

16177

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PERKÜTAN TRANSLUMİNAL KORONER ANJİOPLASTİ
STRASINDA HEPARİN UYGULANMASI

Uzmanlık Tezi

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Azem AKILLI
İZMİR - 1991

i Ç İ N D E K İ L E R

G İ R İ Ş V E G E N E L B İ L G İ L E R . . .	1
G E R E Ç V E Y Ö N T E M	11
S O N U Ç L A R	14
T A R T İ Ş M A	17
Ö Z E T	26
K A Y N A K L A R	28

Kardiyolojide son 10-15 yıl içinde görülen hızlı ilerlemeler ve yenilikler koroner arter hastalığında gerek tanı, gerekse tedavi alanında yeni ufuklar açmış, hastalığın önlenmesi, semptomların azaltılması yada giderilmesine yönelik çabalarda önemli adımlar atılmıştır. Akut miyokard infarktüsünde trombolitiklerin kullanılmağa başlanması ve koroner arter hastalıklarında balon anjioplasti yönteminin uygulaması bu alandaki en somut adımlar olmuşlardır.

Bununla paralel olarak son yıllarda fakültemizde de hızlı bir gelişme izlenmiş, özellikle invaziv kardiyoloji alanında hemen tüm yeni tanı ve tedavi yöntemleri uygulanabilir hale gelmiştir.

Bu alanda büyük bir özveri ve yoğun bir çalışma ile önderlik etmiş, eğitimimde her zaman yakın desteğini esirgemeniş sayın Prof. Dr. Cüneyt Türkoğlu'na, emeği geçen diğer hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve kısa da olsa birlikte çalışma olanağı bulduğum ve bu tezde katkılarını esirgemeyen Dr. James J.Ferguson ve Dr. Emerson Perin'a teşekkür ederim.

G İ R İ Ş V E G E N E L B İ L G İ L E R

Koroner arter hastalığının (KAH) önlenmesinde ve tedavisinde birçok ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, " Obstructive Coronary Atherosclerosis" başta endüstrileşmiş ülkeler olmak üzere halen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (1). Her ne kadar sol ventrikül fonksiyonu KAH' da yaşamın en önemli belirleyicisi ise de koroner arterdeki darlığın anatomik ve fizyolojik büyüklüğü de prognostik bilgi vermede yardımcıdır. Kardiyolojide interventional tekniklerin ana amacı prognozu iyileştirmek ve klinik olarak belirgin olan koroner obstrüksiyonu azaltarak hastalığın semptomlarını hafifletmektir.

Bu interventional tekniklerden en önemlisi olan "Pecutaneous Transluminal Coronary Angioplasty" (PTCA) ilk ekez 1977'de Andreas Gruentzig tarafından tanımlandığında (2,3,4,5) tek damar hastalıklı, iyi sol ventrikül fonksiyonu olan hastalar, proksimal, discrete, nonkalsifik ve konsantrik koroner arter lezyonlarına önerilirken (6,7,8,9,10), 1990'larda endikasyonları oldukça genişlemiş, değişmiştir. Bugün başlıca:

linik olarak :

Stabl ve unstabl angina pectoris,
Akut miyokard infarktüsü (AMi),
Sol ventrikül fonksiyonları kötü hastalara,

damar olarak :

Tek damar lezyonları,
Çok damar lezyonları ,
Postoperatuvar koroner arter bypass greftler(CABG),
Safen ven greftler,
internal mammarial arter lezyonları,
Protected left main lezyonlarına,

lezyon morfolojisi olarak :

Discrete,

Tandem,

Konsantrik, eksantrik,

Büklümlü,

Yan dal bifürkasyonlu,

Subtotal ve total,

Proksimal ve distal,

Kalsifik,

Uzun,

Orifis lezyonlarına başarı ile uygulanmaktadır

(6,7,8,9,10).

1980'lerde miyokard revaskülarizasyonu gerektiren hastaların sadece % 10 'una PTCA uygulanmakta idi ve yaklaşık

20.000 hastada yapılmıştı. Primer başarı oranı % 60'larda, işlem sırasında AMİ sıklığı % 5, acil CABG gereksinimi % 6, mortalite % 1 idi. Bu olguların çoğu tek damar hastalıklı ve kısmen basit koroner arter lezyonlarına sahipti (1,12). Yine bu yıllarda National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) 1979-1983 yılları arasında PTCA sırasında major komplikasyon oranını % 13.6 olarak vermektedir. Son 10 yıl içinde balon kataterler, guiding kataterler, guidewire'lar ve katater laboratuvarı imaj sistemlerindeki teknolojik ilerlemeler ile uygulayıcıların deneyim kazanmaları sonucunda çok daha yaygın endikasyonlara (hemen hemen her hasta yada her lezyona uygulanmasına) rağmen PTCA' de primer başarı oranı %90'ların üzerine çıkarken, Mi gelişmesi ve CABG sıklığı % 2-3'e gerilemiş (5,12,14), mortalite % 0.1'lere düşmüştür (14). Uygulanan toplam hasta sayısı ise 20.000'den 1989'da ABD'de 300.000'e, dünyada 400.000'e yükselmiştir (1,5).

Tüm bu olumlu gelişmelere karşın PTCA'de anjioplasti yerinde 2 major sorun görülmeye devam edilmektedir. Bunlar:

1. Erken tıkanma (abrupt closure) ve
 2. Geç tıkanma (late closure = restenosis) dir
- (16,17,18,19,20).

A B R U P T C L O S U R E

PTCA' den sonra akut koroner arter oklüzyonu belirgin teknolojik

ilerlemelere ve uygulayıcı deneyiminin artmasına karşın olguların % 2-6' sında görülür (13,14,21,23,23,24,25). Bir kere akut tıkanma görülünce acil CABG sıklıkla gerekir ki bu olguların yaklaşık % 50'sinde AMİ gelişir ve % 5 mortalite komplikasyonu vardır (12). Akut tıkanmadan başlıca şunlar sorumlu tutulmaktadır:

1. Koroner arter spazmı,
2. Lokalize trombus veya sekonder trombozis,
3. intimal disseksiyon,
4. Elastic recoil (1,12).

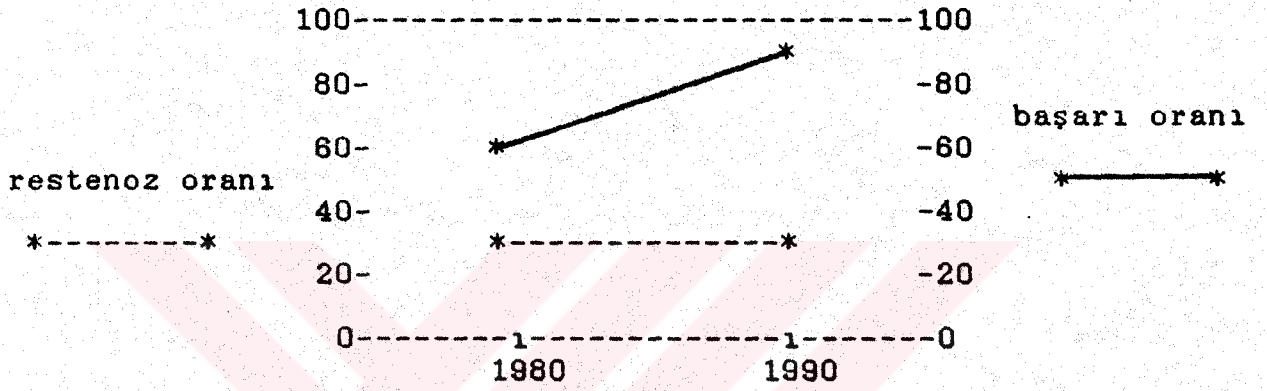
Yine multivariate analiz 3 bağımsız prediktörü:

1. Unstabil angina,
2. Çok damar hastalığı,
3. Kompleks lezyon olarak göstermiştir. Fakat tüm bunlara karşın PTCA sırasında akut tıkanma unpredictable'dir (13,26,27).

