

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin Akut Koroner Sendromlarda Kullanımı

Dr. Nihal AKAR, Dr. Alper CANBAY, Dr. Okan GÜLEN, Doç. Dr. Erdem DIKER,
Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Akut koroner sendromun patofizyolojisi aterosklerotik plakin fissüre veya rüptüre olmasını takiben ortaya çıkan platelet agregasyonunu ve sonuçta trombus oluşmasını içermektedir. Trombositlerin akut koroner sendromun patogeneğinde önemli rol oynaması nedeniyle antitrombotik ilaçlar olan anfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin bu alanda kullanımları önem kazanmıştır. Anfraksiyone heparinin ST segment elevasyonsuz akut koroner sendromda etkili olduğu gösterilmekle beraber, ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi ile birlikte kullanımı tartışmalıdır. Anfraksiyone heparinin biyoyararlanımının ve terapötik aralığının değişken olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparinler kullanıma girmiş ve bu konuda klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu yazıda düşük molekül ağırlıklı heparinlerin etkinliği ve akut koroner sendromlarda kullanımı incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Düşük molekül ağırlıklı heparin, Anfraksiyone heparin, Akut koroner sendrom

SUMMARY

The Use of Low Molecular Weight Heparin in Acute Coronary Syndromes

The pathophysiology of acute coronary syndromes consists of platelet aggregation and consequently thrombus formation over an eroded or ruptured atherosclerotic plaque. As platelets play a pivotal role in the pathogenesis of acute coronary syndromes, antithrombotic therapy with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparins became an important part of the therapy. Although the efficacy of unfractionated heparin in non ST segment elevation acute coronary syndromes is proven, its combination with thrombolytic agents in ST segment elevation myocardial infarction is debatable yet. Due to low bioavailability and unpredictable dose response of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins became an alternative therapy. In this article efficacy of low-molecular-weight heparin therapy in acute coronary syndromes is discussed.

Key Words: Low molecular weight heparin, Unfractionated heparin, Acute coronary syndrome

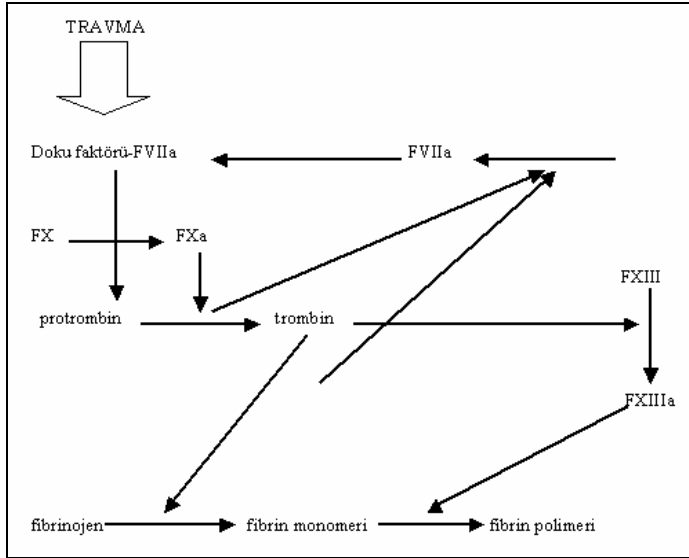
GİRİŞ

Akut koroner sendromlar (AKS), USAP/ST elevasyonu olmayan MI'dan akut MI'a kadar geniş bir klinik spektrum oluşturmaktadır ve son yıllardaki gelişmelere rağmen en önemli mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir.¹ AKS'in patofizyolojisi, aterosklerotik plakin fissüre veya rüptüre olmasını takiben ortaya çıkan subendotelial kollajen ve lipitten zengin merkezin pla-

let agregasyonunu uyarmasını ve neticede trombus oluşmasını içermektedir.²⁻⁵

Aterosklerotik plakin yırtılmasıyla dolasına geçen dokü faktörü, dolasimda bulunan faktör (F) VII ile yüksek afiniteli bir kompleks oluşturarak FX'un aktif hale gelmesine neden olmaktadır.^{6,7} F Xa'nin etkisiyle büyük miktarlarda trombin meydana gelmekte, bu da fibrin oluşumuna ve trombositlerin aktivasyonuna yol açmaktadır (Şekil 1).⁸ Bu süreç sonunda ortaya çıkacak klinik tabloyu tıkanma-

nin derecesi, süresi ve kollateral dolasimin olup olmaması belirlemektedir



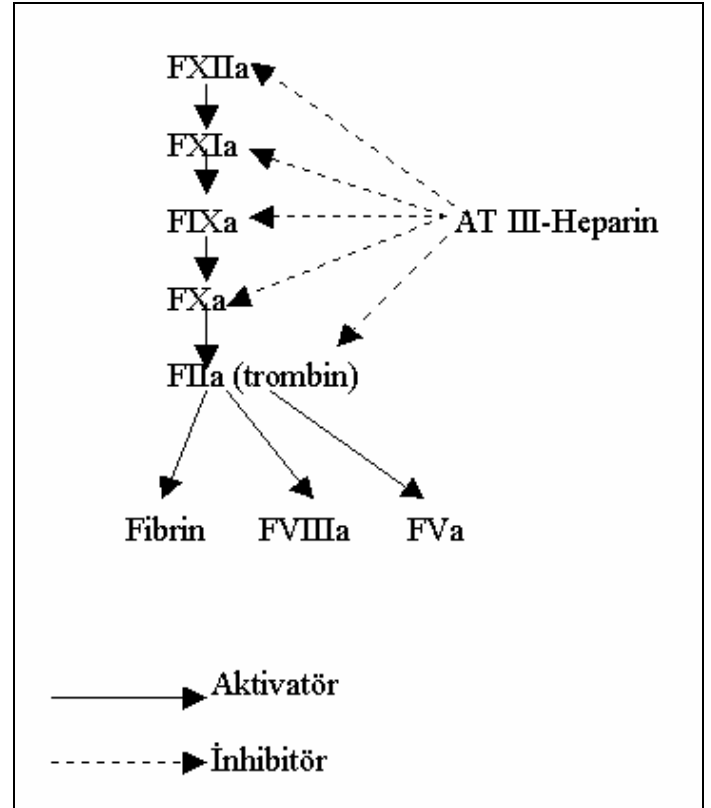
Sekil 1. Aterosklerotik plakin travmasıyla ekstrinsek koagülasyon yolunun aktivasyonu

