

AKUT KORONER SENDROMLARIN TEDAVİSİNDE GLİKOPROTEİN IIb/IIIa RESEPTÖR BLOKERLERİNİN YERİ

¹Yrd.Doç.Dr. Mustafa Tuncer, ²Prof.Dr. Talantbek Batyraliev, ¹Yrd.Doç.Dr. Ünal Güntekin, ¹Dr. Hasan Ali Gümrükçüoğlu

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D, VAN, ²Sani Konukoğlu Hastanesi Kardiyoloji Servisi, GAZİANTEP

Kararsız koroner arter hastalığının patogenezinde; önlenabilir birçok etken tarafından oluşturulan endotel fonksiyonlarında kayıp, endotel örtüsünde zedelenme, subendotelyal dokuların kan ve kan elemanları ile temas etmesi sonucu en son basamakta trombus formasyonunun oluşması rol alır.

Akut koroner sendrom (AKS) olarak bilinen unstabil angina, ST elevasyonsuz ve ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsünün fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla yukarıda özetlenen

basamaklarda tromboz oluşumunun önlenilmesi için birçok yeni ilaç geliştirilmiştir.

Bu yazımızda yeni geliştirilen, tromboz oluşumunu trombositlerin kollajene yapışma aşamasında bloke eden Glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptör blokerlerini tartışacağız.

Anahtar kelimer: Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri, Akut koroner sendrom

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:82-90)

GİRİŞ

Acil servise başvuran hastaların istatistiklerine göre, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların üçte birinde akut koroner sendrom teşhisi konulmaktadır. Bu oran göz önüne alındığında ABD'de yılda yaklaşık 2 milyon insan AKS teşhisi almaktadır^{1,2}.

Klinik çalışmalar, AKS'lu hastalarda ve perkütan koroner girişimlerden sonra oluşan akut trombozda, artmış trombosit aktivasyonunun rol oynadığı belirtilmektedir³. İlk defa Herrick MI'nin nedeninin koroner trombus oluşumu ve arteriyel tıkanma olduğunu göstermiştir⁴. Daha sonra yapılan çalışmalar ise tromboz oluşumunda trombositlerin major rolünü açığa çıkarmıştır. Bu çalışmaların sonucunda akut koroner sendromun tedavisinde primer korunmanın (diyet, sigara, hiperkolesterolemi, obezite gibi) yanında trombosit aktivasyonunu farklı basamaklarda bloke ederek tromboz gelişimini önleyen ilaçlar (antitrombositler) önemli yer tutmaktadır.

TROMBOSİT FİZYOLOJİSİ

Trombositler aterosklerotik plağın 'unstable' hale gelmesinde anahtar rol oynarlar¹. İntakt vasküler endotelin potent antiplatelet özelliği vardır. Vasküler

intimal hasar endotelin antiplatelet özelliklerini lokal olarak azaltırken diğer yandan subendotelyal maddeler özellikle kollajen kan akımı ile temas eder. Trombositler hasar bölgesinde kollajene yapışmaya başlar (adezyon). Trombositler ile kollajen etkileşimi temel olarak von Willebrand faktörü yardımıyla gerçekleşir⁵.

Adezyon gösteren trombositlerden bir sonraki aşamada epinefrin, trombin, serotonin, ADP gibi maddeler salınır. Yeni trombositler hasar bölgesine yönlendirilerek trombositler birbirine yapışır (agregasyon) ve tıkaçıcı trombus meydana gelir⁵.

GP IIb/IIIa RESEPTÖRÜ

Trombosit fonksiyonları, farklı görevlere sahip çok sayıda proteinin trombosit üzerindeki reseptörlere bağlanmasıyla olur. GP IIb/IIIa reseptörü trombosit yüzeyi üzerinde en sık bulunan proteindir. İnaktif trombosit yüzeyinde yaklaşık 50-80 bin civarında GP IIb/IIIa reseptörü olduğu gösterilmiştir⁶. GP IIb/IIIa reseptörleri hücreler arasında teması sağlayan 'İntegrin' reseptör ailesinin üyesidir. İntegrin reseptörleri hücre-hücre ve/veya hücre-matriks etkileşimini sağlarlar. Alfa ve beta sub ünitlerinden oluşur⁷.

Endotel hasarı sonucu subendotelyal matriksin açığa çıkmasıyla trombositler aktive olur. Trombositler aktive olunca yüzeyinde olan GP IIb/IIIa reseptörlerinde şekil ve yapı değişikliği olur⁷. Şekil ve yapı değişiklikleri olunca reseptörler fibrinojene bağlanmaya hazır hale gelir. Aktif hale gelen reseptörler fibrinojen üzerinden diğer trombositler ve subendotelyal matriks

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Mustafa TUNCER
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
VAN/ 65100
Tel: 0536 459 33 14
e-mail: drmtuncer66@yahoo.com
Geliş Tarihi:24.12.2007
Kabul Tarihi:03.03.2008

Tablo 1: GP IIb/IIIa inhibitörlerinin sınıflaması

Form	İnhibitör
Monoklonal antikor	Abciximab
Natural GP IIb/IIIa antagonisti	Yılan serumu
Sentetik GP IIb/IIIa antagonisti	
Peptit	Eptifibatide
Peptit olmayan	Tirofiban

ile bağlantılar kurar.

GP IIb/IIIa reseptör blokerlerinin geliştirilmesinde, GP IIb/IIIa reseptörleri ile ilgili kalıtsal bir hastalık olan Glanzman trombositopeni yol gösterici olmuştur⁸.