R E S T E N O Z İ S

PTCA'de primer başarı oranının hızla artmasına ve akut komplikasyonlarda belirgin gerileme elde edilmesine rağmen, restenozisi önlemeye yönelik geniş olarak kullanılan farmakolojik ajanlardan antiplatelet ilaçlar, warfarin, kalsiyum kanal bloke

edici ilaçlar, balık yağları, kortikosteroidlerden sonuç alınamamış, birçok diğerleri ise (ACE inhibitörleri ve lovastatin) halen denenmektedirler (28,29,30,31,32,33,34,35,38) (Şekil 1).



ŞEKİL 1. Primer başarı oranı son 10 yıl içinde belirgin olarak artmış iken restenozis aynı oranda kalmıştır.

Restenozis gelişmesindeki mekanizmalar tam olarak anlaşılmanış olmasına rağmen dikkatler şu yönlerde toplanmaktadır:

1. Hemostatik sistem,

Trombositler,

Trombin,

Fibrinin etkileri.

2. Hasara uğrayan endotelin ve medianın katıldığı intimal fibrosellüler proliferatif lezyon gelişmesi. Balon anjioplastinin oluşturduğu intimal-medial injury'nin restenozis gelişmesinde ilk

basamak olduğu bildirilmektedir (1).

3. Elestic recoil özelliği,

4. Aterosklerotik plağın ilerlenesi.

Eksperimental alışmalar göstermiştir ki intrakoroner trombosit agregasyonu ve trombüs formasyonu epikardial arterlerde belirgin vazokonstriksiyon ile endotelial hasarı oluşturabilir (37). Yine Mi ve unstabl angina pectoriste akut koroner sendromların tetiklenmesinde intrakoroner trombüs oluşumunun ve trombosit agregasyonunun kritik rolü olduğu iyice anlaşılmıştır (1). Ayrıca son yıllarda elde edilen anjiografik, anjioskopik ve patolojik çalışmalardan elde edilen veriler aterosklerotik plağın rüptürü ve trombüs oluşması ile akut koroner sendromlar (unstabl angina pectoris, Mi ve iskemik ani ölüm) arasındaki ilişkiyi iyi bir şekilde ortaya koymuştur (38,39,40,41).

Bu şekilde, koroner iskemik sendromların altındaki fizyolojik mekanizmalar daha iyi anlaşılmaya çalışılmış ve dikkatler bu yüksek riskli hastalarda gerek PTCA sırasında, gerekse PTCA sonrasında uygulanacak farmakolojik tedavilere çevrilmiştir. Bunlar, antikoagulan, antitrombositer ve fibrinolitik tedavilerdir.

A N T i K O A G U L A N L A R

Antikoagulanlar klinik pratikte oldukça sık kullanılırlar. Mevcut antikoagulanlar içinde en etkili olanı heparin olmakla birlikte K

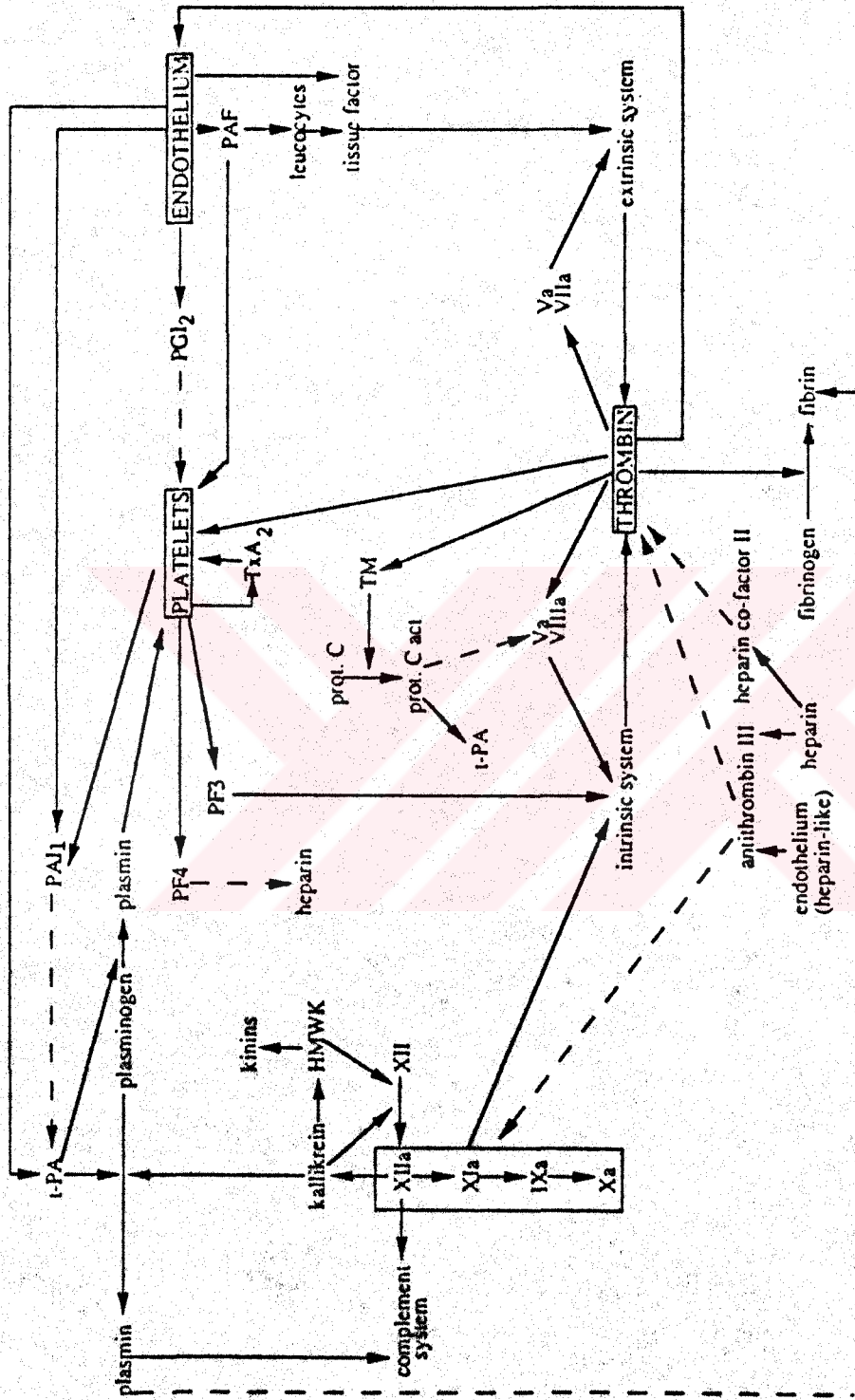
vitamini antagonistleri kronik oral tedavilerde tercih edilirler. Eger intravasküler trombin ve fibrin oluşumu dominant patolojik proses ise antikoagulanlar etkili olacaktır. Direk olarak trombüsü eritmenelerine rağmen indirek olarak balansı trombozisten trombolizise doğru kaydırır ve sonuçta vücudun kendi fibrinolitik aktivitesi üstün duruma geçer(1). Ayrıca PTCA yerinde tekrar trombüs oluşumunu ve reoklüzyonu engelleyerek etkili oldukları belirtilmektedir (1,42).