Plateletlerin AKS'in patogenezinde önemli rol oynaması aspirinin yeri ve faydasını doğal kılmıştır. Ancak birçok hasta aspirin tedavisine rağmen iskemik olaylara maruz kalmaktadır.⁹ Tekrarlayan iskemik olaylardaki muhtemel en önemli mekanizma kontrolsüz trombin oluşumu ve platelet aktivasyonudur. Aspirin kullanımına rağmen USAP ve ST segment elevasyonsuz MI'da tekrarlayan iskemik olay (MI, ölüm, acil revaskülarizasyon) riski ilk hafta içinde %5-10, 40. günde yaklaşık %20 ve 5. ayın sonunda yaklaşık %40 civarındadır.¹⁰ Anti-platelet ajan olan aspirin platelet agregasyon agonistlerinden sadece thromboxan A2'ye bağlı agregasyonu önler.¹¹⁻¹³ Ayrıca aspirin kullananların %10-40'ında aspirin rezistansı saptanmıştır.^{9,14-17} Bu nedenler antitrombotik ilaçlar olan anfraksiyone heparin (AFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) AKS'daki etkin rollerinin ve bu alanda kullanımlarının en önemli sebebidir.

Anfraksiyone Heparin:

AFH zincir uzunluğu farklı polisakkaridlerden meydana gelen glikozaminoglikan olup molekül ağırlığı 5000-30000 dalton arasında değişmektedir.¹⁸ Antikoagülan etkisini antitrombin III (AT III) üzerinden gösterir. AT III pıhtılaşma sisteminin majör endojen inhibitörü olup heparin için temel kofaktördür. Heparin varlığında etkisi binlerce kat artar. Heparin-AT III kompleksi başta FIIa

(trombin) ve FXa olmak üzere FIXa, FXIa, FXIIa üzerine etki eder. Trombinin inaktivasyonu ile sadece fibrin oluşumu engellenmez, aynı zamanda FV ve FVIII de inhibe olur (Sekil 2). Heparin ayrıca endotel hücrelerinde doku faktör yolu inhibitörü (DFYI) salinimini artırır. DFYI, prokoagülan olan doku faktörü-FVIIa kompleksi oluşumunu önleyerek ve FXa inhibisyonu yaparak antitrombotik etki gösterir.¹⁹



Sekil 2. Heparinin etki mekanizması.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler:

DMAH, anfraksiyone heparinin kimyasal veya enzimatik depolimerizasyonu ile elde edilmektedir. Molekül ağırlıkları 4000-8000 dalton arasında değişir. Antitrombotik etkilerini AFH gibi AT III üzerinden gösterir ve antikoagülan güçleri çoğunlukla anti-Xa aktiviteleri ile değerlendirilmektedir. Etki mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak ortaya konmasıyla başka mekanizmalarla da antikoagülan etki gösterdikleri anlaşılmıştır.²⁰ Bu mekanizmalar; DFYI salinimi, heparin kofaktör II ile etkileşme, lökositlerin prokoagülan etkilerinin inhibisyonu, fibrinolizin tetiklenmesi ve vasküler endotel üzerine etkiler olarak özetlenebilir.

DMAH AFH'den elde edilmesine karşın aralarında önemli farklar bulunmaktadır;

1) Plazma proteinlerine ve hücrelere bağlanma DMAH<AFH: Dolasimda çeşitli plazma proteinlerine, kan ve endotel hücrelerine DMAH'e kıyasla daha fazla bağlanması özellikle düşük dozlarda AFH'in biyoyararlanımını azaltırken etkin dozun bireyler arasında farklı olmasına da neden olmaktadır.²¹

2) Platelet faktör 4 ile inaktivasyon DMAH<AFH: Aktive trombositlerden salınan ve AFH'in AT III'e bağlanmasını bloke eden platelet faktör 4'e duyarlılık DMAH'e göre AFH'de daha fazladır.

3) Yarılanma ömrü AFH<DMAH: AFH'in yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat iken DMAH'de bu süre yaklaşık 2-4 saattir.

4) Doz ayarlaması ve monitorizasyon: AFH'in plazma proteinlerine ve hücrelere daha fazla bağlanması, platelet faktör 4 ile inaktivasyonunun daha fazla olması ve kısa yarılanma ömrü gibi farmakokinetik özellikleri sebebiyle antikoagülan etkisinin şiddeti ve süresi uygulanan dozdaki artış ile orantılı değildir. AFH'in değişken doz-cevap ilişkisinin bulunması antikoagülan etkinliğinin sürekli olarak monitorize edilmesini gerekli kılmaktadır. Günümüzde bu amaçla kullanılan en yaygın yöntem aktive parsiyel tromboplastin zamanıdır (aPTT). Tedavi sırasında aPTT düzeyi normal değer 1.5-2.5 kati olacak şekilde ayarlanmalıdır. DMAH'de ise monitorizasyon gerekmez. Monitorizasyon gerektiğinde anti-Xa düzeyinin bakılması yeterlidir.

5) AntiXa/IIa oranı AFH<DMAH: antiXa/IIa oranı AFH için 1 iken DMAH için 2-4 arasındadır. Dolayısıyla DMAH trombin oluşumunu daha fazla önlerler.^{21,22}

6) Trombositopeni DMAH<AFH: Hayati tehdit edici trombositopeni (platelet<100.000/ml) AFH'de daha siktir.²³

7) Uygulama şekli: Biyoyararlanım AFH için intravenöz uygulamada, DMAH için subkutan uygulamada en fazladır.

8) Heparin rebound DMAH<AFH: AFH'in kesilmesinden sonra görülen platelet aktivasyonu DMAH'de nadiren saptanır.^{24,25}

9) Protamin sülfatla nötralizasyon DMAH<AFH: Heparin kullanımına bağlı ciddi kanama komplikasyonunda protamin sülfatla nötralizasyon DMAH'e kıyasla AFH'de daha başarılı olmaktadır.

Hazırlanma metodları, molekül ağırlıkları ve anti-Xa/IIa özelliklerine göre farklı düşük molekül ağırlıklı heparin çeşitleri bulunmaktadır (Tablo 1). Akut koroner sendromlarla ilgili yapılmış klinik çalışmalarda özellikle dalteparin, nadroparin ve enoxaparin kullanılmıştır.