Hangi yolla olursa olsun trombosit aktivasyonu ve agregasyonun, son ortak yol fibrinojenin GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasıdır^{9,10}. Bu aşamada trombositlerde oluşan agregasyon GP IIb/IIIa reseptörlerinde konformasyon değişikliğine yol açarak fibrinojene bağlanmayı kolaylaştırır. Reseptörün bu önemli fonksiyonunun inhibe edilmesi AKS tedavisi için mükemmel hedef oluşturur.

GP IIb/IIIa RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ: GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri trombosit agonistlerinin uyardığı trombosit agregasyonunu önler. Trombositlerin etkinleştirilmesi çok çeşitli uyarımlarla gerçekleşse de, trombosit agregasyonundaki son ortak basamak trombositlerin fibrinojene bağlanmasıdır. Bu nedenle, trombosit etkinleştirici uyarımla olursa olsun, trombositler GP IIb/IIIa tarafından inhibe edilir^{9,10}.

1983 yılında Coller ve arkadaşları Glanzman trombastenisi olarak bilinen konjenital trombosit defekti ile ilgili yapılan deneysel çalışmaları takiben trombosit agregasyonunu bozan bir monoklonal antikor geliştirmiştir⁸. Daha sonraki deneysel invitro çalışmalar da aspirin, ADP ile uyarılan trombosit agregasyonunu yaklaşık %5-10'u, tiklopidin ve klopidogrel, ADP ile uyarılan trombosit agregasyonunu yaklaşık %30 inhibe ederken, klinik olarak test edilen dozlarda GP IIb/IIIa reseptör blokerleri ise trombosit agregasyonunu yaklaşık %80-90 inhibe ettiği gösterilmiştir¹¹. Buda AKS tedavisinde GP IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin yaygın olarak tedavide kullanılmasına neden olmuştur.

GP IIb/IIIa inhibitörlerinin 3 geniş kategorisi bulunmaktadır:

1- GP IIb/IIIa reseptörü için monoklonal antikor parçası, (abciximab): Coller tarafından tariflenen insan fare kimerik antikorun F(ab) fragmentidir¹². Piyasada bulunan tek non-kompetitif inhibitördür. Bu antikor GP IIb/IIIa reseptörünü geri dönüşümsüz olarak bloke ederek¹³, trombosit ömrü boyunca agregasyonu önler. GP IIb/IIIa reseptörünün yanı sıra

endotel hücreleri üzerindeki vitronektin ve beyaz küreler üzerindeki MAC-I reseptörlerini de bloke eder¹⁴. Herhangi bir yan etki veya kanama durumunda, etkinin geri çevrilebilmesi ancak yeni trombosit verilmesiyle sağlanabilir.

Ayrıca, abciximabın, büyük olasılıkla GP IIb/IIIa'yı ve av β 3'ü çift yönlü durdurması nedeniyle, doku faktörü tarafından trombin oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁴.

2- Eptifibatid ve tirofiban gibi intravenöz peptid ve peptid dışı küçük molekül inhibitörleri: Küçük moleküllü ajanlar içinde FDA tarafından onayı bulunan peptid inhibitör eptifibatide, ve non-peptid inhibitör tirofiban bunlardan ilk ikisidir^{15,16}. Kompetitif inhibitörlerin integrin reseptörüne bağlanması konsantrasyona bağımlı ve reversible olarak gerçekleşir. Bu nedenle, anti-trombosit etkileri infüzyonun süresine bağlıdır ve infüzyon kesildiğinde etkileri nispeten kısa sürede geri çevrilebilir^{15,16}. Kompetitif ve küçük moleküllü inhibitörlerin bu özellikleri kanama komplikasyonlarının önlenmesinde önem taşır.

3- Ksemilofiban, orbofiban, sibrafiban ve roksifiban gibi oral GP IIb/IIIa inhibitörleri: Bunlar da yarışmalı inhibitörlerdir ve genellikle emildikten sonra kanda etkin bileşiğe çevrilen ön ilaçlardır^{17,18}. Oral ilaçların tamamının yarılanma ömrü uzundur, öyle ki sabit düzeyde GP IIb/IIIa inhibisyonu sağlamak için günde bir, iki ya da üç kez verilebilir. Oral uygulama ile uzun süreli (örn, 1 yıldan daha uzun) tedavi olanağı bulunmaktadır.

Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörlerinin Yararlılıklarının Potansiyel Mekanizmaları: GP IIb/IIIa reseptör blokerlerinin akut koroner sendromu bulunan hastalarda klinik sonucu nasıl düzelttiğini açıklayan çeşitli potansiyel mekanizmalar vardır.

Birincisi, trombositin zengin arteriyel trombus içinde trombosit agregasyonunu durdurarak trombusun ilerlemesini önler. GP IIb/IIIa inhibitörleri, kısa süre önce oluşmuş bir trombosit tıkaçını ayrıştırabilir.

İkinci olarak, lezyon bölgesinde çok sayıda trombositin birikmesini önleyerek, pıhtılaşma kaskatında trombin oluşturulması için gerekli bir kofaktör olan trombosit fosfolipid membranının miktarını azaltır.

Üçüncü olarak, trombositin zengin bir trombus, kısmen PAI-I (trombositte yüksek konsantrasyonlarda bulunan fibrinolizin güçlü bir doğal inhibitörü) artışına bağlı olarak trombolize (trombolitik tedavi ya da endojen tromboliz) karşı direnç gösterebilir¹¹.

