ağırlığı 67 kg'dan düşük bayan hastalarda, rt-PA'ya göre daha düşük majör kanama oranları görülmüştür. Çalışmada bir bütün olarak majör kanama oranları TNK için %4.7 ve rt-PA için %5.9'dur. Benzer şekilde transfüzyon gerektiren kanama oranlarında TNK ile önemli ölçüde düşük bulunmuştur. İntarkraniyel kanama riski her iki

ajanda benzerdir (TNK %0.93, rt-PA %0.94). Fakat 75 yaş üstü hastalarda rt-PA'a (%2.6) karşı TNK (%1.7) ile İKK'da azalma eğilimi vardır. İntrakranial kanama açısından da en yüksek risk vücut ağırlığı <67 kg olan yaşlı bayan hastalardır. Bu grup hastalarda rt-PA ile İKK %3 iken TNK alanlarda %1.1 dir. Özet olarak; ASSENT-2 çalışmasındaki veriler temel alındığında TNK ile mortalite rt-PA'a benzerdir ve majör kanama oranı daha düşük bulunmuştur.

Akut Mİ'da Hastane Öncesi Fibrinolitik Tedavi: Bireysel çalışmaların hiç biri hastane öncesinde başlatılan fibrinolitik tedaviyle mortalitede düşme göstermemesine rağmen, tüm çalışmaların meta analizi (GREAT, MITI, EMIP) hastane öncesi trombolizin erken mortaliteyi %17 azalttığı yönündedir. Bununla beraber bu çalışmalarda göğüs ağrısı olan hastaların ancak küçük bir yüzdesinin (%5 - %10) AMİ'li ve fibrinolitik tedaviye uygun olduğu analiz edilmiştir. Ayrıca uygulamada ventriküler fibrilasyon sık görüldüğü için mutlaka defibrilatör ve deneyimli personel gerekmektedir. Bu konuda son yaklaşımlar; hastane öncesi dönemde doğru teşhis konulmasının sağlanması, gerekli düzenlemelerle hastaneye naklin 15-20 dk.da yapılması ve acil serviste en geç 30 dk. içinde fibrinolitik tedavi verilmesi yönündedir. Bu nedenle hastane öncesi fibrinolitik tedavinin hastaneye naklin bir saati aşacağı durumlarda kardiyopulmoner canlandırma koşulları ve deneyimli doktor varlığında tercih edilmesi önerilmektedir (2, 15, 16).

Akut Mİ'da Geç Fibrinolitik Tedavi Uygulaması: Bugün için kabul edilen görüş, fibrinolitik tedavinin infarktüsün ilk 12 saatinde uygulanması yönündedir. LATE ve EMERAS çalışmalarında AMİ'nin 12-24'üncü saatinde fibrinolitik tedavi verilmesinin mortalite üzerinde yararı görülmemiştir. Çalışmaların meta-analizinde (FTT) (5) ise %5'lik anlamlı olmayan bir azalma rapor edilmiştir (2). Bununla beraber semptomların başlangıcından 12 saat geçen ve fibrinolitik trombolitik tedavi uygulanan yaşlı hastalar artmış kardiyak rüptür riski altındadır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, 12-24 saatlik dönemde dirençli semptomları olan, EKG'de ST elevasyonu olan, 65 yaşından küçük, özellikle yaygın anterior Mİ'li olan seçilmiş hastalarda trombolitik tedavi faydalı olabilir. Yaşlı hastalarda ise trombolitikten çok PTCA düşünülmelidir (16).

a.Akut Mİ'da Fibrinolitik Tedaviye Ek Tedavi

Aspirin: Otuz iki anjiyografik çalışmanın meta analizinde (çoğunda heparin de verilmiş) aspirin, SK

ile birlikte kullanıldığında reoklüzyon %24'den %11'e, rt-PA ile verildiğinde ise %26'dan %10'a inmiştir. Tekrarlayan iskemi sıklığı ise fibrinolitik ajanlarla birlikte aspirin verilenlerde %25, verilmeyenlerde ise %41 bulunmuştur (2). Sonuç olarak AMİ'li tüm hastaların hastaneye varışlarında ve sonrasında günlük olarak aspirin almaları (165-325mg) tavsiye edilmektedir (4).

Heparin: Unfraksiyone heparin (UFH), infarktla ilişkili arterin açıklığının idamesi için t-PA türevi ajanlarla tedavi sonrası verilmesi gereken önemli bir ek ajandır. Düşük dozlarının intrakranial ve majör kanamanın düşük oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Akut miyokard infarktüsünün tedavisi için, güncelleştirilmiş ACC/AHA rehberi, düşük doz heparin tavsiye etmektedir (60ü/kg; toplam 4000Ü bolus doz; infüzyon için 12Ü/kg /saat, toplam 1000ü/saat , aPTT seviyeleri 50-70 sn arasında tutulması koşuluyla 48 saat) (15). Streptokinazla birlikte heparinin yararı daha az açıktır. Streptokinaz veya rt-PA verilen hastalar için sadece yüksek sistemik veya venöz tromboemboli riski altında iseler (anterior Mİ, KKY, önceki emboli anamnezi, atriyal fibrilasyon, sol ventrikül trombusu) iv. UFH tavsiye edilmektedir. Tedaviden en az 4 saat sonra, aPTT seviyesi 70 sn'den küçük olduğunda başlanmalıdır (4).

Hirudinler: Hirudin, heparinle kıyaslandığında daha etkili ve seçici trombin inhibitörü olarak görev yapar. Fibrinolitik tedavi (rt-PA, SK) alan, bilinen veya şüphe edilen heparinle indüklenen trombositopeni veya trombozisi olan UFH verilemeyen hastalar için i.v. hirudin uygulaması tavsiye edilmektedir (0.1mg/kg bolus takiben 0.15 mg/saat inf. Lepuridin) (4).

Glikoprotein IIb/IIIa (GIIb/IIIA) reseptör blokerleri: Akut Mİ'da daha yüksek TIMI 3 akım oranlarına ulaşmak ve reinfarktüsler önlemek amacıyla fibrinolitik tedaviyle beraber GIIb/IIIA reseptör blokerleri kullanılmıştır. İlk çalışmalar (4), iki ajanın da tam dozları ile yapılmıştır (TAMI-8, PARADIGM). Bu çalışmalar, reperfüzyonun anjiyografik veya EKG ölçümlerinde muntazam bir düzelme göstermiştir. Fakat kanama riski artmıştır. Daha sonraları fibrinolitik tedavinin yarı dozlarının GIIb/IIIA reseptör blokerleri ile kombine edilerek tam doz fibrinolitik tedaviyle karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. SPEED (17) ve GUSTO-V' de (18) yarı doz r-PA+abciximab ile tam doz r-PA, TIMI14'de (19) yarı doz rt-PA+abciximab ile tam doz rt-PA, ASSENT-3 (20) ve Entire-TIMI23'de (21) yarı doz TNK+abciximab ile tam doz TNK, INTRO AMİ'de (22) ise yarı doz rt-PA+eptifibatide ile tam

doz rt-PA karşılaştırılmıştır. SPEED ve GUSTO-V'de kombine tedavi ile daha yüksek TIMI3 akım oranlarına ulaşılmış fakat kanama oranları yüksek çıkmıştır. ASSENT-3 ve Entire-TIMI23'de kombine tedavi grubunda yüksek TIMI3 akım oranlarına ilaveten tekrarlayan MI'larında azalma görülmüş fakat bu çalışmalarda da kanama oranları yüksek çıkmıştır. TIMI14 ve INTRO AMI'de ise kanama oranlarında artış olmadan yüksek TIMI3 akım oranlarına ulaşılmıştır. Ayrıca TIMI14'de yarı doz SK+abciximab alanlarda majör kanamada artış görülmüştür. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri ile kombine tedavilerin İKK riskini azaltmadan mortaliteyi düzeltip düzeltmediğinin, kesin kanıtlarını elde etmek için büyük mortalite çalışmalarına ihtiyaç vardır. Şu an için fibrinolitik tedaviye rutin olarak GIIb/IIIa reseptör blokerleri ilave edilmesi önerilmemektedir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler: Heparinle ilişkili trombositopeni ve kanama komplikasyonları bu bileşiklerle heparinden daha azdır. Heparine göre daha stabil ve güvenilir antikoagülasyon yapması, antikoagülasyon monitorizasyonu gerektirmemesi, kolay uygulanması diğer avantajlarıdır (3). Bu özelliklerinden dolayı bu ajanlar fibrinolitik tedaviye ilave olarak UFH ile karşılaştırılmıştır. ASSENT-3 (20) çalışmasında tam doz TNK-enoxaparin (7 gün) ile tam doz TNK-UFH ve yarı doz TNK-abciximab-UFH karşılaştırılmıştır. Etkinlik ve güvenilirlik açısından en iyi sonuç TNK-enoxaparin grubunda alınmıştır. Otuz günlük mortalite, hastane içi reinfarkt, dirençli iskemi, abciximab grubuyla benzer, UFH grubundan düşüktür ($p=0.0001$). Majör kanama, transfüzyon gereksinimi, trombositopeni oranları abciximab grubundan anlamlı derecede düşük, UFH grubundan biraz yüksek bulunmuştur. Entire-TIMI23 (21) çalışmasında AMI'da tam doz TNK+UFH veya enoxaparin (8 gün) ile yarı doz TNK+abciximab+düşük doz UFH veya enoxaparin karşılaştırılmıştır. Unfarksiyone heparin ile enoxaparin, benzer TIMI3 akım oranları göstermiştir. Otuz gün boyunca tam doz TNK grubunda ölüm/MI oranı ve ölümcül olmayan reinfarktüs enoxaparin grubunda UFH alanlara göre düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.003$). Tüm tedavi gruplarında ölüm/MI oranı enoxaparin grubunda UFH alanlara göre düşük bulunmuştur ($p=0.01$). Bu çalışmanın sonucunda, enoxaparinle UFH'ye karşı 30 gün boyunca iskemik olaylara karşı avantaj benzer majör kanama riski ile sağlanmıştır. Ancak bu sonuçların daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

b.Akut MI'da Fibrinolitik Tedavinin Komplikasyonları

Fibrinolitik tedavinin ana komplikasyonu kanamadır. Bu kanamaların en önemlisi İKK'dır. Genellikle ilk iki gün içinde %0.5 sıklıkta görülür ve rt-PA ile (%0.7) SK'dan daha fazladır. Fibrinolitik trialist'lerin raporlarına göre her 1000 hastanın 3,9'unda inme görülür. İntrakranial kanama için bağımsız risk faktörleri; (23) ileri yaş (>75), bayan cinsiyet, siyah ırk, önceki inme hikayesi, sistolik kan basıncının>160mmHg olması, SK'na karşı rt-PA kullanılması, aşırı antikoagülasyon (INR>4), düşük vücut ağırlığı (bayanlarda <65kg, erkeklerde <80kg)'dır. Fibrinolitik çalışmaların meta-analizinde (FTT) serebral olmayan majör kanama, hayatı tehlikeye sokan veya kan transfüzyonu gerektirenler olarak tanımlanmıştır. Bu analize (FTT) dahil olan çalışmalarda tedavi gören her 1000 hastadan 7'sinde majör kanama bildirilmiştir. Diğer önemli bir komplikasyon, alerjik reaksiyondur. Streptokinaz ve benzer yapıları fibrinolitik ilaçlarla daha sık görülür. Hipotansiyon, kızarma, üşüme, ateş, vaskülit, interstisyel nefrit ve hayatı tehdit eden anafilaksi meydana gelebilir. İki yıl içinde bu uygulama yapıldıysa bu ilaçlar tavsiye edilmez. Tenekteplaz, r-PA, rt-PA, ve ürokinaz daha önce bu ilaçları alanlarda güvenle kullanılabilir (3).

c.Akut MI'nda Fibrinolitik Tedavide Ajan Seçimi

Streptokinaza karşı rt-PA'nin net klinik yararı ve ücret etkinlik analizi, tedavi seçimi için kesin bir fikir vermemektedir. Sağlık sisteminin yapısı ve finansmanı doktorların karar vermesini etkilemektedir. Akut miyokard infarktüsü hastalar yüksek ölüm riski taşıyan (sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, anterior MI, dal bloğu, diyabet, bayan cinsiyet, kalp hızı 100/dk'nın üstünde, sistolik kan basıncı 100mmHg'nın altında, ileri yaş, ST segment yüksekliğinin fazla olması) ve yüksek İKK riski olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Semptomlar başladıktan sonraki ilk 4 saat içinde başvuran yüksek riskli hastalarda infarktüsle ilişkili damarın reperfüzyonu büyük önem taşır. Bu hastalarda rt-PA ve TNK gibi hızlı reperfüzyon sağlayan ajanlar tercih edilir. Fakat ölüm riski düşük olan (örn. inferior MI'lı genç hastalar) ve artmış İKK riski olan (örn. akut hipertansiyonlu) hastalarda SK ile rt-PA eşit seçilirdir. Semptomların başlangıcından 4-12 saat sonra başvuran, düşük mortalite riski ve art-

miş İKK olan (yaşlı, inferiyor MI'ı bulunan hastalar, sistolik kan basıncı 100mmHg'nin üstünde olan, kalp hızı 100/dk' nın altında olan) hastalarda SK fiyat avantajından dolayı rt-PA'ya tercih edilebilir.