Tablo 1. Akut koroner sendromlarla ilgili yapılmış klinik çalışmalarda kullanılan DMAH ve özellikleri.

	Molekül ağırlığı	Anti-Xa/IIa
nadroparin	4500	3.6
dalteparin	6000	2.2
enoxaparin	4200	3.9

DMAH'LERİN KARARSIZ ANGINA VE ST SEGMENT ELEVASYONSUZ MI'DA KULLANIMI

DMAH'ler fiziksel ve farmakolojik nitelikleri farklı heterojen bir gruptur. DMAH preparatlarının moleküler dağılımı çok farklı olabilmektedir. Dolayısıyla herhangi bir DMAH'e ait klinik sonucun diğer tüm DMAH'lere uygulanabilirliği tartışmalıdır.

DMAH'lerin derin ven trombozu profilaksisinde kullanılan düşük dozlar düzeyinde karşılaştırılmalı çalışmaları yapılmıştır.²⁶ Ancak AKS'lerde iskemik olayları önleme açısından yüksek dozlar düzeyinde karşılaştırılmalı çalışmaları yapılmalıdır. Sonuç olarak AKS'lerde DMAH'lerin kullanımı iyi planlanmış klinik çalışma sonuçlarına göre yapılmalıdır.

DMAH'lerin kararsız angina ve ST segment elevasyonu MI'da etkilerini inceleyen kontrollü çalışmalar mevcuttur. FRISC çalışmasında,²⁷ stable olmayan angina veya Q dalgasız MI'li 1506 hastada yalnız aspirin ve aspirin+deltaparin kullanımı karşılaştırılmıştır. Deltaparin 120Ü/kg subkutan (SC) 12 saatte bir 5-7 gün, 7500Ü SC günde bir kez 35-45 gün devam edilmiş. Çalışmada primer son nokta (6 günde ölüm ve MI) deltaparin grubunda %1.7 iken plasebo grubunda %4.7'dir (p=0,001). Uzun dönem takipte her iki grup arasında sonuçlar benzerdir. Intracranial kanama görülmemişken, minor kanama deltaparin grubunda daha fazladır. Bu çalışmada AKS'de deltaparinin plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen; uzun dönem etkileri gösterilememiştir. FRISC II çalışması,²⁸ kararsız angina ve ST segment elevasyonu MI'li 2267 hasta çalışmaya alınmış, deltaparin ve plasebo-

ya randomize edilmiş. 120 Ü/kg SC deltaparin 12 saatte bir en az 5 gün verilmiş, daha sonra hastalar invaziv ve noninvaziv tedavi gruplarına ayrılmışlar. Her iki gruptaki hastalar 3 aylık deltaparin ve plasebo grubuna randomize edilmişler. Birinci ayda ölüm ve MI deltaparin grubunda belirgin ölçüde daha azdır. (%3.1 vs %5.9, 0.53 [0.35-0.86]; $p=0.002$) 3. ayın sonunda MI ve ölüm açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada deltaparinin uzun dönem kullanımıyla birinci ayda ölüm ve MI'da belirgin azalma olmasına rağmen; 3 aydan sonra ölüm ve MI'da deltaparin tedavisi ile azalma görülmemiştir. Uzun dönem deltaparinin koruyucu etkileri özellikle troponin T yüksek ($>0.1 \mu\text{g/L}$) hastalarda görülmüştür.

AKS'lerde DMAH'lerin etkinliğini AFH ile karşılaştırılan çalışmalar da mevcuttur. FRIC çalışması,²⁹ AKS'li 1482 hasta ilk 6 gün deltaparin ve AFH, 6 günden sonra ise yaklaşık 40 gün 7500 Ü/gün deltaparin veya plaseboya randomize edilmişlerdir. 6. günün sonunda ölüm, MI, rekürren angina AFH grubunda %7.8, deltaparin grubunda %9.3 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.42$). Revaskülarizasyon için acil girişimler her iki grupta birbirine benzerdir (%5.8 vs %5.2 $p=0.48$). FRAXIS çalışması,³⁰ AKS'li 3468 hasta 5-7 gün veya 14 gün boyunca nadroparin veya AFH tedavisine randomize edilmiş. Koroner olay sıklığı her iki grupta birbirine benzerdir. ESSENCE çalışması,³¹ istirahat anginali veya non Q MI'li 3171 hasta SC günde iki kez 1 mg/kg enoksaparin ya da sürekli intravenöz AFH verilecek şekilde randomize edilmiştir. Tedaviye en az 2 gün en çok 8 gün devam edilmiş ve 30 günlük bir süre içinde önemli koroner uç noktalarla ilgili veriler toplanmıştır. 14 günde ölüm, MI, rekürren angina riski AFH grubundaki hastalara kıyasla enoksaparin grubundaki hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (%16.6'ya karşılık %19.8 $p=0.019$). 30. günde bu sonuçların riski enoksaparin grubunda anlamlı olarak daha düşük düzeyde kalmıştır (%19.8'e karşılık %23.3 $p=0.016$). 30. günde revaskülarizasyon prosedürlerine olan gereksinim de enoksaparin grubu hastalarda anlamlı derecede daha seyrek olarak gerçekleşmiştir (%27.0'a karşılık %32.3 $p=0.001$). Major kanama komplikasyonlarının 30 günlük insidansı enoksaparin grubunda %6.5, AFH grubunda %7.0 olmakla birlikte, genel kanama insidansı esas olarak enjeksiyon bölgelerindeki ekimozlar nedeniyle, anlamlı derecede daha yüksek düzeyde olmuştur (%18.4'e karşılık