Bu ajanların kardiyolojide anti-trombosit tedavi olarak etkinliğini ilk ortaya çıkartan çalışmalar, perkutan koroner girişim (PKG) geçiren hastalarda yapılmış ve prognoza önemli faydaları gösterilmiştir. PKG sonrasında, en korkulan komplikasyon akut

Tablo 2: Yarışmalı ve yarışmasız GP IIb/IIIa reseptör blokerleri arasındaki farklar

	Nonkompetitif (abciximab)	Kompetitif (eptifibatide)
Reseptörlere bağlanma	Geri dönüşsüz	Geri dönebilir
Spesifite	Çapraz reaksiyon	Yüksek spesifite
Biyolojik yarı ömrü	Uzun (4-6 saat)	Kısa(30-120 dakika)
Antiplatelet etkinin süresi	2-3 gün	Saatler
Kanama riski	Yüksek	Düşük
İmmunojenite	Yüksek	Yok

tıkanmadır. Trombosit agregasyonu gerek PKG sonrası akut tıkanmada, gerekse akut koroner sendromlarda anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle, PKG esnasında bu ajanların başarısı, AKS' da GP IIb/IIIa inhibitör tedavisi çalışmalarına ön ayak oluşturmuştur.

Koroner Anjiyoplasti Sırasında Glikoprotein IIb/IIIa İnhibisyonu: FDA, PKG sırasında üç ilacın kullanımını onaylamıştır. Bunlar; absiksimab, eptifibatid ve tirofiban (Aggrastat) tır.

Abciximab: GP IIb/IIIa inhibitörlerinin başlangıç denemesi PCI uygulanan hastalarda gerçekleştirilmiştir. İskemik komplikasyonların önlenmesinde abciximabın değerlendirildiği (EPIC) çalışmasında yüksek riskli PKG uygulanan hastalarda, abciximab bolus ve infüzyonu plaseboya göre 30 günde ölüm, Mİ ya da acil revaskülarizasyonu %35 oranında azaltmıştır. (%8.3 ve %12.8, p= 0.008)¹⁹. Uzun süreli izlemde, 6 ay ve 3 yılda anlamlı yararlar sağlanmıştır^{20,21}.

Perkütan koroner girişimde abciximab ile GP IIb/IIIa reseptörlerinin bloke edilmesiyle uzun süreli sonuçları değerlendirme amaçlı (EPILOG) elektif PKG çalışmasında başlıca kardiyak olaylarda benzer düzeyde azalmalar gözlenmiştir. Abciximab artı düşük doz heparin grubunda 30 günde ölüm, Mİ ya da acil revaskülarizasyon oranı %5.2 bulunurken, aynı oran yalnız, heparinin kullanıldığı grupta %11.7 bulunmuş ve risk azalması %58 olarak saptanmıştır (p<0.001)²¹. Abciximab artı standart dozda heparin iskemik komplikasyonlarda %5.4 oranında ve anlamlı ölçüde bir düşüş sağlamıştır (p<0.001)²¹. Abciximab eklendiğinde ölüm ya da Mİ benzer ölçüde ve %50'den fazla azalmıştır. Abciximab ile birlikte düşük doz heparin kullanırken majör kanama sıklığında ya da transfüzyon ihtiyacında plasebo grubu ile bir farklılık görülmemiştir.

Perkütan koroner girişim uygulanan inatçı anjinalı 1265 hastanın katıldığı kararsız inatçı anginada abciximab tedavisi (CAPTURE) çalışmasında PCKG'dan 24 saat önce başlanan abciximabın yararlı olduğu bulunmuştur²². Hastaların tümüne kardiyak

kateterizasyon ve ertesi gün planlanan PKG uygulanmıştır. Abciximab kullanmayla ölüm, Mİ ya da acil revaskülarizasyon %15.9'dan %11.3'e inmiştir (p=0.012)²².

Yine perkütan koroner girişim uygulanan akut koroner sendromlu 2022 hastada, klopidogrel ön tedavisi sonrası plaseboya karşı abciximab'ın etkinliğinin araştırıldığı ISAR-REACT 2 çalışmasında, troponin seviyesi yüksek olan grupta, 30 gün içinde ölü, Mİ veya acil revaskülarizasyon abciximab grubunda daha az görülmüş (plasebo %18,3, abciximab %13,1, p=0,07) fakat troponin seviyesi normal olan grupta fark gözlenmemiştir²³. Diğer çalışmalara benzer olarak abciximab'ın asıl faydası işlem sırasında oluşan Mİ'den azalma ve acil revaskülarizasyon ihtiyacındaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Ancak yakın zamanda yayınlanan bir meta analizde primer PKG planlanan, ST elevasyonlu Mİ hastalarında acil CABG ihtiyacı olabileceğinden dolayı erken GP IIb/IIIa reseptör blokerleri ile tedavide (özellikle abciximab kullanılacaksa) kanama riskinden dolayı dikkatli olunması gereği vurgulanmıştır²⁴.

Koroner stent uygulamasında GP IIb/IIIa inhibisyonunun yararı stent işleminde trombosit GP IIb/IIIa inhibitör değerlendirilmesi (EPISTENT) çalışmasında gösterilmiştir²⁵. Aspirin, thinopiridin ve heparin alan 2399 hasta stent + plasebo, stent+abciximab, anjiyoplasti+abciximab olarak 3 gruba ayrıldı. Yalnız stent işlemiyle karşılaştırılınca 30 günde ölüm, Mİ ya da acil revaskülarizasyon oranları her iki abciximab grubunda da azalmıştır, stent artı abciximab grubunda %10.8'den %5.3'e (p<0.001) ve abciximab ile birlikte balon anjiyoplasti grubunda %10.82'den %6.9'a (p=0.007)²⁵. Yararlılıklar 6 ay ve bir yılda devam etmiştir. Stent artı abciximab grubunda, yalnız stent uygulanan gruba göre 1 yıllık mortalite anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur²⁶.