H E P A R İ N

Keşfinden 75 yıl sonra heparin halen mevcut en etkili antikoagulandır (45). Oligo ve polisakkaridlerin karışımından oluşmuş heterojen bir yapısı vardır ve molekül ağırlığı 1200-40000 dalton arasındadır. Başlıca sığır akciğeri ve domuz mukozasından elde edilir. Yüksek miktarda negatif elektriksel aktiviteye sahiptir. Etkisi intravenöz (iV) enjeksiyondan hemen sonra başlar, yarı ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Kısmen hepatik (%80), kısmen de renal yoldan metabolize olup atılır.

Şekil 2'de trombin, koagulasyon sistemi, endotel ve fibrinolizisin birbirleri ile karşılıklı ilişkileri görülmektedir. Heparinin koagulasyon sistemi, trombositler, damar duvarı, kompleman sistemi, fibrinolitik sistem, lipoprotein lipaz aktivitesi üzerine olmak üzere birçok fizyolojik etkilere sahiptir.

Heparinin alışılmış dozlardaki başlıca etkisi antitrombin III aktivitesini potansiyelize etmektir (43,44), (şekil 2).



SEKIL 2. Trombin, koagulasyon sistemi, endotel, trombositler fibrinolizis ve heparinin karşılıklı ilişkileri göstermektedir.

Antitrombin III aktif kan faktörlerinin doğal inhibitörüdür. "Heparin-Antithrombin III" kompleksi trombini hemen inaktive eder, aynı zamanda faktörlerden XIIa, XIa, IXa, ve Xa'yı inaktive eder. Eksojen heparin endojenöz endotelial heparinin ve heparin benzeri maddelerin fizyolojik etkilerini kuvvetlendirir (45). Endotelial hücrelere bağlanır ve zedelenmiş endotelial yüzeydeki elektronegativiteyi onarır, lökositleri ve trombosit adheransını azaltır, kompleman aktivasyonunu, immün reaksiyonu, endotelial ve düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltır (45,46). Arterial injury bölgesinde fibrin depozisyonunu azaltır. Endoteliumdan salındığı bilinen örn. serotonin, histamin, bradikinin ve lizozimeler gibi substansların büyük kısmını inaktive eder gibi görünmektedir (45,46). Trombositlerden salınan ve hücre yüzeyinde endojenöz endotelial heparini parçalayan enzimleri inaktive eder. indirek olarak trombositleri ve "platelet derived growth factor" (PDGF)'ü azaltarak düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder (45,47). in vivo çalışmalarda antiproliferatif etkisi ile neointimal proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir (47). PTCA sonrasında gelişen restenozdan medial düz kas hücre proliferasyonunun sorumlu olduğu anlaşılınca heparinin bu etkisi ön plana çıkmıştır. Heparin ayrıca yüksek konsantrasyonlarda spesifik olarak heparin co-faktör II'ye bağlanma yoluyla trombini inaktive eder (45). Trombin hemostaziste santral bioregülatör enzim olup endotelial injury'yi(örn.balonun şişirilmesi) takiben ekstrensek ve intrinsek koagülasyon yollarınca oluşturulmaktadır (43,45).Heparinin kardiyolojide, özellikle akut koroner sendromlar ve PTCA sırasında kullanılmasının etkileri yeniden

güncel hale gelmiştir. Ancak PTCA sırasında uygulama dozu ve şekli ile işlem sonrasında ne şekilde kullanılacağına ilişkin fikir birliği yoktur (1,12,45,46) . Heparine hasta cevabının kişiden kişiye oldukça değişken olduğu da gözönüne alınırsa (1) PTCA sırasında efektif bir antikoagulasyon elde etmek için uygulanacak heparin miktarı, verilmiş yolu ve zamanı konusunda geniş çalışmalara gereksinim olduğu ortaya çıkar.

Heparinin etkinliğini ölçmede bugün sıklıkla " Activated Clotting Time" (ACT) testi kullanılmaktadır (49,50,51). Ancak, ACT kontrolleri ile heparinin daha doğru ve etkili bir şekilde ne şekilde doze edileceğine ilişkin çalışmalar kısıtlıdır.

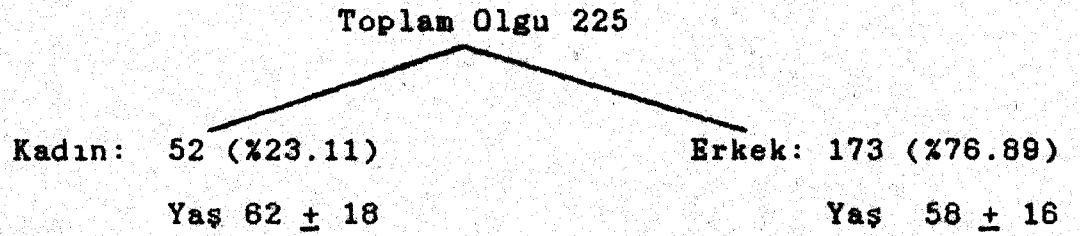
Bu çalışmada KAH mevcut ve koroner sineanjiogramları sonrasında PTCA kararlaştırılmış hastalarda PTCA sırasında uygulanan heparine hastanın cevabını incelemek amacıyla:

1. Heparinin iV bolüs dozuna ACT cevabı,
2. Bolüs dozun ve bundan sonra ACT'ye göre verilecek heparinin PTCA sırasında efektif olarak antikoagulasyonu elde etmedeki başarısı,
3. Bolüs doz heparine verilen ACT cevabının bundan sonra verilecek heparin miktarını gösterebilmedeki yeterliliği,
4. Ayrıca stable ve unstable angina pectorisli hastaların heparine cevapları arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

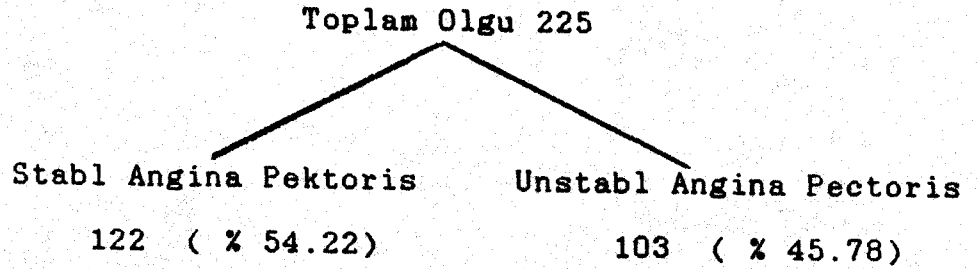
GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALAR

Veriler Texas Heart Institute (Houston-Texas), St.Luke's Episcopal Hospital (Houston-Texas) ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına 1990-1991 arasında yatmış ve PTCA uygulanmış toplam 225 olgudan elde edilmiştir. Olguların yaş ve cins dağılımları şu şekildedir:



Olguların klinik olarak yakınmaları şu şekildedir:



P T C A

PTCA için sağ veya sol femoral arter ve ven ponksiyone edilerek sheath'ler yerleştirilmiş, alınan kontrol sineanjiogramlarından sonra kullanılacak guiding kateter, balon kateteri ve guidewire'lar uygulayıcı tarafından seçilmiştir. PTCA işlemi daha önce tanımlanan tekniklere göre (1,2,3,4,5,12) yapılmıştır.

A C T Ö L Ç Ü M L E R i

Venöz ve arteryel sheath'ler yerleştirildikten sonra venöz sheath'in yan kolundan 3 cc. kan alınmış ve hazır kitlerden yararlanılarak ACT ölçüm cihazı ile (Hemo Tec Inc Englewood - Colorado) ölçümler yapılmıştır. Sonra hastaya 10.000 ünite (U) heparin iv yoldan bolüs olarak verilmiş ve 5-30 dk. içinde ACT için kan alınmıştır. Bu ACT sonucuna göre verilen ilave heparin miktarları ile her ilave heparinden sonra kontrol edilen ACT'ler kaydedilmişlerdir. Bolüs doz heparine ACT cevabı

(her 1000 U heparine ACT değişikliği) ile ilave heparin (5000 \pm 2000 U) uygulanan ve ACT ölçümleri 5-30 dk. içinde tekrarlanan olgularda ilave doz heparine ACT cevapları hesaplanmış, bolüs doz heparine cevapla sonraki doz heparine cevap karşılaştırılmıştır. Ayrıca olgunun stabil veya unstabil angina grubuna girip girmediği kaydedilmiştir. PTCA işlemi sonrasında standart post-PTCA takip ve tedavileri yapılmış, uygulanacak heparin miktarı ve şekli uygulayıcıya bırakılmıştır.

Sonuçlar student t testi ile değerlendirilmiş p değeri < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

S O N U Ç L A R

PTCA öncesinde bakılan baseline ACT 113 ± 18 sn. idi. 10.000 Ü bolüs heparin sonrasında ACT 231 ± 33 sn. ye yükselmiş, değişiklik 118 ± 36 sn. olmuştur (Tablo 1).

Bolüs doz heparine ACT cevabı 12 ± 4 sn / 1000 Ü heparin olarak bulunmuştur.

ACT 10.000 Ü heparin yapılmasından sonra 5 dk. içinde pik yapmış, bunu izleyerek zaman içinde yavaş bir azalma göstererek bir plato oluşturmuştur.

İV 10.000 Ü bolüs heparin yapılan ve ACT'leri 5-30 dk. içinde bakılan 172 olgunun sadece 57' sinde (% 33.14) ACT > 275 sn. idi. Geri kalan 115 olguda ise (% 66.86) ACT değerleri 275 sn. nin altında idi.

	Baseline ACT (sn)	Post-Heparin ACT (sn)	Değişiklik (sn)	ACT cevabı (sn/1000U)
=====				
10.000 U iv				
BOLUS HEPARİN	113 ± 18	231 ± 33	118 ± 36	12 ± 4

2.DOZ HEPARİN				
5.000 +2.000U	231 ± 33	280 ± 44	49 ± 38	10 ± 10
=====				

TABLO 1. Bolüs 10.000 U ve 2. doz heparin sonrası ACT'ler, değişiklikler ile bolüs ve ilave heparine ACT cevapları görülmektedir.

ACT'leri 275 sn. nin altında bulunan ve tekrar heparin yapılan (5000 ± 2000 U iv bolüs) 102 olgunun ise 68 'inde (% 66.7) ACT 275 sn. nin üzerinde idi.

2. doz heparinden sonra ACT 231 ± 33 den 280 ± 44' e yükselmiş, bu kez değişiklik 49 ± 38 sn. olmuştur.

2. doz heparine ACT cevabı 10 ± 10 sn / 1000 U heparin bulunmuştur.

Bolüs doz heparine verilen cevapla 2. doz heparine verilen cevap benzerdi. Kişisel temelde namafih 1. ve 2. doz heparine cevap arasında signifikan bir ilişki yoktu ($r^2 = 0.0001$ $p = 0.75$)
Stabl ve unstabl angina pectoris'li hastaların heparine ACT cevapları incelendiğinde ise unstabl olgularda baseline

ACT 108 \pm 21 sn. iken bu stabl olgularda 132 \pm 17 sn. (p < 0.001) bulunmuştur (tablo 2). Yine bu olgularda bolüs doz heparine ACT cevapları sırası ile 225 \pm 26 sn. ve 276 \pm 31 sn. (p < 0.001) bulunmuştur.

A C T (sn)				
	Olgu Sayısı	Baseline	Post Heparin	Değişiklik
Unstabl AP	103	108 \pm 21	225 \pm 26	117 \pm 32
Stabl AP	122	132 \pm 17	276 \pm 31	144 \pm 36
		p<0.001	p<0.001	

TABLO 2. Stabl ve unstabl angina pektorisili olguların baseline ve postheparin ACT sonuçları görülmektedir.

T A R T I Ő M A

Son 10 yılda AMİ, unstabl angina pektoris ve iskenik ani ölüm gibi akut koroner sendromların ortaya çıkışında (tetiklenmesinde) aterosklerotik plağın yırtılması yada yarılması ve intrakoroner trombosit oluşumu ile trombositlerin agregasyonunun kritik rolü olduğu anlaşıldıktan sonra AMİ' de trombolitik tedavi standart uygulanır hale gelmiş, böylece hastalığın doğal gidişi değişmiş, kısa ve uzun dönem prognozunda belirgin iyileşme elde edilmiştir (52,53,54,55,56,57,58). Aynı zamanda yine son yıllarda PTCA sırasında koagulasyon kaskadının rolü üzerinde dikkatler yoğunlaşmış, erken ve geç dönem PTCA sonuçlarına etkisi yeniden gündeme gelmiştir.

Artan sayıda çalışmada intrakoroner trombüs bulunması veya PTCA sırasında oluşmasının gerek anjioplasti sırasında akut tıkanma, gerekse PTCA' yi takiben restenoz gelişmesinde rolü olduğuna dikkat çekmektedir (1,12,37,42,44,44,45,59,60).

Yine bilindiği gibi unstabl angina pektoriste PTCA' nin primer başarısının yüksek olmasına karşın akut major komplikasyonların (AMİ, akut oklüzyon ve ölüm) riski diğer olgulara göre artmaktadır. Bundan, anjioplasti bölgesinde daha önceden mevcut

olan trombüs ile, trombosit, fibrin ve tromboxan A2 aktivitesinin rolü olduğuna değinilmektedir (1,12,45,59) . PTCA sırasında suboptimal sonuçlara yol açan mekanizmalar olarak ise intimal disseksiyon, burada sekonder trombozisin gelişmesi, spazmın olaya eklenmesi ve koroner arterin elastic recoil özelliği sorumlu tutulmaktadır (1,12,45). Çalışmalarda ayrıca PTCA sonrasında restenozis sıklığının PTCA sırasında tetiklenen trombotik komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (1,12,45,49).

PTCA sırasındaki ACT düzeyi ile PTCA sonrasında hastanede kalındığı süre içindeki komplikasyonların ilişkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada post PTCA in-hospital komplikasyonlu hastaların postheparin ve final ACT' lerinin komplikasyonsuz gruba göre signifikan olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (69). Ayrıca PTCA sonrası restenozis gelişen hasta grubunun postheparin ACT düzeylerinin restenozis gelişmeyenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (51).

PTCA sırasında dikkatler bu şekilde koagülasyon kaskadına çevrilince işlem sırasında uygulanacak farmakolojik tedaviler yeniden gözden geçirilmeğe başlanmış ve özellikle PTCA sırasında ve sonrasında heparin uygulanması, dozu, verilış yolu, monitörizasyonuna ilişkin araştırmalar artmıştır.

Akut iskemik sendromlarda heparin (63,64) yanında aspirin (61,62,63),nitrogliserin (62,66,67), kalsiyum kanal blokörleri (67) ve beta blokörlerin tek başlarına veya kombine şekilde uygulanması önerilmektedir.

Koagulasyon kaskadının aktivasyonunun ürünü olan TROMBİN PTCA bölgesinde trombosit deposizyonu ve aktivasyonu için en güçlü agonisttir (46). Bu, AMİ' de trombolitik tedavi yanında niçin heparinin de verildiğini açıklar. Çalışmalar göstermiştir ki heparin AMİ' de ölüm riskini kontrol grubuna göre % 17, reinfarktüsü % 22 azaltmıştır(46). Bu çalışmalarda heparin 20.000 Ü veya daha fazla dozlarda kullanılmıştır.

Heparinin trombolitik tedaviye yardımcı olarak uygulandığı çalışmalar göstermiştir ki heparinin konvansiyonel dozlaradaki (5000-10000 Ü iv bolüs, 1000-2000 Ü/saat infüzyon) esas yararı trombolitiklerin akut litik etkilerini iyileştirmekten ziyade tekrar trombüs oluşumunu engellemek ve erken reoklüzyona engel olmak şeklindedir (46).

Eksperimental olarak heparin doza bağımlı olarak derin arteriyel injury' den hemen önce bolüs olarak 30-250 Ü/kg dozda verilir ve bu doza her saat devam edilirse injury bölgesinde trombosit ve fibrinojen deposizyonunu azalttığı ve makroskopik mural trombüs insidensini azalttığı gösterilmiştir (46). Yine diğer 2 domuz modeli çalışmasında gösterilmiştir ki işlem öncesi yeterli dozda heparin verilmesi arteriyel anjioplasti sonrasında trombozis miktarını azaltmıştır (70). Anjioplastiden hemen önce bakılan fibrinojen seviyesi, trombosit sayısı ve trombüs sıklığı heparin seviyesi ile tersine bir ilişki göstermektedir (44,70). Bu çalışmalarda ayrıca arteriyel trombozisi azaltmak için, terapötik sınırlar içinde düşünülen normal dozlardan bazan daha fazla heparin gerektiği görülmüştür.

Bu çalışmada ana amaçlardan biri PTCA sırasında heparine ACT cevabını araştırmak ve bu şekilde konvansiyonel olarak her hastaya aynı doz ve şekilde heparin uygulamak yerine etkin bir antikoagulasyon için gerekli heparin miktarının ne şekilde verilebileceğini araştırmaktır.

Heparin ile antikoagulasyonun düzeyi, sistemik sirkülasyonda heparinin antikoagulan etkisini ölçmek için global bir test olan " Activated Partial Thromboplastin Time " (APTT) ile ölçülebilir ve etki işlem boyunca monitörize edilebilir (45,49,71). Öte yandan " Low-Range Activated Clotting Time " (LR ACT) ölçümünün de laboratuvara bağımlı APTT' den elde edilecek bilgiyi verdiği ve bazı yönlerden de üstünlükleri olduğu bildirilmektedir (1,49). ACT, uygulanması kolay, hasta başında yapılabilen, az zaman alan ve PTCA sırasında hemen sonuç verebilmesi nedeniyle de hastanın koagulasyon durumuna hemen müdahale etme olanakları verdiği ve sensitif bir test olduğu için tercih edilmektedir.

Yayınların çoğunda PTCA sırasında 10000 U iv bolüs heparin uygulandığı (12,42,45,71) ve post PTCA 1000-2000U/saat infüzyon şeklinde heparine devam edilmesinin önerildiği görülmektedir. Ancak heparinin bu şekilde uygulanması ampiriktir ve olguların çoğunda yeterli antikoagulasyonu elde etmek için çoğu kez daha çok heparine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda başlangıç olarak önerilen 10.000 U iv bolüs doz heparinden sonra 113 ± 18 sn. olan baseline ACT' nin 231 ± 33 sn'ye yükseldiği görülmektedir. Post heparin ACT' leri kontrol

edilen 172 olgunun ancak 57'sinde (%33.14) ACT değerleri yeterli antikoagulasyon için sınır kabul edilen 275 sn.'nin üstündedir. Geri kalan 115 olguda ise (% 66.86) ACT 275 sn.'nin altındadır . PTCA sırasında ACT'nin 300 sn.'nin altında olduğu olgularda intrakoroner trombus formasyonunun sık olduğu bildirilmektedir (72).

Heparine hasta cevabının büyük oranda değişiklikler göstermesi de ayrıca bu olgularda heparinin etkisinin ACT kontrolleri ile takip edilmesini zorunlu kılar. Bizim olgularımızda bolüs doz heparine ACT cevabı 12 ± 4 sn./ 1000 Ü heparin olarak bulunmuştur. Heras ve Fuster (74) yapmış oldukları çalışmalarında yüksek doz heparinin (10.000 Ü bolüs, 10.000 Ü/saat infüzyon) standart dozla karşılaştırılınca koroner arterde medial ve endotelial hasardan sonra görülen trombosit deposisyonunu signifikan olarak azalttığını bildirmişlerdir.

Bolüs doz heparine ACT cevabı ilk 5 dk. içinde bir pik yapmış ve daha sonra giderek azalarak bir plato oluşturmuştur.

Bolüs doz heparin sonrasında yeterli antikoagulasyon elde edilemeyen ve tekrar heparin uygulanan 102 olgudan ise 68' inde (% 66.7) ACT 275 sn.'den fazla idi. Bu grup olguda da 5000 \pm 2000 Ü ilave heparin verilmesine rağmen olguların 1/3' ünde yeterli antikoagulasyon elde edilememiştir. Ortalama ACT 231 ± 33 sn.den 280 ± 44 sn.'ye yükselmiştir.

ilave doz heparin uygulanan olgularda ACT cevabı 10 ± 10 sn./ 1000 Ü heparin olarak bulunmuştur.

Heparinin bolüs dozuna ve ilave heparine verilen ACT cevapları benzerdi.

Öte yandan bolüs doz heparine ACT cevabına bakılarak bundan sonra verilecek heparin miktarını ve ACT cevabını önceden bilmek olası değildir.

Bilinmektedir ki PTCA sonrasında heparinin erken kesilmesi ile koroner reoklüzyon riski artmaktadır (1,42,45,73). Bu nedenle bu olgularda PTCA sırasında olduğu gibi post-PTCA dönemde de uygulanacak heparin miktarı ACT monitörizasyonu ile doğru bir şekilde kararlaştırılabilir.

Unstabl angina pektorisli PTCA' de primer başarının yüksek olmasına karşın akut iskemik komplikasyonların daha sık olduğu ve bu olgularda trombojenik aktivitenin artmış olabileceği düşüncesine dayanılarak yapılan çalışmalarda (45,50) bu olgularda gerek baseline ve gerekse post heparin ACT' lerin stabl angina pektorisli hastalara göre düşük bulunduğuna değinilmiştir (1,45,50).

Çalışmamızda 103 unstabl angina pektorisli hastanın baseline ACT değerlerinin stabl angina pektorisli olan hastalara göre signifikan olarak daha düşük olduğu görülmüş (108 ± 21 sn. ye karşın 132 ± 17 sn. $p < 0.001$) ve literatürle de uyumlu olarak bu olgularda endojenik trombojenik aktivitenin artmasına sekonder olduğu şeklinde izah edilmiştir.

Bu olgularda 10.000 U klasik doz heparin sonrası ACT cevaplarına gelince yine stabl ve unstabl angina pektorisli hastalar arasında

belirgin fark olduğu görülmüştür. Post heparin ACT stabl angina pektorisli olgularda 276 ± 31 sn.'ye çıkarken unstabl olgularda 225 ± 26 sn.'de kalmıştır ($p < 0.001$). Bu bulgular göstermektedir ki klasik 10.000 Ü heparinin uygulanması özellikle de unstabl angina pektorisli hastalarda olguların büyük kısmında PTCA sırasında gerekli antikoagulasyon elde etmede yetersizdir, ve hatta ilave olarak yapılan 5000 ± 2000 Ü bolüs heparinden de sonra olguların $1/3$ 'ünde yeterli antikoagulasyon elde edilememektedir.

Unstabl angina pektorisli olgularda akut procedural komplikasyonların (örn. abrupt closure) daha sık olduğu (44) , ve bunun kompleks patofizyolojik olaylara (plak yırtılması, trombosit aktivasyonu, serotoninin salınması, tromboxan A2' nin üretimi, fibrin oluşumu ve trombüs toplanması) bağlı olduğu gözönüne alınırsa PTCA sırasında bu olgularda heparin ile yeterli antikoagulasyonun sağlanmasına gayret sarfedilmesi ve bunun takibinde ACT'nin yararlı olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bir taraftan koroner arter duvarı ve endotel hücrelerinin injury'si başarılı bir koroner balon dilatasyonu için zorunlu bir gerçek iken (74), öte yandan bu injury aynı zamanda abrupt closure ve erken restenoz gibi sonuçlar için ilk başlangıç basamağını oluşturur (44,74).

Burada trombin major bir rol oynar. Çalışmalar göstermiştir ki trombin koroner arter endotelial injury'yi takiben ki PTCA bu injury'yi bizzat oluşturur, ekstrensek ve intrensek koagulasyon yollarınca oluşturulur. Bir kez aktive olunca hem tek başına hem

de diğ er faktörlerle birlikte sinerjitik olarak potent bir trombosit aktivitörüdür. Fibrin oluşumundan sorumludur ve en güçlü trombosit agregasyon agonistlerinden biridir. Spesifik membran reseptörlerine etki eder ve bu şekilde aktive olmuş trombositler dolaşıma birçok faktörler salarlar : Thromboxane A₂, ADP, Serotonin, PAF. Trombinin ayrıca güçlü bir koroner arter vazokonstriktörü olduğu da bilinmektedir.

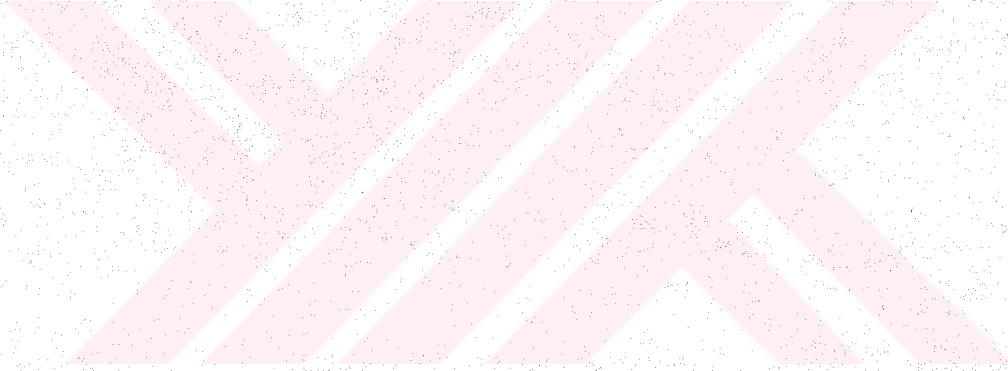
Trombinin etkisi geniş miktarda antitrombin III ile kontrol edilir. Heparinin başlıca etkisi trombin-antitrombin III kompleks oluşumunu potansiyelize etmektir.

Bu şekilde trombinin PTCA sırasında akut major komplikasyonlar, akut tıkanma ve geç restenoziste rol alan başlıca sorumlu olduğu daha iyi anlaşıldıktan sonra PTCA sırasında heparin ile efektif bir şekilde antikoagülasyonun sağlanmasının bu olumsuz sonuçları önlemede yararlı olacağı ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada heparinin klasik olan kontrolsüz olarak kullanılması ile efektif bir antikoagülasyon sağlanamadığı görülmektedir. Nitekim 10.000 U bolüs doz heparinden sonra hastaların % 66.86' sında, ilave heparin verilen olguların ise % 33.3' ünde ACT 275 sn. nin altında bulunmuştur.

Olguların klinikleri gözönüne alındığında ise unstabl angina pectoris yakınması olanlarda gerek baseline, gerekse postheparin ACT' ler stabl angina pectorisli olgulara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Böylece bu hastalar potansiyel olarak PTCA komplikasyonlarına daha sık aday olma durumundadırlar.

PTCA sırasında heparin ile yeterli antikoagulasyon sağlanmasında ise basit ve kolay uygulanabilen ACT testi yararlıdır.



Ö Z E T

Teknolojideki tüm ilerlemelere ve uygulayıcı deneyimindeki artışa karşın PTCA' yi takiben erken dönemde akut tıkanma % 2-6, ilk 6ay içinde restenozis % 17-47 sıklıkta görülmeye devam etmektedir. PTCA sırasında heparin ile efektif bir antikoagulasyon sağlanmasının bu olumsuz sonuçları azaltabileceği düşüncesinden yola çıkılarak bu çalışmada hastaların heparine cevapları ile klasik doz heparin uygulamasının PTCA sırasında etkin bir antikoagulasyon sağlayıp sağlayamadığı, stabil ve unstabil angina pectorisli olguların heparine cevapları arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya koroner sineanjiogramları sonunda PTCA kararlaştırılmış yaş ortalaması 62 ± 18 olan 52' si kadın, 58 ± 16 olan 173' ü erkek olan 225 olgu katılmıştır. 122 olgu (% 54.22) stabil, 103 olgu ise unstabil angina pectoris kliniği göstermekteydi.

PTCA sırasında heparin ile antikoagulasyonun düzeyi ACT testi ile ölçülmüş, bunun için PTCA' den önce, iv 10.000 U heparinden 5-30 dakika sonra ve eğer kullanılmışsa ilave heparinden sonra yine 5-30 dakika içinde femoral sheath'in yan kolundan kanlar

alınmıştır.

10.000 Ü bolüs heparinden sonra 113 ± 18 sn. olan baseline ACT 231 ± 33 sn.'ye, ilave heparin uygulanan olgularda ise 231 ± 33 sn.'den 280 ± 44 sn.'ye yükselmiştir. Bolüs heparinden sonra olguların % 66.86' sında, ilave heparin uygulanan olguların ise % 33.3 'ünde ACT efektif antikoagulasyon için sınır kabul edilen 275 sn.'nin altında bulunmuştur.

Unstabl angina pektorisli olguların gerek baseline ve gerekse postheparin ACT'leri stabl angina pektorisli olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Unstabl ve stabl anginalı olguların baseline ACT'leri sırası ile 108 ± 21 sn. ve 132 ± 17 sn. , postheparin ACT'leri ise 225 ± 26 sn. ve 276 ± 31 sn. olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlar göstermektedir ki PTCA sırasında klasik olarak uygulanmakta olan 10.000 Ü bolüs heparin ile olguların yaklaşık 2/3' ünde, ilave heparin uygulananların ise 1/3'ünde efektif bir antikoagulasyon düzeyi elde edilememektedir. Etkin bir antikoagulasyon elde edilmesi için heparinin ACT kontrolleri ile verilmesi zorunlu görünmektedir. Bu şekilde belki de PTCA' nin erken ve geç komplikasyonlarında gerileme elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Califf RM, Ohman EM, Frid DJ, et al. Restenosis, the clinical issues. Eric J Topol (ed): Textbook of Interventional Cardiology. W.B. Saunders, Philadelphia, 1990, 363-389.
2. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis (letter). Lancet 1:263, 1987.
3. Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Report from the registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. Am J Cardiol 49: 2011, 1982.
4. Gruentzig AR, Myler RK, Hanna EH, et al. Coronary transluminal angioplasty (abstr). Circulation, 55-56:III-84, 1977.
5. Angelini P. Balloon coronary angioplasty. 1990 update. Cardiac surgery: State of the Art Reviews, vol 4, N 2, 1990.
6. Detre K, Houbkow R, Kelsey S, et al. PTCA in 1985-1985 and 1987-1981. N Eng J Med 318:265, 1988.
7. Myler RK. Transfemoral approach to percutaneous transluminal coronary angioplasty. Jang GD (ed): Angioplasty. New York, Mc Graw-Hill, 1986, 198-259.
8. Myler RK, Mc Conahay DR, Stertz SH, et al. Coronary bifurcation stenosis, the kissing balloon probe technique via a single guiding catheter. Cathet Cardiovasc Diagn 166:267, 1989
9. Myler RK, Topol EJ, Shaw RE, et al. Multiple vessel coronary angioplasty: Classification, results and patterns of restenosis in 494 consecutive patients. Cathet Cardiovasc Diagn 13:1, 1987.
10. Stertz SH, Shaw RE, Myler RK, et al. Coronary angioplasty in the setting of multivessel disease : current status and future directions. Cardiol Clin 7:1, 1989.

11. George BS, Myler RK, Stertz SH, et al. balloon angioplasty of coronary bifurcation lesions: The kissing balloon technique. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 12:124, 1986.
12. Goldberg S. Coronary angioplasty in the 1990's New Tools Old Troubles. *J Inv Cardiol*, 1990;2, 211-216.
13. Cowley MJ, Dorros G, Kelsey SF, et al. Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 53:12c-16c, 1983.
14. Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, et al. In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation* 1985;72: 1044-1052.
15. Baim DS (ed). A Symposium: Interventional Cardiology 1987. *Am J Cardiol* 61: 1G-117G, 1988.
16. Gruentzig AR, Senning A, Seigenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *New Eng J Med* 301: 61-68 1979.
17. Simpson, JB, Baim DS, Robert EW, et al. A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 49: 1216-1222, 1982.
18. Harston WE, Tilley S, Rodcheffer R, et al. Safety and success of the beginning percutaneous transluminal coronary angioplasty program using the steerable guidewire system. *Am J Cardiol* 57: 717-720, 1986.
19. Meier B, Gruentzig AR. Learning curve for PTCA, skill, technology for patient selection. *Am J Cardiol* 53: 65c-66c, 1984.
20. Block PC. PTCA: Role in the treatment of coronary artery disease. *Circulation* 72 (suppl 5): 161-165, 1985.
21. Gardiner GAJ, Meyerovitz MF, Harrington DP, et al. Dissection complicating angioplasty. *AJR* 145: 627-631, 1985.
22. Cowley MJ, Douros G, Kelsey SF, et al. Emergency coronary bypass surgery after coronary angioplasty. The NHLBI's PTCA registry experience. *A J Cardiol* 53: 22c-26c, 1984.
23. Simpfendorfer C, Belardi J, Bellamy G, et al. Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after PTCA. *Am J Cardiol* 59: 267-269, 1987.
24. Sinclair IN, Mc Cabe CH, Sipperly ME, et al. Predictors therapeutic options and long term outcome of abrupt reclosure *Am J Cardiol* 61: 615-665, 1988.
25. Angelini P, Leachman R, Heibig J. Distal coronary hemoperfusion during balloon angioplasty. *Cardiology* 5: 31-34

1988.

26. Duber C, Jungbluth A, Rumpelt H, et al. Morphology of the coronary arteries after combined thrombolysis and PTCA for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;58, 698-703.
27. Mabin TA, Holmes DR Jr, Smith HC, et al. Intracoronary thrombus; role in coronary occlusion complicating PTCA. *Am J Cardiol* 1985;5, 198-202.
28. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, et al. Restenosis after PTCA. *Am J Cardiol* 53:77c-81c, 1984.
29. Meier B, King SB III, Gruentzig AR, et al. Repeat coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 4: 463-466, 1984.
30. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single vessel disease. *Circulation* 73: 710-717, 1986.
31. Mabin TA, Holmes DR Jr, Smith HC, et al. Follow-up clinical results in patients undergoing PTCA. *Circulation* 66:380-389 1982.
32. Block PC, Cowley MJ, Kaltenback M, et al. Percutaneous angioplasty of stenoses of bypass grafts or bypass graft anastomotic sites. *Am J Cardiol* 53: 666-668, 1984.
33. Levine S, Ewels CJ, Rosing D R, et al. Coronary angioplasty. Clinical and angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 55: 673-676, 1985.
34. Kaltenback M, Kober G, Scherer D, et al. Recurrence rate after successful coronary angioplasty. *Eur Heart J* 6:276-281, 1985.
35. Myler RM, Shaw RE, Stertz SH, et al. Recurrence after coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 13: 77-86, 1987.
36. Shaw RE, Nyler RK, Stertz SH, et al. Restenosis after coronary angioplasty. *Cardiology* 4: 42-45, 1987.
37. Zeiher AM, Schachinger V, Weitzel SH, et al. Intracoronary thrombus formation causes focal vasoconstriction of epicardial arteries in patients with coronary artery disease. *Circulation* 83(5): 1519-1525, 1991.
38. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring- the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 53: 363-373, 1985.
39. Falk E. Plaque rupture with severe preexisting stenosis precipitating coronary thrombosis. *Br Heart J* 50: 127-134, 1983.
40. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, et al. Angiographic

morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 5: 609-616, 1985.

41. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Eng J Med* 315: 913-919, 1986.
42. Anvar A, Myler RK, Nguyen K, et al. Combined coronary angioplasty, urokinase and heparin in the treatment of acute ischemic syndromes. *J Inv Cardiol* 3: 41-48, 1991.
43. Engelberg U. Update on the relationship of heparin to atherosclerosis and its thrombotic complications. *Semin Thromb Hemost* 14 (suppl): 88-105, 1988.
44. Rosenberg RD. Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N Eng J Med* 292: 146-151, 1975.
45. Theroux P, Latour JG. Anticoagulants and their use in acute ischemic syndrome. Eric J Topol (ed): *Textbook of Interventional Cardiology*, Philadelphia, Saunders, 1990, 28-48.
46. Webster MWI, Cheebro JH, Fuster V. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction: enhancement of thrombolysis, reduction of reocclusion and prevention of thromboembolism. Bernard J Gersh and Scahbudin H Rahimtoola (eds): *Acute Myocardial Infarction*. Elsevier, New York, 1991, 333-348.
47. Guyton JR, Rosenberg RD, Clowes AW, et al. Inhibition of rat arterial smooth muscle cell proliferation by heparin. *In vivo* studies with anticoagulant ve nonanticoagulant heparin. *Circ Res* 46: 625-634, 1980.
48. Engelberg H. Heparin and the atherosclerotic process. *Pharmacol Rev* 36: 91-110, 1984.
49. Varah N, Smith J, Baugh R, et al. Monitoring patient status in critical care. Heparin monitoring in the coronary care unit after PTCA. *Heart and Lung*, 19(3): 265-270, 1990.
50. Dougherty KG, Schultz DG, Edelman SK, et al. Activated clotting times in unstable angina. Evidence for a Thrombotic State. *Circulation*, 82(suppl III):4, 1990.
51. Perin EC, Turner SA, Ferguson JJ, et al. Relationship between the response to heparin and restenosis following PTCA. *Circulation* 82(suppl III):289, 1990.
52. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of result of randomized clinical trials in heart disease. *JAMA* 260: 2088-2093, 1988.
53. Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi Nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous

- thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 397-401, 1986.
54. ISAM study group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Eng J Med* 314: 1465-1471, 1986.
 55. Simoons ML, Serruys PW, Van der Brand M, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 2: 578-581, 1985.
 56. ISIS-2 collaborative group. *Lancet* 2: 349-360, 1988.
 57. AIMS Trial Study Group. *Lancet* 1: 545-549, 1988.
 58. ASSET Study Group. *Lancet* 2: 525-530, 1988.
 59. Douglas JS, Lutz JF, Clement SD, et al. Therapy of large intracoronary thrombi and candidates for PTCA. *J Am Coll Cardiol* 11: 238A, 1988.
 60. Mooney MR, Mooney JF, Goldenberg IF, et al. PTCA in the setting of large intracoronary thrombi. *Am J Coll Cardiol* 65: 427-431, 1990.
 61. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Eng J Med* 309: 396-403, 1983.
 62. Cairns JS, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfipirazole or both in unstable angina. *N Eng J Med* 313: 1369-1375, 1988.
 63. Theroux P, Quimet H, Mc Cans J, et al. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Eng J Med* 319: 1105-1111, 1988.
 64. Williams DO, Kirby MG, Mc Phearson K, et al. Anticoagulant treatment in unstable angina. *Br J Clin Pract* 40: 114-116, 1986.
 65. Curfman GD, Heinsima JA, Lozner EC, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris. A prospective, randomized trial. *Circulation* 67: 276-282, 1983.
 66. Kaplan K, Davison R, Parker M, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standart nitrate therapy. *Am J Coll Cardiol* 51: 694-698, 1983.
 67. Muller JE, Turi ZG, Pearle DL, et al. Nifedipine and conventional therapy for unstable angina. *Circulation* 69: 728-739, 1986.

68. Gottlieb SO, Weisteld ML, Duyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina. *Circulation* 73: 331-337, 1986.
69. Dougherty KG, Marsh KC, Edelman SK, et al. Relationship between procedural activated clotting time and in-hospital post PTCA outcome. *Circulation* 82(III): 189, 1990.
70. Heras M, Chesebro JH, Webster MWI, et al. Hirudin, heparin and placebo during deep arterial injury in the pig. *Circulation* 82: 1476-1484, 1990.
71. Kapoor AS. Practical Aspects of Coronary Angioplasty. Amar S Kapoor (ed): *Interventional Cardiology*. Springer-Verlag, New York, 1989.
72. Heras M, Chesebro JH, Penny WJ, et al. Importance of adequate heparin dosage in arterial angioplasty in a porcine model. *Circulation* 78: 654-660, 1988.
73. Gabliani G, Deligonul U, Kern MJ, et al. Acute coronary occlusion occurring after successful PTCA. Temporal relationship to discontinuation of anticoagulation. *Am Heart J* 116: 696-700, 1988.
74. Duber C, Jungbluth A, Rumpelt H, et al. Morphology of coronary arteries after combined thrombolysis and PTCA for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 58: 698-703, 1986.