%14.2 $p=0.001$). TIMI-11B çalışması,³² USAP/ Non Q MI'li 3910 hasta çalışmaya alınıp, bir gruba 30 mg enoksaparin IV bolus, takiben 12 saatte bir 1 mg/kg enoksaparin verilmiş, diğer gruba IV AFH (aPTT kontrollü) verilerek randomize edilmiştir. Daha sonra 43. güne kadar bir gruba enoksaparin, diğer gruba ise plasebo uygulanmış. Sekizinci günde primer son nokta (ölüm, MI, acil revaskülarizasyon) AFH grubunda %14.5, enoksaparin grubunda %12.4 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.048$). 43. günde primer son nokta AFH grubunda %19.7 iken enoksaparin grubunda %17.3'dür ($p=0.048$). Hospitalize edilen hastalarda ilk 72 saatte major kanama açısından her iki tedavi grubu arasında fark yokken, hastaneden taburcu edilen hastalarda major kanama plesobada %1.5, enoksaparin grubunda %2.9'dur ($p=0.021$). TIMI-11B göstermiştir ki, ölüm ve ciddi kardiyak iskemik olayların birlesik son noktaları enoksaparin grubunda AFH'e göre üstündür. Major hemorajik komplikasyonlar bakımından belirgin fark yoktur. Hastane dışındaki hastalarda 43. günde enoksaparinle başlangıç tedavisinin yararı devam etmektedir, ama olaylarda ilave azalma gözlemlenmemiştir. Buna rağmen hastane dışındaki hastaların enoksaparin grubunda major kanama daha yüksektir. TIMI-11A çalışması,³³ enoksaparinin farklı dozlarının kullanıldığı bir çalışmadır. 30 mg enoksaparin IV bolusu takiben bir gruba 1 mg/kg, diğer gruba 1.25 mg/kg SC 12 saatte bir enoksaparin verilmiş. 1 mg/kg enoksaparin verilen grupta major hemoraji %1.9 iken 1.25 mg/kg enoksaparin verilen grupta %6.5'tir. 14 günde ölüm, rekürren MI, rekürren angina; 1 mg/kg enoksaparin grubunda %5.2 iken, 1.25 mg/kg enoksaparin grubunda %5.6'dır. Böylece 1 mg/kg enoksaparin dozu, daha az major hemoraji oranıyla birlikte daha etkilidir.

Farklı DMAH'lerin USAP/Q dalgasız MI'da etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bunlar DMAH'lerin fiziksel ve farmakolojik nitelikleri farklı heterojen bir grup olmasına, çalışma popülasyonunun, tedavi rejiminin farklı olmasına bağlanabilir.

FRISC çalışmasında ölüm ve miyokard infarktüsü riskinde görülen azalmaya karşılık, ESSENCE çalışmasında bu son noktalarda görülen risk azalma oranı daha düşüktür. Bu fark muhtemelen düşük molekül ağırlıklı heparinin plasebo ile (yani tek basına aspirin) karşılaştırıldığı FRISC çalışmasının aksine, ESSENCE çalışmasında düşük molekül ağırlıklı heparin+aspirinin, heparin+aspirin i-

le karsilastirilmasindan (yani bir antikoagulan tedavisinin bir baska antikoagulan tedavisiyle karsilastirilmesi) kaynaklanmaktadır. TIMI-11B ve ESSENCE çalismalarinda DMAH'lerin AFH'e karsi üstünlüğü gösterilmis olmasina ragmen, FRIC çalismasinda gösterilememistir. TIMI-11B ve ESSENCE çalismalarinda enoksaparin, FRIC çalismasinda ise deltaparin kullanilmistir. Enoksaparinin antifaktör Xa: antifaktör IIa aktivite orani 3:1 ,deltaparin de ise oran 2:1'dir.

ACC/AHA 2002'de yenilenen USAP/ST Segment Elevasyonsuz MI Klavuzuna³⁴ göre antikoagulan tedavi endikasyonlari;

*Class I: USAP/ST segment elevasyonsuz MI'li hastalara asetilsalisilik asit ve/veya clopidogrel ile antiplatelet tedaviye ilave olarak SC DMAH veya AFH ile antikoagulasyon yapılmalıdır.

*Class IIa: 24 saat içinde koroner by-pass planlanmadıkça renal yetmezlik yoklugunda USAP/ ST segment elevasyonsuz MI'li hastalarda enoksaparin AFH'e tercih edilir.

*Eylül 2000 USAP/ST Segment Elevasyonsuz MI Klavuzunda bulunmayan yeni endikasyondur.

DMAH'LERIN ST SEGMENT ELEVASYONLU MI'DA KULLANIMI

ST segment elvasyonlu MI'da heparinlerin kullanımı yapılan birçok çalismaya ragmen henüz tartismalidir. Akut MI geçiren hastalara fibrinolitik tedavi verilmesi pla teletleri aktive eder, faktör Va ve Xa aktivasyonu ve trombin üretiminde artmayla sonuçlanır. Bu nedenle düşük molekül ağırlıklı heparinin veya anfraksiyone heparinin trombin inhibisyonu özelliginden faydalanarak fibrinolitik tedaviyle birlikte kullanımlari mantikli gözükmetedir. Trombolitik tedaviyle birlikte AFH'nin kullanıldığı GISSI-2 ve ISIS-3 çalismalarina,^{35,36} alinan 62000 hastada 35 günlük mortalite heparin kullanan hastalarda %10, kullanmayan hastalarda %10.2 bulunmustur. GUSTO-1 çalismasi,³⁷ akut MI'da streptokinaz veya rt-PA alan hastalara ilave olarak IV heparin veya SC heparin verilmesinin etkilerinin karsilastirildiği bir çalismadir. Hastalar streptokinaz+IV heparin, streptokinaz+SC heparin, rt-PA+IV heparin, streptokinaz+rt-PA+IV heparin olmak üzere 4 gruba ayrılmistir. 30

günlük mortalite oranlari sirasiyla %7.2, %7.4, %6.3, %7.0'dir. rt-PA+IV heparin uygulanan grupta streptokinaza göre 30 günlük mortalitede %14 azalma görülmüştür (p=0.001). Bu çalismalardan sonra streptokinazla birlikte AFH kullanimindan uzaklasilmistir. DMAH'lerin kardiyolojide kullanima gir mesinden sonra, trombolitik tedaviyle birlikte kullanımlariyla ilgili çalismalar yapılmistir.