Eptifibatide: Elektif ya da acil PKG uygulanan hastaların katıldığı Trombosit Agregasyonunu ve koroner trombozu en aza indirmek için IMPACT-II çalışmasında hastalar işlemden sonraki 20-24 saat içinde eptifibatidin iki dozundan birini ya da plasebo almak

üzere rasgele yöntemle gruplanmıştır. Ancak, çalışmadan sonra bu dozların (infüzyon hızları saatte 0.5 ve 0.75 mg/kg) sadece %50-60 oranında trombosit inhibisyonu sağladığı bulunmuştur. Çalışmanın birincil son noktası 30 günde bileşik ölüm, MI, acil revaskülarizasyon gereksinimi ya da ani damar kapanması için stent yerleştirilmesidir. Düşük doz ve yüksek doz eptifibatid tedavisi alan gruplarda plasebo grubuna göre bileşik olay sıklığında azalma eğilimi (sırasıyla, %9.2, %9.9 ve %11.4; düşük doz eptifibatid için p=0.063) saptanmıştır²⁷.

Eptifibatid Tedavisiyle Trombosit Reseptör IIb/IIIa'nın artırılmış baskılanması (ESPRIT) çalışmasında daha yüksek bir doz (ilk olarak 180 mikrog/kg bolus ve ardından saatte 2.0 mikrog/kg infüzyon beraberinde, ilk bolustan 10 dakika sonra uygulanan 180 mikrog/kg'lık ikinci bolus) denenmiştir. Bu doz, Kararsız Anginanın Baskılanması için trombosit IIb/IIIa Reseptör Desteği Çalışması'nda (PUR-SUIT)²⁸ kullanılan doza benzemektedir ve %85-95 trombosit inhibisyonu hedeflenmiştir. İkinci bolus, işlemin erken döneminde trombosit agregasyonu inhibisyonunda bir düşüş olmaması için eklenmiştir. Bu çalışmaya kararlı ya da kararsız angina veya yakın zamanlı ancak akut olmayan MI hastaları katılmıştır. Birincil son nokta 48 saat içinde ölüm, MI, acil revaskülarizasyon ya da trombotik olay olarak belirlenmiştir. Ölüm yada MI'de %37 azalma (%10,5 ve %6,6 p=0,0017) saptanmıştır. Kırk sekiz satteki ölüm ya da MI relatif %40 azalma ile %9,2 den %5,5 e düşmüştür. Ölüm, MI ya da hedef damar revaskülarizasyonu %9,3den %6,0'a düşmüştür.

Daha yakın bir zamanda yapılan REMOVE çalışmasında, elektif PKG planlanan prosedür öncesi aspirin ve thinopiridin alan 159 hasta iki gruba ayrılarak prosedür sırasında, bir gruba yalnız eptifibatide diğer gruba ise unfraksiyone heparin ve eptifibatide verilmiş. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan Landefeld kanama indeksi, yalnızca eptifibatide alan grupta anlamlı olarak daha düşüktü (eptifibatide %3,0, eptifibatide+UFH %3,9 p=0,03). Sonuç olarak elektif PKG sırasında agresif antiplatelet tedavi (antikoagülan olmadan aspirin, clopidogrel ve eptifibatide) ile kanama komplikasyonunun daha az olduğu görülmüştür²⁹.

Tirofiban: Peptit olmayan GP IIb/IIIa antagonisti olan tirofibanın yarı ömrü kısa olup³⁰ sağlıklı gönüllülerde yapılan tirofiban infüzyonu trombosit agregasyonunu doza bağımlı olarak inhibe etmiştir³⁰. RESTORE çalışmasına yüksek riskli PKG uygulanan 2139 hastaya 10 mikg/kg bolus ve daha sonra dakikada 0.15 mikrog/kg infüzyon 36 saat verilmiş tirofiban birincil bileşik son nokta (30 gün ölüm, MI,

hedef damar iskemisi nedeniyle revaskülarizasyon veya ani damar tıkanması nedeniyle stent yerleştirilmesi) oranı azalmıştır. Ancak bu istatistiksel anlam taşımamaktadır (%10,3 ve %12,2, %16 risk azalması p=0,16) Tirofiban ile 30 gün ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon oranı %24 azalmıştır. (%8 ve %10,5 p=0,052)³¹.

Yüksek riskli koroner anjioplasti sırasında iskemik komplikasyonlardan korunmak için yüksek doz tirofiban tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı ADVANCE çalışmasında 202 hasta alındı. Hastalara prosedürden hemen önce 25 mikrog/kg 3 dakika infüzyon takiben 0,15 mikrog/kg 24-48 saat tirofiban infüzyon yapıldı. Hastalar 6 ay boyunca takip edildi. Ölüm, MI ve hedef damar revaskülarizasyonu gibi bileşik son nokta insidansını %35 oranında yüksek doz tirofiban grubunda azalmış olarak bulundu. Tirofibanın güvenlik profili plasebo ile aynı bulundu³².

TİGER-PA çalışmasında primer PKG yapılacak hastalar erken (acil serviste) ve geç (kateter laboratuvarında) tirofiban verilmesinin karşılaştırıldığı bu çalışmanın sonuçları; tirofibanın erken verilmesinin anjiyografik olarak TIMI akımının ve 30 günlük major kardiyak olayların anlamlı derecede azaldığı gösterildi³³.

UNSTABİL ANJİNA VE NON Q MİYOKARD İNFAKTÜSÜNDE

GP IIb/IIIa Antagonistleri: Yapılan çalışmalarda; ST segment değişikliği, diyabet ve troponin pozitifliği gibi yüksek risk içeren hastalarda GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri bu risklerin bulunmadığı hastaları içeren gruplarla karşılaştırıldığında daha fazla faydalı olan ajanlardır. Özellikle de bu grup ilaçlar AKS vakalarında en büyük yarar göğüs ağrısından itibaren ilk 6-12 saat içerisinde tedaviye başlanan hastalarda sağlanmaktadır¹.