Son zamanlarda uzmanlar arasında rt-PA tercih edilen hastalarda reteplaz veya TNK gibi bolus uygulanan ajanların kullanılması yönünde eğilim vardır. Çünkü bu ajanların uygulanma kolaylığı vardır, her yerde uygulanabilir (evde ambulanza), doz hatası az yapıldığı için mortalite ve komplikasyonlarda azalma vardır (3, 16). Fakat bu tür uygulama şekli için gerekli preparatlar ülkemizde henüz bulunmamaktadır.

Yaş, trombolitik tedavi için tek başına bir kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir. İyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalarda (Tablo 4) fibrinolitik tedavinin, yaşlılarda (>75) mortalite üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu popülasyonda heparinin uygun kullanımı çok önemlidir (24). Fibrinolitik tedavinin endikasyonları ve kontrendikasyonları tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

2.Periferik Arter Hastalıklarında Fibrinolitik Tedavi

Trombotik veya embolik tıkanması olan periferik arter hastalarında başlangıçta fibrinolitik tedavi birkaç saatten birkaç güne değişen iv.. infüzyon şeklin-

Tablo2: ACC/AHA'ya Göre Fibrinolitik Tedavi Endikasyonları.

Class I (Mutlaka uygulanması gereken) 1.İlk 12 saat içinde ST elevasyonu (2 veya daha fazla derivasyonda >1mm) ile gelen ve <75 yaş olan herkese 2. ST segment değerlendirilmesini engelleyen dal bloğu ve AMI düşündüren belirti ve bulguları olan hastalar ClassIIa (Uygulanması yararlı olur) 1.ST elevasyonu olup >75 yaş olan hastalar Class IIb (Uygulanması yararlı olabilir) 1.ST elevasyonu olup ağrının 12-24 saatlik döneminde başvuranlar 2.Gelişteki kan basıncı sistolik >180 veya diyastolik >110mmHg olup yüksek riskli Mi olarak değerlendirilen hastalar Class III (kesinlikle uygulanmaması gerekenler) 1.ST elevasyonu olup >24 gelen ve ağrısı geçmiş olan hastalar 2.Sadece ST segment depresyonu olanlar <small>(15. kaynaktan uyarlanmıştır)</small>

de sistemik uygulanmıştır. On çalışmanın meta-analizinde, tıkalı arterde kısmi veya tam açıklık hastaların yaklaşık %40'ında görülmüştür (25). En iyi sonuçlar semptomların başlangıcından sonraki ilk 72 saat içinde tedavi uygulananlarda elde edilmiştir. Bundan sonra fibrinolitik ilacın trombüsün yanına veya içine uygulanmasının hiç komplikasyonsuz lizis sağladığı rapor edilmiş ve sistemik uygulamaya tercih edilen bir alternatif olmuştur. TOPAS çalışmasında ürokinazın doz aralığı, güvenilirliği ve etkinliği cerrahi girişimle karşılaştırılmıştır. Çalışmanın primer son noktası olan altı ayda uzuv kesilmesi olmaksızın hayatta kalma iki grupta da aynı, majör kanama ise ürokinaz grubunda önemli oranda yüksek bulunmuştur. Ürokinazın tek yararı daha az sayıda hastanın açık cerrahi işlem gerektirmesi olmuştur. Amerika'da ürokinaz periferik arteriyel trombolizde en sık kullanılan ajandır. Fakat STILE çalışmasında rt-PA ve ürokinaz karşılaştırılmış, 24 saatlik ve 30 günlük olaylarda önemli derecede fark görülmemiş, rt-PA'nın ilk liziste daha hızlı olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, iki haftadan uzun süredir iskemik semptomu olanlarda cerahi revaskülarizasyon

Tablo 3: ACC/AHA'ya Göre Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonlar

Mutlak 1.Geçirilmiş hemorajik inme veya son bir ay içinde kanama dışı inme/SVO 2.Bilinen intrakranial neoplazi 3.Aktif iç kanama 4.Aort disseksiyonu şüphesi Göreceli Kontrendikasyonlar 1.Gelişte ciddi kontrolsüz hipertansiyon (>180/100mmHg) 2.Kontrendikasyon grubuna girmeyen, geçirilmiş SVO veya intraserebral patoloji öyküsü 3.Tedavi dozunda antikoagülan kullanımı (INR>2-3) bilinen kanama eğilimi 4.Yeni travma (2-4hafta) (kafa travması veya travmatik >10 dk CPR veya majör cerrahi dahil 5.Kompresyon uygulanmayan damar ponksiyonu. 6.Son 2-4 hafta içinde iç kanama 7.SK ve anistreplaz için:Önceden (özellikle 5 gün-2 yıl içinde) uygulanmış olma veya bilinen allerjik reaksiyon 8.Gebelik 9.Aktif peptik ülser 10.Kronik ciddi hipertansiyon öyküsü. <small>(15. kaynaktan uyarlanmıştır)</small>

yon açıkça üstündür, iki haftadan daha kısa zamandır iskemisi olanlarda, acil cerrahi müdahale riski tromboliz riskinden fazla ise hastalarda trombolitik tedavi tercih edilebilir (26).

3. Prostetik Kapak Hastalıklarında Fibrinolitik tedavi

Dört yıllık bir zaman periyodunda semptomatik 32 hastaya (23 mitral, 7 aort, 1 triküspit, 1 mitral+aort), 36 farklı epizodun tedavisi için 54 kez fibrinolitik tedavi verilmiş ve tedavi başlangıcında ve sonrasında hastalara transözofajiyal ekokardiyografi (TEE) uygulanmıştır (toplam 98 kez). Streptokinaz birinci ajan olarak 3 saatte 1500000Ü infüzyon ya da 60000-100000Ü/saat olmak üzere 15-24 saat yavaş infüzyon şeklinde uygulanmış ve ihtiyaç olursa 24 saat içerisinde ikinci bir doz tekrar verilmiştir. Tekrarlayan trombosiz veya SK'ın yetersiz kaldığı durumlarda rt-PA 100mg (10mg bolus, kalanı 5 saat içerisinde) veya ürokinaz (100000Ü/saat, toplam 15 saat) verilmiştir. İlk dozdan sonraki başarı %53 iken TEE sonuçlarına göre tekrar edilen trombolitik tedaviyle bu oran %88'e ulaşmıştır (p<0.01). Büyük trombüslü 4 asemptomatik hasta tek infüzyonla başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Tek uygulamayla obstrüktif trombüslü hastaların %40'ında non obstrüktifli hastaların %75'inde düşük komplikasyon riski ile başarıya ulaşılmıştır (p<0.05). Majör kanama 3 saatlik SK uygulanan grupta görülmüştür (27).

Bir başka çalışmada kapak trombozu bulunan 110 hastaya (mitral 96, aort 14) fibrinolitik tedavi uygulanmış ve 30 ay süreyle takip edilmiştir. Hastaların %80'de tam, %10'unda kısmi hemodinamik düzelmeye olmuş, %8'inde cevap alınamamıştır. Çoğunda atriyal fibrilasyon bulunan 24 hastada emboli (6'sı inme) gözlenmiştir. Kapak trombozunda fibrinolitik tedavi etkili, fakat özellikli atriyal fibrilasyonu olanlarda emboli ve nüks oranları yüksektir (28).

4. Akut İnmede Fibrinolitik Tedavi

Streptokinaz kullanımı ile ilgili çok merkezli üç klinik çalışma yapılmıştır (MAST-E, MAST-1, ASK). Her üç SK çalışması da yüksek oranlarda akut mortalite ve İKK görülmesi nedeniyle tamamlanmadan durdurulmuştur. Akut inmede rt-PA kullanımı dört büyük klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda rt-PA'nın semptomların başlangıcına göre verilmiş zamanı, dozu, mortalite ve komplikasyon oranları tablo-5'de gösterilmiştir. PROACT, PROACT-2 çalışmalarında supraselektif kateterler kullanılarak proürokinaz direkt trombus içine lokal infüzyon veya bölgesel infüzyonla uygulanmıştır. Proürokinaz grubunda mortalite %25, semptomatik İKK %10, rekanalizasyon oranı %66 iken, kontrol grubunda sırasıyla %27, %2, %18 bulunmuştur. Bu uygulama şeklinin artan rekanalizasyon oranları; doğru teşhis, uygulanan ilaç dozundaki azalmaya bağlı artan güvenilirlik gibi avantajları varken, uzman personel gerektirmesi ve

Tablo 4: Bazı büyük çalışmalarda, 75 yaş üstü hastalarda fibrinolitik tedavinin mortaliteye etkisi.

Çalışma	Hasta sayısı (yaş >75)	Mortalite	
		Fibrinolitik tedavi alan	Kontrol grubu
GISSI-1	1215	%28.9	%33.0
ISIS-2	1463	%21.6	%25.2
FTT	5788	%24.3	%25.3
(24. kaynaktan uyarlanmıştır)			

Tablo 5: Akut inmede rt-PA'nın kullanıldığı dört büyük çalışma

Çalışma	Hasta sayısı	Doz mg	veriliş süresi	semptomatik İKK		Mortalite	
				r t-PA%	Plasebo%	r t-PA%	Plasebo%
NINDS	624	0.9mg/kg (90)	3saat	6.4	0.6	17.4	20.6
ECAS-I	620	1.1mg/kg(100)	<6saat	19.8	6.5	22	15.6
ECASS-II	800	0.9mg/kg(90)	<6saat	8.8	3.4	10.5	10.7
ATLANTIS-B	547	0.9mg/kg(90)	3-5saat	7.0	1.1	11.0	6.9
(29. kaynaktan uyarlanmıştır)							

her yerde uygulanamaması dezavantajlarıdır. Bu uygulama şekline FDA onay vermemiştir (29). Bin dokuz yüz seksen birden bu yana 5216 hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde (30) kanama riskine rağmen, fibrinolitik tedavinin ilk 6 saat içinde uygulanmasının ölüm veya bağımlılıkta azalma sağladığı rapor edilmiştir. Sonuç olarak, iskemik inme başlangıcını izleyen 3 saat içerisinde, dozun %10'u bolus tarzında, geriye kalanı ise 60 dakikada tamamlanan infüzyon şeklinde verilmek üzere 0.9 mg/kg (total 90mg) iv. rt-PA kullanılması önerilebilir (29).

5. Pulmoner Embolide (PE) Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik ajanların pıhtıyı hızlı bir şekilde eriterek pulmoner perfüzyon ve sağ ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği, kardiyak indeksi artırdığı ve nüksü azalttığı, birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (31). Pulmoner anjiyografiden sonra fibrinolitik tedavi verilen PE'li hastaların %14'ünde ciddi kanama meydana gelmiştir. Bu oran UFH ile tedavi edilenlerin iki katıdır. Bu hastaların %1.9'unda İKK görülmüştür. Noninvasif testler ile tanı konan PE'li hastalarda kanama komplikasyonlarına ait veriler sınırlıdır. İki çalışmada hiçbir majör kanama rapor edilmemiştir. Çoğunda masif PE olmayan 8 çalışmanın meta-analizinde fibrinolitik alan grupta sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelme ve pulmoner perfüzyonda artış görülmüştür. Fakat fibrinolitik tedavi mortalitede UFH'e karşı avantaj sağlamamıştır. Sağ ventrikül hipokinezisinin bulunması, hangi mekanizma ile olursa olsun yüksek riskte hastaları gösterir (32). Masif pulmoner emboli ve kardiyojenik şok tablosundaki sadece 8 hastayı içeren son çalışmada UFH tedavisi alan 4 hasta ölmüş, trombolitik tedavi alan diğer 4 hasta ise hayatta kalmıştır. Çalışma etik kurallar gereği durdurulmuştur (33). Şu anda klinik çalışmalardan elde edilen veriler, rt-PA infüzyonunun (2 saatte 100mg), ürokinaz infüzyonundan (12-24 saat süreyle 4400Ü/kg/saat) daha hızlı etki ettiğini göstermektedir. Bu rejim 15 dakikada (0.6mg/kg) verilen rt-PA ve SK (1500000Ü/2saatte infüzyon) uygulamasından da daha hızlı hemodinamik düzelme sağlar. On beş dakikada (0.6mg/kg) verilen rt-PA ile ise rölatif kontrendikasyonlu hastalarda kanama olasılığı düşüktür. Akut miyokard infarktüsünün aksine PE'li hastalarda olayın başlamasından iki hafta geçmiş olsa bile uygun vakalarda fibrinolitik tedavi verilebilir. Pulmoner embolide, FDA sadece rt-PA (2saatte 100mg) uygulamasına onay vermiştir.

Otuz dakika arayla 2 kez 10 milyon ünite r-PA ve SK (2 saatte 1500 000Ü) uygulamalarıyla da ümit verici sonuçlar alınmaktadır (34). Şu andaki veriler ışığında, şok ve hipotansiyonla seyreden masif PE'li hastalarda mortalite çok yüksek olduğu için mutlaka trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Normal kan basıncılı, normal doku perfüzyonlu ve sağ ventrikül hipokinezisi olan hastalarda (submasif PE) kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi uygulanması düşünülmelidir. Sağ ventrikül yüklenmesi olmayan hastalarda trombolitik tedavi endike değildir (32).

Pulmoner embolinin olmadığı derin ven trombozunda, fibrinolitik tedavi tartışmalıdır. Fibrinolitik tedaviyle kanama artmasına rağmen, SK kullanımının postflebitik sendromlarda düşüş ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Mutlak veya rölatif kontrendikasyon olmadığında ciddi bir şişlik ve semptomları bulunan proksimal oklüzyonlu hastalarda fibrinolitik tedaviyi düşünmek mantıklıdır (35).

Kaynaklar

1. Hemodynamic Disorders, Thrombosis, and Shock. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. Pathologic Basis of Disease. 5th edition. W.B. Saunders Company; 1994. p.93-123.
2. Enar R: Akut Miyokard İnfarktüsü-Trombolitik Tedavi'98. İstanbul: EKİN Tıbbi Yayın; 1998. s.307.
3. Wong SJ, Murphy JG. Thrombolytic Trials for Acute Myocardial Infarction. In: Murphy JG, editor. Mayo Clinic Cardiology Review. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 175-85.
4. Ohman EM, Harrington RA, Cannon CP, Agnelli C, Cairns JA, Kennedy JW. Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. Chest 2001; 119: 253-77.
5. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of >100 000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.
6. The TIMI Study Group Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial phase I findings. N Engl J Med 1985; 312: 932-6.
7. Verstraete M, Bernard R, Bory M, et al. Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. Lancet 1985; 1 (8433): 842-7.
8. Neuhaus KL, Feverer W, Jeep-Tebbe S, et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. J Am Coll Cardiol 1989;14: 1566-9.

9. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 29: 673-82.
10. 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.
11. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics*. *Lancet* 1995; 346: 329-36.
12. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: The ASSENT-1 trial. *Am Heart J* 1999; 137: 786-91.
13. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: The ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
14. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al, for the ASSENT-2 Investigators. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-t-PA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001; 22: 2253-61.
15. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. Update : ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
16. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2001. p. 1114-201.
17. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction: Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000; 101: 2788-94.
18. The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination of reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
19. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
20. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 338 : 605-13.
21. Antman EM, Louwerenburg HN, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
22. Brenner SJ, Zeymer U, Adgey AAJ, et al. For the INTRO AMI Investigators. Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: The integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 377-86.
23. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the cooperative cardiovascular project. *Stroke* 2000; 31: 1802-11.
24. Estes JM, Topol EJ. Fibrinolytic treatment for elderly patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2002; 87: 308-11.
25. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Streptokinase: a review of its clinical pharmacology, mechanism of action and therapeutic uses. *Drugs* 1973; 5: 357-445.
26. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119: 283-99.
27. Özkan M, Kaymaz C, Kirma C, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1874-80.
28. Gupta D, Kothan SS, Bahl VK et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short-and long-term results. *Am Heart J* 2000; 140: 906-16.
29. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119: 300-20.
30. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke? Stroke module of the Cochrane database of Systemic Reviews. Oxford, UK: Update Software, 1997. Review amendment July 5, 1999.
31. Depalo RL. Near-fatal pulmonary embolism. *Mt Sinai J Med* 2001; 6: 370-7.
32. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report. *European Heart J* 2000; 21: 1301-36.
33. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De Lourdes Garcia M et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomised controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-9.
34. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2001. p. 1886-907.
35. Tapson VF. Pulmonary embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. International Edition: McGraw-Hill; 2001. p. 1625-45.