HART-II çalismasi,³⁸ 400 hastada rt-PA ve aspirin tedavisine ilave olarak anfraksiyone heparin ve DMAH'nin karsilastirildiği bir çalismadir. Doksaninci dakikada TIMI 2 ve 3 akimi enoksaparin grubunda %80.1, AFH grubunda %75.1'dir. 5-7 günde TIMI 2 ve 3 akimdan TIMI 0 veya 1 akima ,TIMI 3 akimdan TIMI 0 veya 1 akima reokluzyon enoksaparin grubunda %5.9, %3.1 iken AFH grubunda %9.8, %9.1'dir. Sonuçta HART-II'de trombolitik tedaviye ilave olarak enoksaparinin verilmesi ,AFH'e göre 90.dk, 5-7.günde daha az reokluzyon ve daha yüksek rekanalizasyon orani ile en azindan AFH kadar etkili olduğu gösterilmistir. ASSENT-PLUS çalismasi,³⁹ akut MI geçiren 400 hasta rt-PA+aspirin tedavisine ilave olarak AFH veya deltaparin grubuna randomize edilmisler. 4-7.gün yapılan angiografik kontrolde TIMI-3 akimi deltaparin grubunda %86.6, AFH grubunda %75.6 olup istatistiksel olarak anlamlı degildir. 7.gün reinfarktüs deltaparin grubunda daha az (%1.4'e karsilik %5.4 p=0.01), reinfarktüs+mortalite deltaparin grubunda daha az (%4.1'e karsilik %8.5 p=0.07), kanama oranlari deltaparin grubunda yine daha az (%3.2'e karsilik %5.2 p=istatistiksel anlamlı degil) bulunmustur. Bu bulgular akut MI'in tedavisi için rt-PA+aspirin tedavisine ilave olarak deltaparinin AFH'nin yerine kullanilabilirliğini düşündürür. ASSENT-3 çalismasi,⁴⁰ 6095 akut MI'li hasta çalismaya alimistir. Üç farklı tedavinin etkinligi ve güvenirligi incelenmistir. Hastalar tenecteplase+enoksaparin, tenecteplase +AFH, yarım doz tenecteplase+abciximab+düşük doz AFH olmak üzere 3 gruba ayrılmistir. Birincil son noktaları (30 günlük mortalite, hastane döneminde MI, refrakter iske-mi) enoksaparin grubunda (%11.4) ve abciximab grubunda (%11.1) AFH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktür (sirasiyla p=0.0002, p<0.0001). Intrakraniyal kanama ve major kanama oranlari abciximab grubunda belirgin oranda yüksek bulunmustur. ENTIRE TIMI-23 çalismasi,⁴¹ Akut MI'da tenecteplase ile birlikte enoksaparin ve AFH'nin karsilastirildiği çalismadir. TIMI-3 akimi e-

noksaparin grubunda %51, AFH grubunda %50 (P= istatistiksel anlamlı değil), 30 günde ölüm, MI'in kombine insidansı enoksaparin grubunda daha düşüktür. Intracranial kanama her iki grupta benzerdir (enoksaparin grubunda %0.6, AFH grubunda %0). Major kanama enoksaparin ile daha düşüktür. (enoksaparin grubunda %1.9, AFH grubunda %2.4 p<0.05). Bu çalışmalara göre tenecteplase ile birlikte enoksaparinin AFH yerine kullanılabilirliğini düşündürür.

ST elevasyonlu MI'da streptokinazla birlikte DMAH'lerin kullanıldığı çalışmalarda mevcuttur. BIOMACS-II çalışması,⁴² akut MI'li 101 hastada streptokinaza ilave olarak daltaparin ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmadır. Streptokinazdan hemen önce 100Ü/kg daltaparin IV bolus, takiben 120Ü/kg daltaparin SC 12 saatte bir devam edilmiştir. Daltaparin grubunda infarktla ilişkili arterde TIMI-3 akımı daha fazlaydı (%61'e karşılık %51). 6-24 saatlerde iskemik epizodlar daltaparin grubunda daha düşüktür (%16'a karşılık %38). The AMI-SK çalışması,⁴³ akut MI'li 496 hastaya streptokinaza ilave olarak enoksaparin ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmadır. Streptokinazla aynı anda veya 1 saat içinde 30 mg enoksaparin IV bolus, ardından 1mg/kg SC 12 saatte bir 3-8 gün verilmiştir. TIMI-3 akımda düzelme enoksaparin grubunda daha yüksek (%70'e karşılık %58; p=0.01), kombine TIMI-2 ve 3 akımda düzelme (%88'e karşılık %72, p=0.001) ve TIMI frame sayımı (p=0.003) enoksaparin grubunda daha yüksek bulunmuştur. Tam, parsiyel, kısmi ST segment düzelmesi sırasıyla; enoksaparin grubunda %36, %44, %19 iken, plasebo grubunda %25, %44, %31 bulunmuştur (p=0.004). The AMI-SK çalışması göstermiştir ki, akut MI'li hastalara streptokinaz+aspirin tedavisine ilave olarak enoksaparinin verilmesiyle, trombus yayılımı riski azalır, erken koroner reperfüzyon hızlanır, reoklüzyon riski azalır, klinik sonuçlarda düzelmeyeyle sonuçlanır.

Streptokinazla birlikte DMAH'lerin kullanıldığı BIOMACS-II ve The AMI-SK çalışmalarında, çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmiştir. Bu nedenle bu konuda daha geniş kapsamlı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ACC/AHA 2004'de yenilenen ST segment elevasyonlu MI Klavuzuna,⁴⁴ göre antikoagulan tedavi endikasyonları:

Class I

1. Perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon uygulanan hastalar anfraksiyone heparin almalıdır

2. Alteplase, reteplase veya tenecteplase ile reperfüzyon tedavisi uygulanacak hastalara anfraksiyone heparin intravenöz (IV) olarak 60U/kg (maksimum 4000U) bolusu takiben 12U/kg/saat (maksimum 1000U) başlanarak aktif ve parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kontrolün 1.5-2 kati olacak şekilde (50-70 sn) ayarlanarak idame dozunda verilmelidir.

3. Sistemik emboli riski yüksek (geniş veya anterior miyokardiyal infarktüs, atriyal fibrilasyon, geçirilmiş emboli veya bilinen sol ventrikül trombusu) ST segment elevasyonlu MI sonrası hastalarda IV heparin (bolus 60U/kg, maksimum 4000U bolus, 12U/kg/saat, maksimum 1000U) veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalıdır.

Class IIa

Antikoagülasyon için kontrendikasyonu olmayan reperfüzyon tedavisi uygulanmayacak ST segment elevasyonlu MI'li hastalar IV veya SC anfraksiyone heparin veya en az 48 saat SC düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilebilir.