Tirofiban'la yapılan PRISM³⁴ ve PRISM-PLUS³⁵ çalışmaları, AKS' da GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı için köşe taşı oluşturmuşlardır. 3232 hasta ile yapılan PRISM çalışmasında EKG'de ST değişikliği veya enzim pozitif olan kararsız anjinalı vakalar heparinle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın diğer çalışmalardan farkı heparin ile GP IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin direkt olarak karşılaştırılmasıdır. Birincil bileşik son noktalar (ölüm, MI, refrakter iske mi) tirofiban grubunda belirgin derecede azalmıştır (% 3.8 tirofiban grubu ve % 5.6 heparin grubu, p= 0.01). Diğer taraftan 30 günlük takipte gruplar arasındaki fark, istatistiksel anlamını yitirmiştir (% 17.1 heparin grubu ve % 15.9 tirofiban grubu, p= 0.34). Alt grup çalışmaları, tirofiban'dan en çok fayda gören grubun yüksek troponin düzeyli veya yüksek riskli

vakalar olduğunu gösterilmiştir³⁴.

PRISM-PLUS çalışmasında ise kararsız anjinal hastalar, tirofiban, heparin ve tirofiban+heparin grubuna randomize edildi³⁵. Tirofiban ve heparin verilen grupta bileşik son noktalar olan ölüm, MI ve refrakter iskemiye istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı (%17.9 ve %12.9, p= 0.004), bu fayda 30 günlük ve 6 aylık takiplerde de sürmüştür.

Yine bu çalışmada anjiyografik incelemesi yapılan 1491 hastanın, tirofiban tedavisi sonrasında sorumlu lezyonların trombus yükünde belirgin azalma ve koroner akım TIMI derecesinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir³⁶. Bu çalışma sonuçlarında ilginç olan bir diğer nokta, yalnız tirofiban'ın kullanıldığı grupta plaseboya kıyasla mortalitenin artmış bulunmasıydı. Oysaki aynı ajanla yapılan PRISM çalışmasında, tirofiban yalnız başına kullanıldığında heparine kıyasla faydalı bulunmuştur³⁴.

Küçük molekülü, kompetitif inhibitörlerden bir diğeri eptifibatide benzer şekilde çok merkezli çalışmalarda test edilmiştir. Günümüze kadar yapılmış olan GP IIb/IIIa çalışmalarının en büyüğü olan PURSUIT çalışması, kararsız anjinal (ST-T değişikliklerinin veya enzim yüksekliğinin eşlik ettiği göğüs ağrısı olarak çalışmada tanımlanmış) 10.948 hastada eptifibatide infüzyon tedavisini, plaseboyla karşılaştırmıştır²⁸. Ölüm ve MI sıklığı tedavi grubunda plaseboya kıyasla anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (%15.7 ve %14.2, p= 0.042). Bu yaralı etkinin 6 ay takip sonrası da devam ettiği saptanmıştır.

Bu çalışmalarda farklı protokoller kullanıldı. Bazı çalışmalarda (CAPTURE gibi) bütün hastalar PKG' e giderken, PRISM-PLUS çalışmasında olguların %30.5' u, PURSUIT çalışmasında ise %13' ünün PKG uygulanmıştır. Sonuçlara toplu olarak bakıldığında²⁶, GP IIb/IIIa tedavisi bütün çalışmalarda ölüm ve MI riskini azaltırken, yararlılığının PKG geçiren hastalarda katlanarak arttığı dikkat çekmektedir³⁶. PKG geçirmemiş olguların daha çok "düşük riskli" olgular oluşu, GP II b/IIIa tedavisinden nispeten daha az yaralanmasını açıklayabilir.

Bir diğer önemli nokta, bu çalışmaların sonuçlarına bakarak değişik ajanların birbirleriyle karşılaştırılmamalıdır (eptifibatide ve tirofiban gibi vs.), çünkü bu çalışmalara hastalar farklı kriterlere göre dâhil edilmiş, farklı protokoller ve sonuç noktalar kullanılmış ve belki en önemlisi farklı ülkelerde çalışmalar yapılmıştır.

Yine AKS patogenezinde sorumlu olan trombusun GP IIb/IIIa inhibitör tedavisi ile rezolüsyonuna dair anjiyografik bilgiler PRISM- PLUS ve CAPTURE çalışmalarından elde edilmiştir.

Tirofiban'ın fayda mekanizmasını araştırmak amacıyla PRISM-PLUS çalışmasının bir parçası olarak anjiyografik bir alt çalışma yapılmıştır³⁶. Heparin ve aspirine karşılaştırıldı gında heparin ve aspirin ile birlikte tirofiban ile tedavi edilen hastalarda koroner trombusun daha küçük olduğu gözlemlenmiştir. Tanımlanabilen trombusu olan hastaların sayısı yüzde 24'den 17'ye düşmüştür ve genel trombus derecesinde ise yüzde 23'lük bir iyileşme görülmüştür (p =0.022)³⁶. Yine bu çalışmada TIMI 3 akımın %75.4'den %81,9'a çıktığı ve akımda genel olarak yüzde 35'lik bir iyileşme olduğu görülmüştür (p= 0.022).

Benzeri veriler ayrıca CAPTURE çalışmasında elde edilmiştir²². Hep birlikte bu veriler, tirofiban'dan kaynaklanan güçlü trombosit inhibisyonu ile koroner kan akımındaki iyileşme ve hastaların klinik sonuçlarında ortaya çıkan iyileşme arasında patofizyolojik bir ilişki oluşturmaktadır.

ST elevasyonsuz akut koroner sendromların tedavisinde GP IIb/IIIa inhibisyonunun yararları konusunda bir destek de TACTICS, TIMI-18 çalışmasından gelmektedir. Tirofibanın "upstream" kullanımını ile birlikte erken invazif yaklaşım, konservatif tedaviye göre daha üstü bulunmuştur (6. ay ölüm, MI ve reküran akut koroner sendrom gelişim oranları sırayla % 15 .9 ve 19.4, p<0.025)³⁸.