Class IIb

1. Streptokinaz ile reperfüzyon tedavisi uygulanacak hastalara IV anfraksiyone heparin uygulanması uygun bir seçenek gibi gözükmektedir.

2. Fibrinolitik tedavi alan 75 yaşın altındaki hastalara belirgin renal disfonksiyon (erkeklerde serum kreatinini 2.5 mg/dl, kadınlarda 2.0 mg/dl üzerinde olması) olmadığı kanıtlandığı sürece, düşük molekül ağırlıklı heparin anfraksiyone heparine alternatif gibi gözükmektedir. Enoksaparinin (30 mg IV bolusu takiben her 12 saatte bir subkutan 1 mg/kg hastaneden çıkana kadar) tam doz tenecteplase kombinasyonu ile birlikte uygulanması en çok çalışılmış tedavi seklidir.

Class III

1. Fibrinolitik tedavi almış 75 yaşın üzerindeki hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin, anfraksiyone heparine alternatif olarak kullanılmamalıdır.

2. Fibrinolitik tedavi almış 75 yaşın altındaki hastalarda belirgin renal disfonksiyon (erkeklerde serum kreatinini 2.5 mg/dl, kadınlarda 2.0 mg/dl üzerinde olması) varlığında düşük molekül ağırlıklı heparin, anfraksiyone heparine alternatif olarak kullanılmamalıdır.

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA PERKÜTAN GİRİSİMSEL MÜDAHALE ESNASINDA DÜŞÜK MOLEKÜLER AĞIRLIKLIL HEPARİNLERİN KULLANIMI

AKS tedavisinde erken dönemde perkütan girişimsel müdahale uygulanması son çalışmalarla ön plana çıkmıştır.⁴⁵ Koroner revaskülarizasyon girişimlerinin tamamında aspirin ile yeterli düzeyde heparinizasyon tavsiye edilmektedir.⁴⁶ Anfraksiyone heparin ile antikoagülasyonun kesin seviyesi üzerine tartışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalara göre perkütan girişimsel müdahale uygulanan hastalarda heparin ile antitrombotik tedavi için önerilen hedef aktive pıhtılaşma süresi HemoTec (Medtronic, Minneapolis, Minn) cihazı ile 250-300 saniye, Hemadron (International Technidyne, Edison NJ) cihazı ile 300-350 saniyedir. Bu hedef değerler genellikle 60-100 Ü /kg kullanılarak gerçekleştirilmiştir.⁴⁷ GPIIb/IIIa inhibitörü alan hastalarda yapılan EPILOG çalışmasından elde edilen verilere göre hedef aktive pıhtılaşma süresi 250-300 saniye arasında hedeflenmelidir, bu hedef düzey için 50-70 Ü/ kg bolus anfraksiyone heparin önerilmektedir.⁴⁸ Aktive pıhtılaşma süresi için optimal hedef düzeyleri randomize klinik çalışmalarla belirlenememiştir. Perkütan girişimsel müdahale uygulanan hastalarda gözlenen aktive pıhtılaşma süresi ile kardiyak olaylar arasında farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Genellikle uzun aktive pıhtılaşma süresi dan hastalarda düşük iskemik komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.⁴⁹⁻⁵²

Akut koroner sendrom ve derin ven trombozunda DMAH'lerin AFH yerine kullanılabilirliği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{31,32} Stabil olmayan angina ve ST segment elevasyonsuz MI'li hastalarda kateterizasyondan önce DMAH'lerin kullanımı favori klinik sonuçlarla ilişkilidir. ESSENCE ve TIMI-IIb çalışmalarının retrospektif analizinde, DMAH'lerin AFH'e göre terapötik etkileri medikal tedavi edilenlerde ,kardiyak kateterizasyon uygulanarlarda daha belirgin olduğu görülmüştür,⁵³ AFH 'nin kardiyak kateterizasyonda iskemik olayları önlemek için hedef aktive pıhtılaşma süresini belirlemenin zorlugundan ötürü DMAH'lerin kullanımı gündeme gelmiştir. DMAH'lerin koroner revaskülarizasyonla birlikte kullanım zamanı ve dozu net değildir. FRISC-II Çalışmasında stable olmayan angina ve ST elevayonsuz MI'li hastalar 2-7 gün dalteparin aldıktan sonra invaziv revaskülarizasyon ve konservatif tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir.

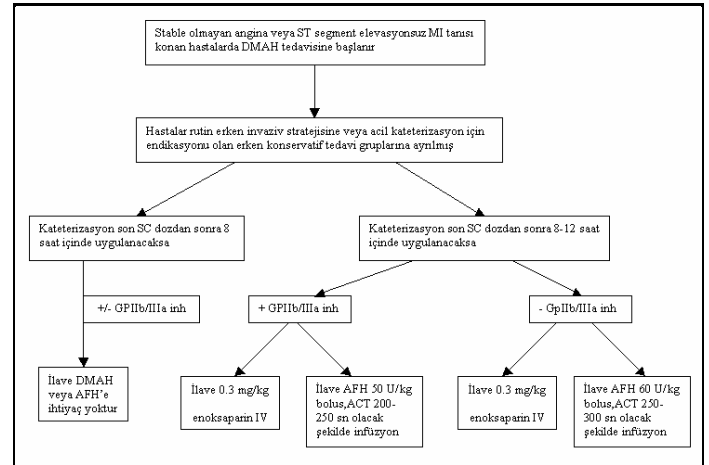
Perkütan girişimsel müdahale uygulanmasından önce dalteparinin son subkutan enjeksiyonu uygulanmıştır. Collet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,⁵⁴ stable olmayan angina ve ST segment elevasyonsuz MI'li hastalarda güvenli perkütan girişimsel müdahale uygulamak için enoksaparinin son subkutan enjeksiyonunu 8 saat içinde uygulamayı desteklemektedir. PEPCI çalışmasında,⁵⁵ perkütan girişimsel müdahale uygulanan 47 hastada işlem den 8-12 saat önce 1mg/kg SC enoksaparin verilmiş, ilave olarak işlemle birlikte 0.3 mg/KG IV bolus enoksaparin verilmiş. İlave bolus verilmesinden sonra görülen antifaktör Xa aktivitesi 47 hastanın 45'inde belirlenen terapötik aralıktadır (0.6-1.8 antifaktör Xa IU/ml). Hastaların çoğunda yeterli antikoagülasyon aktivitenin devamı ilave bolus alan hastalarda 11 saatin üzerinde görülmüştür.

Elektif kateterizasyon esnasında antikoagülasyon olarak AFH yerine DMAH'lerin kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. NICE-1 çalışması,⁵⁶ elektif veya acil perkütan girişimsel müdahale uygulanan 828 hastaya beraberrinde GPIIb/IIIa inhibitörü kullanılmadan antikoagülasyon olarak; bir gruba kateterizasyondan hemen önce 1mg/kg IV bolus enoksaparin verilmiş, diğer gruba 10000U AFH IV bolus ve hedef aktive pıhtılaşma süresi 300 saniye olacak şekilde AFH infüzyon şeklinde devam edilmiş. Her iki grup arasında antifaktör Xa aktiviteleri benzer bulunmuştur. NICE-4 Çalışması,⁵⁷ perkütan girişim uygulanan hastalara 0.25 mg/kg bolus ardından 0.125mg/kg/dk maksimum 10 mg/kg abcimab infüzyonunu takiben 0.75 mg/kg IV bolus enoksaparin verilmiş. Antifaktör Xa aktivitesi 5 dk ve 4.saatte sırasıyla 1.5 ve 0.6 U/ml dir. Kanama epizotları 557 hastada görülmemiş, ilk analizde 818 hastanın %0.2'sinde ortaya çıkmıştır. Otuz günde ölüm ,MI, acil revaskülarizasyon insidansı %6.8'dir. NICE-1 ve NICE-4 çalışmaları, kateterizasyon laboratuvarında antikoagülasyon için enoksaparinin kullanılması (tek basına veya abciximabla birlikte) incelemiştir. Bu çalışmalarla, prosedür esnasında antikoagülasyon için AFH yerine 1mg/kg IV bolus enoksaparin verilmesinin güvenilir ve efektif olduğu ve kateterizasyon laboratuvarında tam doz abciximab ile 0.75 mg/kg IV bolus enoksaparinin kullanımının güvenilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. NICE-4'de kullanılan abciximab düşük doz enoksaparin (0.75mg/kg) kombinasyonu, NICE-1'de kullanılan tek basına standart doz enoksaparine (1mg/kg) göre daha fazla kanama oranı görülmüştür.

DMAH'lerin GPIIb/IIIa inhibitörü ile birlikte kullanıldığı diğer bir çalışma olan ACUTE-1 Çalışması,⁵⁸ platelet inhibisyonu için GPIIb/IIIa inh alan hastalara ilave olarak enoksaparin ve AFH verilmiş. Tirofiban ile platelet aktivasyonunun inhibisyonu enoksaparin ile AFH'e göre daha fazladır. ACUTE-2 Çalışması,⁵⁹ stable olmayan angina veya ST segment elevasyonu 525 hastaya tirofiban tedavisine ilave olarak AFH ve enoksaparin verilmiş. Her iki grup tedavi rejiminde major ve minor kanama oranları birbirine benzerdir. Otuz günde kombine iskemik olaylar enoksaparin grubunda daha düşük bulunmuştur (enoksaparin ile %11.1, AFH ile %17.1) Stable olmayan angina için rehospitalizasyon ve tekrarlayan angina oranları enoksaparin grubunda %1.6 iken AFH grubunda %7.1'dir istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002). NICE-3 çalışması,⁶⁰ stable olmayan angina veya ST segment elevasyonu MI'li hastalara GPIIb/IIIa inhibitörü olarak abciximab, eptifibatide, tirofiban ile birlikte enoksaparin kombinasyonunun güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Hastaların %46'sına perkütan girişimsel müdahale uygulanmış. 8 saat içinde kateterizasyona maruz kalacak hastalara son SC enoksaparin kullanımından sonra ilave enoksaparin verilmemiş. Eğer 8 saatin sonra kateterizasyon uygulanacaksa ilave olarak 0.3 mg/kg IV enoksaparin bolus verilmiş. Bu çalışma güvenilirlik çalışmasıdır, birincil sonlanım noktası major kanamadır. İkincil sonlanım noktaları, minor kanama, ölüm, MI, iskemiden dolayı acil revaskülarizasyon gereksinimini içerir. Major kanama insidansları her iki grupta birbirine benzerdir. CRUISE çalışması,⁶¹ elektif perkütan girişimsel müdahale uygulanan hastalara aspirin ve GPIIb/IIIa inhibitörü olan eptifibatide ilave olarak AFH (60U/kg bolus takiben aktive pıhtılaşma süresi 200 saniyenin üzerinde olacak şekilde infüzyon şeklinde devam edilmiş) veya IV enoksaparin (0.75 mg/kg) verilmiş. Birincil son nokta kanama indeksidir, sekonder son nokta ölüm, MI, acil revaskülarizasyon gereksinimidir. Çalışmanın birincil ve ikincil sonlanım noktaları her iki grupta birbirine benzerdir. Major ve minor kanama enoksaparin grubunda %4.1 iken AFH grubunda %10.5'dir istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0.08) yeni yayınlanan SYNERGY çalışması,⁶² yüksek riskli ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu erken invaziv girişim planlanan hastalarda aspirin, GP IIb/IIIa inhibitörü, klopidoğrel ile tedaviye ilaveten verilen enoksaparin ve anfraksiyone heparinin etkinliği karşılaştırmak için yapılmıştır. Birincil sonlanım noktası olan 1. ayda ölüm ve nonfatal MI enoksaparin

grubunda %14.0 (696/4993) iken, anfraksiyone heparin grubunda %14.5 (722/4985) görülmüştür (p=0.40). Perkütan koroner girişim uygulanan hastalardaki iskemik olaylar, akut oklüzyon (31/2321, %1.3'e karşı 40/2364, %1.7), tedavi edilen akut oklüzyon (25/2321, %1.1'e karşı 24/2363 %1.0), başarısız PTCA (81/2281, %3.6'ya karşı 79/2328, %3.4) her iki grupta birbirine benzer bulunmuştur. Sonuç olarak SYNERGY çalışmasında yüksek riskli ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu erken invaziv uygulanan hastalarda, enoksaparin anfraksiyone heparinden üstün değildir, ancak daha az etkili de değildir.

Bütün bu çalışmaların sonucunda DMAH'lerin kardiyak kateterizasyonla birlikte kullanımını Tablo-2'de⁶³ gösterilmiştir.