Marco Roffi ve arkadaşlarının yaptığı PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON-A, PARAGON-B, PURSUIT ve GUSTO IV çalışmasının meta analizinde AKS olan diabetik hastalarda mutlaka verilmesi gerektiği sonucu varmışlardır³⁹.

Yüksek riskli hastalar içinde konservatif tedaviden çok erken girişimsel tedavi veya cerrahi tedavi uygulananlarda daha önemli boyutta fayda elde edilmektedir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile elde edilen en büyük faydalar perkütan koroner girişim yapılan hastalarda olmuştur¹. Gerek perkütan girişim gerekse koroner bypass cerrahisine gidecek olan yüksek riskli hastalarda invazif tedaviye kadar olan zamanda başlanan GP IIb/IIIa inhibitörleri MI veya ölüm riskinde % 30-70 arasında azalma sağlamaktadır¹. Yüksek riskli hastalarda GP IIb/IIIa inhibitörü tedavisine erken başlanması elde edilen yararı artırmaktadır.

Perkütan koroner girişime gidecek hastalarda glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin kullanılması kılavuzlarda tavsiye edilmesine rağmen bu ilaçların başlama zamanı konusunda net bilgi yoktur. Bu konuyu aydınlatmak için yapılan CRUSADE çalışmasında non-ST segment elevasyonlu MI olan 30830 hasta prosedürden bir saat önce ve prosedür esnasında glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokeri

başlanmak üzere iki gruba ayrılmış. Hastanede ölüm ve reinfakt oranı upstream başlanan grupta daha az oranda görülmüştür⁴⁰.

ST ELEVASYONLU AMİ

AMI'de erken uygulanan trombolitik tedavi mortaliteyi belirgin derecede azaltmaktadır⁴¹. Fakat trombolitik tedavinin başarısı, tıkalı damarda kan akımının tekrar başlamasına bağlıdır. Ancak en iyi trombolitik ajanla dahi %30-40 vakada reperfüzyon gerçekleşmemektedir. Ayrıca %20 vakada trombolitik tedavi sonrası başarılı reperfüzyon sonrası yeniden trombus oluşumu ve tıkanma yaşanmaktadır⁴².

GP IIb/IIIa inhibitörleri AMI' da trombolitik tedaviyle kombine kullanılması fikri araştırmacıları ilk günlerden beri meşgul etmiştir. Gold ve arkadaşları, bu fikri insanlar üzerinde ilk deneyen gruplardan oldu⁴³. Ön duvar enfarktüsü'yle acil servise başvuran 13 hastada, infarkta yol açan damarın tıkalı olduğu gözlemlendikten sonra abciximab başlanmıştır. Yedi olguda başka bir müdahaleye gerek kalmadan damarın açıldığı gözlemlendi⁴⁴.

RAPPORT çalışmasında, akut MI geçiren 483 hasta, primer anjioplasti esnasında ve sonrasında abciximab' veya plaseboya randomize edildi⁴⁵. Bileşik sonuç noktalar olan ölüm, MI, acil revaskülarizasyon 7. günde abciximab alan grupta anlamlı derecede azalmış bulundu (%8.3 ve %3.3, p= 0.015).

PARADIGM çalışmasında Semptomlar başladıktan 12 saat içinde, ST elevasyonlu hastalar streptokinaz veya tPA aldı⁴⁶. Çalışma sonuçları lamifiban alan hastalarda reperfüzyonun daha çabuk ve tam olduğunu gösterdi. TIMI 14 çalışması, ST elevasyonlu MI geçiren 900 hastada, abciximab, tPA, ve abciximab artı azaltılmış doz trombolitik tedavilerini karşılaştırdı. Çalışmada primer sonuç nokta koroner anjiyografide TIMI II ve TIMI III akım dereceleri olarak belirlendi. 60. dakikada tPA alan hastaların sadece % 43'ü TIMI III akım gösterirken, tPA ve abciximab alan hastalarda bu oran % 77'ye çıktı⁴⁷.

GUSTO V çalışması, ST elevasyonlu MI'da GP IIb/IIIa inhibitör tedavisini değerlendiren en büyük çalışma olup, yeni yayınlanan sonuçları büyük ilgi uyandırdı⁴⁸. Bu çalışmada semptomların başlamasından sonra ilk 6 saat içerisinde hastaneye başvuran ve ST elevasyonlu MI teşhisi konulan toplam 16.588 hasta, standart doz reteplaz (30 dakika arayla, iki 10 unitelik enjeksiyon, hasta sayısı: 8260) veya tam doz abciximab ve yarı doz reteplaz (hasta sayısı: 8328) arasında randomize edildi. Sonuç olarak, reteplaz ve abciximab kombinasyonu 30 günlük mortaliteye etki etmezken, rekürren iskemi, tekrar MI ve acil revaskülarizasyon riskini azalttı.

SASTRE çalışmasında semptomların başlangıcından sonra 6 saat içinde başvuran 144 hasta düşük doz alteplaz artı trofiban (72 kişi) veya trofiban artı primer PKG'ye randomize edildi. 72 tane kontrol hastasına ise standart strateji olan tam doz alteplaz veya stent uygulanan gruptu. Tüm hastalara 90. dakikada anjiyografi uygulandı. Primer son nokta 90. dakikada TIMI III akımı olması sekonder son nokta TIMI myokardiyal reperfüzyon oranı, 30 gün içinde ölüm reinfarktüs, refrakter iskemi, inme kalp yetmezliği, revaskülarizasyon uygulanması ve pulmoner ödemdi. 90. dakikada yalnız alteplaz ile tedavi edilenlerde TIMI III akımı %42, düşük doz alteplaz ve tirofiban alanlarda ise %64 idi. Standart stent kullananlarda TIMI III akımı %81, trofiban ve stent kullananlarda ise %92 idi⁴⁹.