KAYNAKLAR

1. Graves EJ. Detailed diagnosis and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1990. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat {13}. 1992:113.
2. Alexander RW. Hurst's The Heart (8th edition). The coronary ischemic syndromes: Relationship to the biology of atherosclerosis. 1994:1021.
3. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 609-16.
4. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985; 71:699-708.
5. Hirsch PD, Hillis LD, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. N Eng J Med 1981; 304:685-91.

6. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349:769-71.
7. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95:594-9.
8. Weitz JI. Activation of blood coagulation by plaque rupture: mechanisms and prevention. *Am J Cardiol* 1995; 75:23-5.
9. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of aspirin clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11:221-7.
10. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-8.
11. Sixma JJ, Wester J. The hemostatic plug. *Semin Hematol* 1977; 14:265-99.
12. Charo IF, Feinman RD, Detwiler TC. Interrelations of platelet aggregation and secretion. *J Clin Invest* 1977; 60:866-73.
13. Stenberg PE, Bainton DF. Storage organelles in platelets and megakaryocytes, in Phillips DR, Shuman MA (eds). *Biochemistry of platelets*. Orlando, Fla., Academic Press, 1986:257-94.
14. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24:345-50.
15. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25:2331-6.
16. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responders. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71:397-403.
17. Buchanan MR, Hirsh J. Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 7:26-31.
18. Akkerhuis KM, Deckers JW. Acute coronary syndromes. In: Ferguson III JJ, Chronos NAF, Harrington RA, eds. *Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*, United Kingdom, Martin Dunitz Ltd, 2000:269-92.
19. Sandset PM, Bendz B, Hansen JB. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins. *Haemostasis* 2000; 30:48-56.
20. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, et al. Low molecular weight heparins: pharmacological profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998; 82(suppl 5B):3-10.
21. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, part 1: heparin. *Circulation* 1994; 89:1449-68.
22. Antman EM, Handin R. Low molecular weight heparins: an intriguing new twist with profound implications. *Circulation* 1998; 98:287-9.
23. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-5.
24. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:1929-35.
25. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with low molecular weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251-6.
26. Barrowcliffe TW. Low molecular weight heparin (s). *Br J Haematol* 1995; 90:1-7.
27. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-8.
28. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass-heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999; 354:701-4.
29. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, et al. Comparison of molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997; 96:61-8.
30. FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment durations (6 and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6 day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20:1553-62.
31. Cohen M, Demens C, Gurfinkel EP, et al, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Study Group. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:447-52.
32. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100:1593-601.
33. The TIMI 11A investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1474-82.
34. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Summary article. *Circulation*. 2002; 106:1893-1900.
35. Gruppo Italiano Per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336:65-71.
36. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute MI. *Lancet* 1999; 339:753-70.
37. The GUSTO Investigators. An International randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N. Engl J Med* 1993; 329:673-82.
38. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomised comparison of enoxaparin a low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and aspirin reperfusion therapy (Hart II) *Circulation* 2001; 104:648-52.
39. Wallentin L, Dellborg DM, Lindahl B, Nilsson T, Pehrsson K, Swahn E. The low-molecular-weight heparin dalteparin as adjunct therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT-PLUS Study. *Clin Cardiol* 2001; 24(3 Suppl):12-4.

40. Efficacy and Safety of tenecteplase in combination with enoxaparin abciximab or unfractionated heparin: The ASSENT-3 Randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:605-13.
41. In the Enoxaparin and TNK-tPA with or without GpIIb/IIIa inhibitor as reperfusion strategy ST elevation myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:1642-9.
42. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, et al. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes. (BIOM ACS II) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:627-33.
43. Simoons ML, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction (The AMI-SK Study) *Eur Heart J* 2002; 23:1282-90.
44. Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER ve et al. ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (Committee to Revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *S Am Coll Cardiol* 2004; 44:E1-E211.
45. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship Between Baseline White Blood Cell Count and Degree of Coronary Artery Disease and Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. A TACTICS-TIMI 18 Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1761-68.
46. Popma SS, Collier BS, Ohman EM, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1995; 108(Suppl 4): 486S-501S (published erratum appears in *Chest* 1996; 109:296).
47. Popma JS, Ohman EM, Weitz J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; 119:321-65.
48. EPILOG Investigators Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:1689-96.
49. Pompa JJ, Ohman EM, Weitz J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; 119:321-36.
50. Tolleson TR, O'Shea JC, Bittl JA, et al. Relationship between the activated clotting time and adverse clinical outcomes from ESPRIT/IMPACT II. *Circulation* 2000; 102:3218-9.
51. Narins CR, Hillegass WB Jr, Nelson CL, et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996; 93:667-71.
52. Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, et al. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1061-5.
53. Fox KAA, Antman E, Cohen M, et al. Are treatment effects of enoxaparin (low-molecular-weight heparin) more marked in those undergoing percutaneous intervention: results of ESSENCE/TIMI 11B Investigators (abstract). *Eur Heart J* 2000; 21:599.
54. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, et al. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001; 80:81-2.
55. Martin JL, Fry ETA, Serano A, et al. Pharmacokinetic study of enoxaparin in patients undergoing coronary intervention after treatment with subcutaneous enoxaparin in acute coronary syndromes: the PEPCI study (abstract). *Eur Heart J* 2001; 22:14.
56. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 2001; 13:272-8.
57. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. *J Invas Cardiol* 2000; 12(E Suppl):E14-8, discussion E18-25.
58. Cohen M, Theroux P, Weber S, et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 1999; 71:273-81.
59. Cohen M, Theroux P, Frey MJ, et al. Anti-thrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin: the ACUTE II study (abstract). *Am Heart J*. 2002; 144:470-7.
60. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, et al. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes, final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003; 146:628-34.
61. Bhatt DL, Lincoff AM. Combined use of eptifibatide and enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention: the results of the CRUISE trial. *Circulation* 2001; 104:384-5.
62. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy. *JAMA* 2004; 292:45-54.
63. Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM, et al. Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: An expert consensus. *Am Heart J* 2002; 144:4

Gelis Tarihi: 13.08.2004

Kabul Tarihi: 23.10.2004

Yazisma Adresi: Nihal Akar, Serdar Sokak, 84/4, Yenimahalle, Ankara