TITAN-TIMI 34 çalışmasında ise başlangıç semptomları 20 dakika ve 6 saat arasında olan acil servise ST elevasyonlu MI ile gelen ve PKG düşünülen vakalarda acil serviste erken eptifibatide tedavisi yapılan grupla kateter laboratuvarında eptifibatide verilen grup arasında yapılan anjiyografik değerlendirmede (TIMI frame counts reflecting epicardial flow, superiyor myocardial perfusion) erken tedavi alan grupta sonuçların daha üstün olduğu görülmüştür⁵⁰.

KOMPLİKASYONLAR

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile tedavide majör kanamalar heparin ve aspirin kullananlardan biraz daha yüksek görülmektedir. (% 2.4'e karşı % 1.4, p=0,0001). Trombositopeni de seyrek fakat önemli bir komplikasyondur (% 0.2-0.5) (1). Kliniğimizde kateter laboratuvarını kurulduğu 2003 yılından bu güne kadar bir vakada tirofibana bağlı transfüzyon gerektiren ciddi trombositopeni gelişti⁵¹. Kanamalarda artış ve tekrarlayan trombotik olaylar ile seyredebilir. Bu nedenle GP IIb/IIIa infüzyonları sırasında aralıklı trombosit sayımları yapılmalıdır¹.

MALİYET-ETKİNLİK

Zaten pahalı olan AKS'ların tedavisi, tüm dünyada ve ülkemizde her yıl yeni AKS vakalarının gelişmesi ve bu vakaların komplikasyonlarının tedavisi önemli bir maliyet sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Bu yüzden daha iyi tedavi başarısı ve komplikasyonların önlenmesi için Glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin tedavi protokollerinde yer alması bu ilaçların maliyet/etkinlik sorununu da gündeme getirmiştir.

Bu konuda en geniş maliyet/etkinlik araştırması olan ve trofiban alan hastalarda PRAIS-UK çalışma verilerinin özetle sonucu: Her ne kadar ilave maliyet

artıyor gibi görünse de daha sonraki komplikasyonların getirdiği maliyet özellikle yüksek risk grubu içeren hastalarda sonradan oluşabilecek komplikasyonların tedavi maliyeti ile kıyaslandığında Glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin kullanılmasının uygun olduğu sonucuna varmışlardır⁵².

KLAVUZLAR

Son yıllarda Yoğunlaşan yeni çalışma sonuçlarına rağmen GP IIb/IIIa blokerleri hakkında ACC/AHA kılavuzunda belirtilen öneriler aynen varlığını sürdürmektedir.

SINIF I:

1. Kateterizasyon ve PKG planlanan hastalarda aspirin ve heparine ek olarak bir glikoprotein IIb/IIIa antagonisti başlanmalıdır. Glikoprotein IIb/IIIa antagonisti PKG'den hemen önce de başlanabilir (Kanıt düzeyi A).

SINIF IIa:

1. İskemisi devam eden, troponin yüksek bulunan veya diğer yüksek risk özellikleri bulunan ve invaziv tedavi planlanmayan hastalarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı veya fraksiyone olmayan heparine ek olarak eptifibatid veya trofiban başlanmalıdır (Kanıt düzeyi A).

2. Aspirin, heparin ve clopidogrel almakta olan bir hastada kateterizasyon veya PKG planlanıyorsa GP IIb/IIIa antagonisti primer girişimden hemen önce uygulanabilir (Kanıt düzeyi B).

SINIF IIb:

1. İskemi veya yüksek risk faktörleri bulunmayan ve PKG planlanmayan hastalarda eptifibatid veya trofiban başlanmamalıdır.

SINIF III:

1. PKG planlanmayan hastada abciximab planlanmamalıdır.

SONUÇ

Akut koroner sendromların ve komplikasyonlarının tedavisinin zorlukları halen güncelliğini korumaktadır. Tromboz oluşumunu son basamakta engelleyen ve birçok çalışmada etkinlikleri kanıtlanmasına rağmen, GP IIb/IIIa antagonistleri ilgili tartışmalar halen devam etmektedir.

Fikir ayrılığı olan konuların başında, tartışmalı bazı çalışmaların sonuçların ortaya çıkması, ilaca bağlı komplikasyonlar ve belki de en önemlisi zaten pahalı olan akut koroner sendrom tedavisinin hem dünya hem de ülkemizde GP IIb/IIIa antagonistlerinin tedaviye eklenmesi ile maliyetin artmasıdır. Fakat AKS tedavisinde gösterilen faydalı etkileri ve daha sonraki komplikasyonları önleyerek elde edilen kazancın daha üstün olduğu gözükmektedir. Bu

sebeple özellikle yüksek riskli hastalarda kılavuzların belirlediği ölçülerde kullanılmasının faydalı olabileceği gözükmektedir.

Bu ilaçlarla ilgili hem tedavi etkinliği ve hem de maliyet etkinlikle ilgili daha geniş ve detaylı çalışmaların yapılmasında ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease. 7 th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 1243-79.
2. Giugliano PR, Braunwald E. The year in non-ST segment acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 906-19.
3. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. N Eng J Med 1986;315:983-89.
4. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912;59:2015.
5. Konkle BA, Schafer AI. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease. 7 th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 2067-92.
6. Cha YM, Murphy JG, Wright RS. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. Murphy JG editor. Mayo clinic cardiology review. Second edition. Philadelphia: Lippincot Williams;2000: 81;1263-74.
7. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. Cell 1987;48:549-554.
8. Cavallini C, Chirillo G. Non-ST-elevation acute coronary syndromes management: a fresh look at glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Eur Heart J Suppl 2005; 7: K10-4.
9. Pytela R, Pierschbacher MD, Ginsberg MH. Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: Member of a family of Arg-Gly-Asp specific adhesion receptors. Science 1986;231:1559-62.
10. Phillips DR, Charo IF, Parisi LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex, Blood 1988;71 :831-43.
11. Cannon CP, Fuster V. Trombogenez, antitrombotik ve trombolitik tedavi. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10. baskı Türkçe çevirisi McGraw Hill 2002;44:1373-1435.
12. Collier BS. A new murine monoclonal antibody report an activation-dependent change in the conformation and/or microenvironment of the

- platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. *J Clin Invest* 1985; 76:101-108.
13. Collier BS, Folts JD, Scutter LE, Smith SR. Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in an experimental model. *Blood* 1986; 68:783-86.
 14. Reverte JC, Beguin S, Kesseis H, et al. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. *J Clin Invest* 1996; 98: 863-74.
 15. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ambrose J; et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll of Cardiol* 1996; 27:536-642.
 16. Tcheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker eptifibatid in elective coronary intervention. *Circulation* 1995; 91:2151-57.
 17. Kereiakes DJ, Runyon JP, Kleiman NS, et al. Differential dose response to oral ximelofiban after antecedent intravenous abciximab: Administration for complex coronary intervention. *Circulation* 1996; 94:906-10.
 18. Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, et al. A randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, siofiban, in patients after an acute coronary syndrome: Results of the TIMI 12 trial. *Circulation* 1998; 97:340-49.
 19. Mousa SA, Bozarth J, Youssef A, Levine B. Oral antiplatelet efficacy of the platelet GPIIb/IIIa antagonist, DMP754 in nonhuman primates. *Thromb Res* 1998; 89:217-25.
 20. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: Results at six months. *Lancet* 1994; 343:881-86.
 21. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:1689-96.
 22. CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled of abciximab before and during coronary intervention in coronary unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 1999; 353:1429-35.
 23. Kastrati A, Mehilli J, Neuman FJ, et al. Abciximab in patients with Acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-38.
 24. De Carlo M, Meselli D, Cortese B, et al. Emergency coronary artery bypass grafting in patients with acute myocardial infarction treated with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *Int Jour of Cardiology* 2008;123:229-331.
 25. The EPICENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess the safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352:87-92.
 26. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al. Outcomes and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: a multicentre randomized trial. *Lancet* 1999; 354.
 27. Tcheng JE. Impact of eptifibatid on early ischemic events in acute ischemic coronary syndromes: a review of the IMPACT II trial. *Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis. Am J Cardiol.* 1997; 18;80(4A):21B-28B.
 28. PURSUIT trial investigator. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med.* 1998; 13;339:436-43.
 29. Valencia R, Price MJ, Sawhney N, et al. Efficacy and safety of triple antiplatelet therapy with and without concomitant anticoagulation during elective percutaneous coronary intervention (the REMOVE trial) *Am J Cardiol* 2007;100:1099-1102.
 30. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, et al. MK-383(L 700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993; 88: 1512-17.
 31. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, et al. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:28-34.
 32. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:14-9.
 33. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive

- platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation*. 2003;107:1497-501.
34. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Eng J Med* 1998;338:1498-1505.
 35. PRISM-PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;338:1488-97.
 36. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: angiographic results from the PRISM-PLUS trial. *Circulation* 1999;100:1609-15.
 37. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;100:2045-48.
 38. Cannon CP, Weintraub W, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-87.
 39. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767-71.
 40. Tricoci P, Petersen ED, Chen AY, et al. Timing of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use and outcomes among patients with non-ST segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (Results from CRUSADE) *Am J Cardiol* 2007;99:1389-93.
 41. Cannon CP, Thompson B, McCabe CH, et al. Predictors of non-Q myocardial infarction in patients with acute ischemic syndromes: An analysis from the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III trials. *Am J Cardiol* 1995;75:977-81.
 42. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, or both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;11:349-60.
 43. Gold HK, Garabedian HO, Dinsmore RE, Guerrero LJ, Cigarroa IE, Palacios IF, Leinbach RC. Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators. *Circulation* 1997;95:1755-59.
 44. Ağırbaşı M, King SB. New frontiers in the reperfusion of myocardial infarction. *Tr J Med Sci* 1999;28:1-6.
 45. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Effect of abciximab on the pattern of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty RAPPORt investigators. ReoPro And Primary PTCA Organization and Randomized Trial. *Am J Cardiol*. 1999;84:728-30.
 46. The PARADIGM Investigators. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: Results of the platelet aggregation receptor antagonist dose investigation and reperfusion gain in myocardial infarction (PARADIGM) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2003-2010.
 47. Giugliano RP, Antman EM, McCabe CH, Anderson KM, Adgey AAJ, Kieiman NS, Ghali M, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab + tPA improves coronary flow in a wide range of subgroups: Results from TIMI Circulation 1998;98:1-560.
 48. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357.
 49. Martinez-Rios MA, Rosas M, Gonzalez H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):280-87.
 50. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Von de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189-98.
 51. Eryonucu B, Tuncer M, Erkoc R. Repetitive profound thrombocytopenia after treatment with tirofiban: a case report. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004;18:503-505.
 52. Bakhai A, Flather MD, Collinson JR et al. National economic impact of tirofiban for unstable angina and myocardial infarction without ST elevation; example from the United Kingdom. *Int J Cardiol*. 2003;91:163-72.

Akgül ve ark.
??

TGKD Cilt 11, Sayı 2
Mayıs 2007:

