

Magnús Haraldsson, Páll Torfi Öundurson, Lena Bergmann

## MYNDUNARHRÆÐI LEYSIÁSTANDS VIÐ GJÖF STREPTÓKÍNASA

### ÁGRIP

Veruleg eyðing margra plasmaprótína er komin fram einni og hálfri klukkustund eftir gjöf segaleysandi lyfja. Mæling leysiástands er oft talin vísbending þess að nægileg meðferð hafi verið gefin til upplausnar blóðsega. Lyf, sem valda litlu leysiástandi (til dæmis rt-PA), eru þó að minnsta kosti jafnvirk þeim, sem valda miklu leysiástandi í klínískum rannsóknum (SK, APSAC, UK). Glasarannsóknir benda til sterkra tengsla á milli ensímatiskrar storkuleysingar og styrks plasmínógens í plasma. Markvissar mælingar á hversu hratt leysiástand myndast hafa hins vegar ekki verið gerðar á mönnum, með það fyrir augum að meta hvort segaleysing fari minnkandi með vaxandi leysiástandi og minnkandi þéttni plasmínógens. Blóð var dregið úr sex sjúklingum sem fengu streptókínasa, (SK) 1.500.000 I.U. á 60 mínútum, vegna gruns um bráða kransæðastíflu. Sýni voru dregin fyrir upphaf meðferðar og síðan með stuttu millibili eftir að hún hófst (5, 10, 20, 40 og 80 mínútum eftir upphaf meðferðar). Mælt var magn plasmínógens, andplasmíns og fibrínógens í plasma. Plasmínógen reyndist minnkað í  $47 \pm 7\%$  af upphaflegu eftir 10 mínútur og  $24 \pm 4\%$  20 mínútum eftir upphaf gjafar. Eftir 40 og 80 mínútur var plasmínógen  $15 \pm 1\%$  og  $10 \pm 1\%$  af upphaflegu. Andplasmín var  $53 \pm 11\%$  eftir fimm mínútur,  $19 \pm 5\%$  eftir 10 mínútur og nánast uppuríð eftir 20 mínútur. Þéttni fibrínógens minnkaði einnig fljótt, en þó heldur hægar en þéttni plasmínógens. Fibrínógen var  $72 \pm 8\%$  af upphaflegu eftir 10 mínútur,  $19 \pm 9\%$  eftir 20 mínútur og  $6 \pm 1\%$  eftir 40 og 80 mínútur. Sterk fylgni (boglínuferill,  $R^2 = .94$ ) fannst milli styrks fibrínógens og plasmínógens meðan á SK-meðferð stóð.

Mikið leysiástand og eyðing plasmínógens reyndist þannig vera fyrir hendi innan fárra mínútna af SK-gjöf. Sé tekið mið af glasarannsóknum má leiða líkur að því, að lítil segaleysing verði eftir fyrstu 10-20 mínútur meðferðar vegna skorts á plasmínógeni í plasma og að þörf sé breytinga á meðferð til að forðast eyðingu plasmínógens. Hægt er að áætla þéttni plasmínógens samkvæmt þéttni fibrínógens.

### INNGANGUR

Storkuleysing byggir á umbreytingu óvirks ensíms, plasmínógens, sem fastbundið er fibríni í virkt prótínbrjótandi ensím, plasmín (mynd 1). Við lífeðlisfræðilegar aðstæður verður þetta niðurbrot fyrir áhrif vefjahvata plasmínógens (tissue plasminogen activator, t-PA), sem myndast í æðapelsfrumum, og úrókínasa (UK, t-cu-PA), sem myndast í þvafærum (1,2). Öll segaleysandi lyf eru plasmínógen-hvatar. Við gjöf slíkra lyfja verður niðurbrot á fibríni, eins og að ofan greinir, og jafnframt getur orðið niðurbrot á plasmínógeni í blóði, mismunandi mikið eftir gerð og magni gefins lyfs. Frítt plasmín, sem þannig myndast (og er ekki hamið af plasmínhæmum eins og andplasmíni), brýtur niður ýmis plasmaprótín eins og til dæmis fibrínógen og aðra storkuþætti. Þannig hefur myndast leysiástand («lytic state») 90 mínútum eftir upphaf meðferðar (3). Yfirleitt er talið að leysiástandið sé merki þess, að nægilegt magn lyfs hafi verið gefið og sé þannig forsenda þess að segaleysing verði (4). Jafnframt er talið að blóðþynningaráhrif vegna eyðingar storkuþátta geti komið í veg fyrir endursegamyndun eftir meðferð (4,5). Leysiástandið var lengi talið eiga þátt í þeirri blæðingarhættu, sem fylgir notkun segaleysandi lyfja (1). Rannsóknir á sjúklingum hafa þó leitt í ljós, öfugt við það sem ætlað var, að lyf sem valda litlu leysiástandi (til dæmis rt-PA) eru að minnsta

Frá Rannsóknastofu í blóðmeinafræði, Landspítalanum. Bréfaskipti, fyrirspurnir: Páll Torfi Öundurson, Rannsóknastofu í blóðmeinafræði, Landspítalanum, 101 Reykjavík.

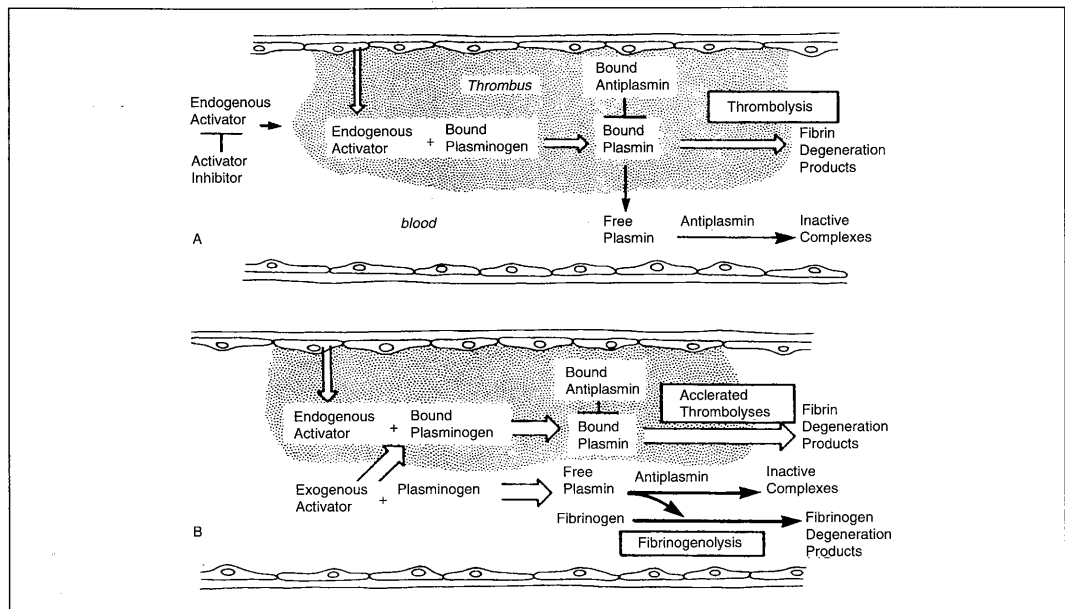


Fig. 1. Overview of physiological and pharmacological fibrinolysis. Panel A shows the physiological release of plasminogen activator from endothelial cells in response to the presence of fibrin on their surface. The activator binds to fibrin bound plasminogen which through proteolytic degradation becomes a fibrin degrading enzyme: plasmin. Plasminogen activator inhibitor neutralizes the plasminogen activator in the blood and small amounts of plasmin released into the blood are neutralized by antiplasmin. In panel B pharmacological administration of a plasminogen activator leads to activation of plasminogen in the clot and in the blood. Consequently a systemic proteolytic state may be formed if plasmin in the blood is in excess of the neutralizing capacity of the blood (mainly  $\alpha_2$ -antiplasmin). (Modified with permission from Francis CW, Marder VJ: Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 2nd ed. New York: J. B. Lippincott Company, 1987.)

kosti jafnvirk og valda sömu eða jafnvel meiri blæðingarhættu, en þau sem valda miklu niðurbroti prótína (streptókínasi, anistreplasi/APSAC og úrókínasi) (1,6).

Áður var talið að þéttni plasmínógens í blóði væri ekki takmarkandi þáttur við segaleysingu því nægilegt plasmínógen tengdist fibríni við myndun fibrínsins úr fibrínógeni (7). Nýlegar glasarannsóknir benda hins vegar til sterkra tengsla á milli minnkandi styrks plasmínógens í plasma og minnkandi storkuleysingar með t-PA (8,9), úrókínasa (tcu-PA) og APSAC (9). Slíkt samband kann að hafa verulega takmarkandi þýðingu við gjöf þessara lyfja. Enn hafa þó ekki verið gerðar rannsóknir á mönnum til þess að meta á markvissan hátt áhrif vaxandi leysiástands og minnkandi þéttni plasmínógens á árangur segaleysandi meðferðar, en til þess þyrfti að mæla það magn sega, sem leysist upp á hverjum tíma meðan á lyfjagjöf stendur.

Í ljósi þess að hröð eyðing óbundins

plasmínógens í plasma kunnir að takmarka magn segaleysingar var myndunarhraði leysiástands við gjöf streptókínasa kannaður í rannsókn þeirri er hér birtist.

**EFNI OG ADFERÐIR**

**Sjúklingar:** Rannsóknaráætlun var metin og samþykkt af siðanefnd læknaáðs Landspítalans og öllum sjúklingum var kynnt rannsóknin áður en vilyrði þeirra var fengið. Sérstaklega var þess gætt að rannsóknin ylli alls engum tögum á upphafi og gangi meðferðar. Rannsóknin var gerð á sex sjúklingum sem komu inn á bráðavaktir Landspítalans og Borgarspítalans á tímabilinu 15. mars til 20. maí 1992 grunaðir um bráða kransæðastíflu. Þrjár aðrir sjúklingar féllu út úr rannsókninni vegna þess að ástand þeirra leyfði ekki sýnatökur eða fullkomin sýni náðust ekki á öllum tilskildum tímupunktum. Allir sjúklingarnir fengu streptókínasa (Streptase, Hoechst AG, Frankfurt-(M)-Hoechst, Þýskalandi), 1,5 milljón einingar

Table 1. Characteristics of six patients treated with streptokinase for suspected acute myocardial infarction.

Patient	Age (years)	Working diagnosis	Pre-SK* symptom time- (hours)	Peak CK** U/liter	Hours to peak CK***)	Clinical Response
1	64	Ant MI	2 1/2	434	6	None, died 5 hours after SK.
2	63	Inf MI	1 1/2	0	0	Pain improved Final diagnosis: Unstable angina.
3	66	Ant MI	1 1/2	2151	10	EKG+pain improved
4	79	Ant/lat MI	2	1123	10	EKG+pain improved
5	64	Ant MI	1 1/2	1900	14	EKG improved
6	61	Ant MI	3 1/2	3405	18	EKG improved, reperfusion (?) arrhythmias

\* SK=streptokinase,

\*\* CK=creatin kinase,

\*\*\* Peak CK: samples were drawn every 4 hours from admission until 16 hours and then at 24 and 48 hours.

Table II. Plasminogen, antiplasmin and fibrinogen concentration in plasma from 6 males undergoing thrombolytic therapy with streptokinase for acute myocardial infarction.

	No of patient	Minutes from initiation of streptokinase infusion					
		0	5	10	20	40	80
PLASMINOGEN	1	93 (100)	65 (70)	35 (38)	14 (15)	14 (15)	11 (12)
% of normal plasma concentration.	2	74 (100)	52 (70)	22 (30)	15 (21)	13 (18)	8 (11)
(% of initial plasma concentration)	3	92 (100)	80 (87)	63 (69)	25 (27)	17 (19)	14 (15)
	4	100 (100)	70 (70)	25 (25)	12 (12)	12 (12)	6 (6)
	5	110 (100)	98 (89)	66 (60)	36 (33)	14 (13)	9 (8)
	6	115 (100)	80 (70)	66 (57)	40 (35)	16 (14)	11 (10)
Mean ± S.E.M.		97 ±6	74 (76) ±6 (±4)	46 (47) ±8 (±7)	24 (24) ±5 (±4)	19 (15) ±2 (±1)	10 (10) ±1 (±1)
ANTIPLASMIN	1	112 (100)	65 (58)	10 (4)	2 (2)	7 (6)	7 (6)
% of normal plasma concentration.	2	90 (100)	40 (44)	5 (6)	4 (4)	5 (6)	5 (6)
(% of initial plasma concentration)	3	120 (100)	80 (67)	35 (29)	5 (4)	1 (1)	6 (5)
	4	118 (100)	28 (24)	13 (11)	5 (4)	4 (3)	7 (6)
	5	112 (100)	82 (73)	32 (29)	13 (12)	5 (5)	7 (6)
	6	90 (100)	25 (28)	18 (20)	12 (13)	3 (4)	1 (1)
Mean ± S.E.M.		107 ±6	53 (49) ±11 (±8)	19 (17) ±5 (±4)	7 (7) ±2 (±2)	4 (4) ±1 (±1)	6 (5) ±1 (±1)
FIBRINOGEN g/l	1	3.8 (100)	3.5 (92)	2.3 (59)	0.3 (7)	0.2 (5)	0.3 (7)
(% of initial plasma concentration)	2	4.7 (100)	4.2 (89)	2.8 (59)	0.4 (9)	0.4 (7)	0.4 (9)
	3	3.7 (100)	3.1 (82)	3.0 (80)	1.1 (30)	0.2 (4)	0.2 (5)
	4	5.1 (100)	4.4 (86)	2.5 (49)	0.3 (6)	0.4 (7)	0.3 (5)
	5	2.6 (100)	2.5 (96)	2.5 (96)	1.5 (58)	0.2 (8)	0.2 (8)
	6	3.5 (100)	3.7(100)	3.0 (86)	0.2 (6)	0.2 (6)	0.1 (3)
Mean ± S.E.M.		3.9 ±0.4	3.6 (91) ±0.3 (±3)	2.7 (72) ±0.1 (±8)	0.6 (19) ±0.2 (±9)	0.3 (6) ±0.0 (±1)	0.3 (6) ±0.0 (±1)

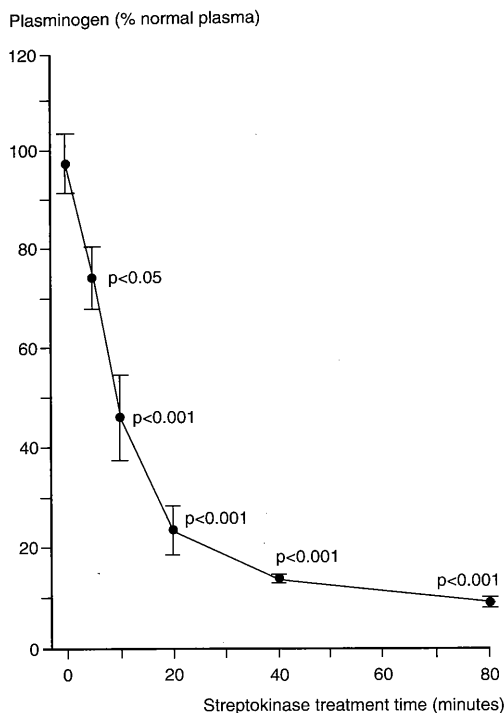


Fig. 2. Intensity and speed of plasminogen degradation during thrombolytic therapy with streptokinase for myocardial infarction. Each point reflects the mean  $\pm$  S.E. of the plasminogen concentration assayed in blood obtained from six patients at consecutive timepoints during infusion of 1.500.000 units streptokinase over 60 minutes for suspected acute myocardial infarction. Statistically significant differences from the mean pretreatment value are shown in the graph.

í æð á 60 mínútum. Safnað var klínískum upplýsingum um sjúklinga (tími frá upphafi einkenna og klínískt mat á svörun við meðferðinni, allar almennar blóðrannsóknir, hjartaensím og EKG).

**Blóðsýni:** Dregið var bláæðablóð úr sjúklingunum í gegnum stóra Venflonnál sem komið var fyrir í miðbláæð olnbogabótar í andstæðum handlegg við lyfjadreyppi. Fyrir gjöf streptókínasa var dregið blóð í 5 ml sítrat glas (1/10 hluti 4% sítrat). Síðan var dregið, auk sítrat-blóðs, 5 ml sítrat-apróteinín-blóð með 1/10 hluta sítrat og 100 einingum/ml lokapéttni apróteiníns (Trasylo, Bayer AG, Leverkusen, Þýskalandi) 5, 10, 20, 40 og 80 mínútum eftir upphaf meðferðar; 80 mínútna sýnið var því dregið 10 mínútum eftir að SK-dreyppi var stöðvað. Blóðsýnin voru kæld strax við rúmgöfl í 4°C, síðan skilin í kældri skilvindu við 3000 snúninga á mínútu

(2000 g) í 10 mínútur og plasma loks fryst við -70°C þar til mælingar voru gerðar.

**Plasmamælingar:** Plasmínógen og andplasmín var mælt með litarmyndandi aðferð þar sem hvarfefnið H-D-val-leu-lys-pNAHCl (S-2251, KABI Diagnostica, Stokkhólmi, Svíþjóð) gaf litarbreytingu eftir magni plasmínógens eða ómettaðs andplasmíns (10). Með mælingum á blönduðu plasma úr meira en 100 heilbrigðum einstaklingum (Verify pooled normal plasma, Organon Teknika, Durham, North Carolina, Bandaríkjunum) var fundin staðalkúrfa og út frá henni ákvarðað magn plasmínógens og andplasmíns í sýnunum. Fibrínógen var mælt með starfrænu ljósgleypniprófi (11), þar sem yfirmagn af botroxibíni er bætt í plasma og magn fibrínógens metið út frá staðalkúrfa.

**Tölfræðiaðferðir:** Niðurstöðutölur eru sýndar sem meðaltal og meðalskekkja meðaltals (standard error of the mean, S.E.). Tölfræðileg marktækni var prófuð með tveggja hala t-prófi.

## NIÐURSTÖÐUR

Af níu sjúklingum sem náðist til og samþykktu þátttöku tókst að ljúka rannsókninni í sex tilfellum. Allir sex voru karlar og var meðalaldur þeirra 66 ár (tafla I). Fimm sjúklingar reyndust hafa hjartadrep. Einn fékk enga hækkun á kreatín kínasa og hafði óstöðuga hjartaöng (nr.2), en einkenni hurfu þó við meðferðina. Gjöf streptókínasa hófst innan fjögurra klukkustunda frá upphafi einkenna hjá öllum sjúklingunum (meðaltal 2,1  $\pm$  0,3 klst.). Einn sjúklingur (nr. 1) lést nokkrum klukkustundum eftir gjöf streptókínasa, en hann hafði ekki sýnt merki svörunar við meðferðinni. Hjá að minnsta kosti tveimur sjúklingum (nr. 3 og 4) er líklegt að kransæð hafi opnast þar sem brjóstverkur hvarf, ST-breytingar á hjartariti gengu verulega til baka fljótlega eftir streptókínasagjöf og hámarks CK þéttni sást snemma.

Á töflu II eru skráðar allar mælingar á plasmínógeni, andplasmíni og fibrínógeni. Áhrif lyfjagjafarinnar voru greinilega mjög lík í öllum sjúklingunum hvað varðar hraða niðurbrots plasmínógens, andplasmíns og fibrínógens.

Á mynd 2 er sýnt niðurbrot plasmínógens sem fall af tíma. Niðurbrotið verður hratt á fyrstu

mínútum meðferðar og er plasmínógenþéttin komin niður í  $46\pm 8\%$  eftir 10 mínútur ( $p<0,001$  miðað við upphafsþéttu) og  $24\pm 5\%$  eftir 20 mínútur ( $p<0,001$ ). Eftir það hægir á niðurbrotinu og er þéttin komin í um  $10\%$  eftir 80 mínútur.

Niðurbrot fibrínógens (mynd 3) gerist einnig hratt, en er þó heldur seinna en niðurbrot plasmínógens. Fibrínógen er  $72\pm 8\%$  af upphaflegu eftir 10 mínútur ( $p<0,01$ ),  $19\pm 9\%$  eftir 20 mínútur ( $p<0,001$ ) og  $6\pm 1\%$  eftir 40 og 80 mínútur.

Eyðing andplasmíns (mynd 4) er mjög hröð. Eftir fimm mínútur er það  $53\pm 11\%$  ( $p<0,001$ ), 10 mínútur  $19\pm 5\%$  ( $p<0,001$ ) og verður lægst 4-6% frá 20 til 80 mínútum SK-gjafar, en hverfur þó aldrei alveg.

Greinilegt samband er á milli niðurbrots plasmínógens og niðurbrots fibrínógens. Á

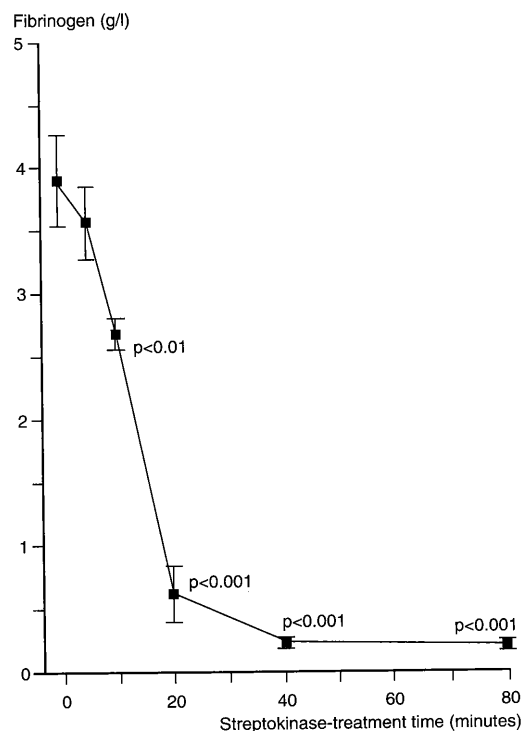


Fig. 3. Intensity and speed of fibrinogen degradation during thrombolytic therapy with streptokinase for myocardial infarction. Each point reflects the mean  $\pm$  S.E. of the fibrinogen concentration assayed in blood obtained from six patients at consecutive timepoints during infusion of 1.500.000 units streptokinase over 60 minutes for suspected acute myocardial infarction. Statistically significant differences from the mean pretreatment value are shown in the graph.

mynd 5 sýnir hver punktur prósentuhlutföll af upphaflegu plasmínógeni og upphaflegu fibrínógeni á sama tíma hjá sama sjúklingi meðan á gjöf streptókínasa stendur. Með margliða aðhvarfi (polynomial regression) fæst fram boglínuferill;  $Y = 13,7 + 0,1X + 0,006 X^2$  þar sem  $X$  = prósent upphaflegt fibrínógen og  $Y$  = prósent upphaflegt plasmínógen ( $R^2=0,94$ ,  $p = 0,0001$ ). Því er hægt að áætla þéttu plasmínógens í sjúklingum út frá mælingu á fibrínógenþéttu meðan á gjöf streptókínasa við kransæðastíflu stendur.

#### UMRÆÐA

Samkvæmt kenningu Alkjaersig, Fletcher og Sherry (Sherry's Theory), sem birt var 1959, er storkuleysing háð því magni plasmínógens, sem binst við fibrín við myndun storku, en frítt plasmínógen í blóði er ekki talið hafa markverða þýðingu, þar sem andplasmín í blóði er talið hindra áhrif óbundins plasmínógens/plasmíns (7). Með

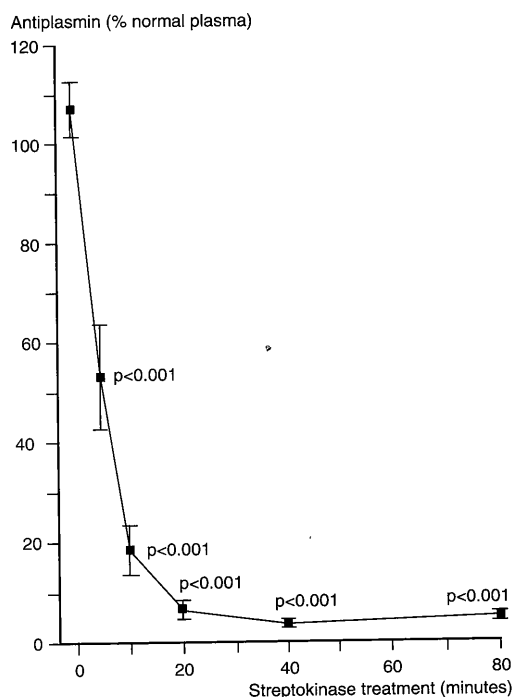


Fig. 4. Decay of antiplasmin activity during thrombolytic therapy with streptokinase for myocardial infarction. Each point reflects the mean  $\pm$  S.E. of the antiplasmin concentration assayed in blood obtained from six patients at consecutive timepoints during infusion of 1.500.000 units streptokinase over 60 minutes for suspected acute myocardial infarction. Statistically significant differences from the mean pretreatment value are shown in the graph.

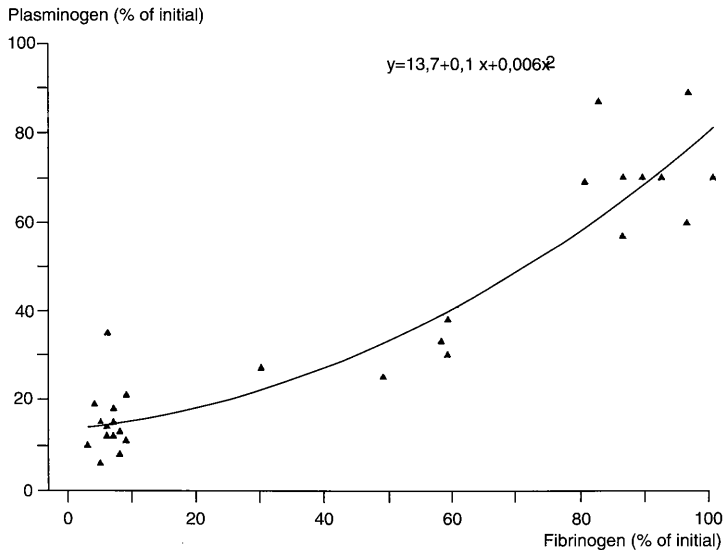


Fig. 5. The relationship between fibrinogen and plasminogen during thrombolytic therapy with streptokinase for myocardial infarction. Fibrinogen and plasminogen concentration was assayed in blood obtained from six patients at six consecutive timepoints during and after infusion of 1.500.000 units streptokinase over 60 minutes for suspected acute myocardial infarction. Each assay is shown as a percentage of the initial concentration in each patient. With polynomial regression a curvilinear relationship is found in which  $Y = 13.7 + 0.1X + 0.006X^2$  ( $X =$  percent initial fibrinogen and  $Y =$  percent initial plasminogen ( $R^2 = 0.94, p = 0.0001$ )).

lífefnafræðilegum aðferðum hefur síðar verið staðfest, að sérstök samgild tengi (covalent) myndast á milli plasmínógens og fibríns (12). Með fáum undantekningum má segja, að tilraunir með segaleysandi lyf í glösum og í mönnum byggja ennþá á kenningu Sherry og því hafi rannsóknir einblínt á hvernig gefa skuli plasmínógen hvatana, en ekki hvort breytingar í blóði kynnu að takmarka magn storkuleysingar. Tilgátur byggðar á óbeinum athugunum á sjöunda áratugnum um, að plasmínógen ferðist inn í blóðstorku og umbreytist í plasmín á yfirborði fibríns meðan á storkuleysingu stendur, hafa ekki notið almennrar viðurkenningar (13). Með öðrum orðum hafa menn ekki almennt talið að minnkandi þéttni plasmínógens í blóði meðan á meðferð stendur kynni að takmarka segaleysingu svo nokkru næmi. Aðeins fáar rannsóknir hafi verið gerðar þar sem plasmínógengjöf var beitt (14-16) og í þeim tilvikum með það fyrir augum að auka plasmínógenþéttni í storku/segum umfram eðlilegt magn. Þessar rannsóknir hafa ekki gefið óyggjandi niðurstöður sökum þess að eðlilegir samanburðarhópar voru ekki fyrir hendi.

Mikilvægi þéttni óbundins plasmínógens í plasma fyrir segaleysingu með lyfjum er studd bæði óbeinum og beinum athugunum. Óbeinar tilraunir sýna að aukin storkuleysing verður þegar blóðstorkur eru baðaðar í

eðlilegu plasma áður en þær eru leystar upp í búfferlausn með segaleysandi lyfi (8). Gottlob og Blümel sýndu með glasatilraun að storkuleysing jókst í réttu hlutfalli við þéttni plasmínógens í búfferlausn, sem innihélt streptókínasa (15), en streptókínasi hefur þá sérstöðu meðal segaleysilyfja, að hann er ekki virkur fyrr en hann hefur myndað "komplex" við plasmínógen (SK\*Plg), sem aftur virkar á aðrar plasmínógensameindir og breytir þeim í plasmín (2). Of háir skammtar af streptókínasa miðað við plasmínógenþéttni geta valdið því að mestur hluti plasmínógens fer í að mynda slíka "komplexa" og plasmínmyndun verður minni en ella (2). Nýlegar glasatilraunir sýna þó að lækkuð plasmínógenþéttni í plasma leiðir einnig til minnkaðrar storkuleysingar með öðrum segaleysandi lyfjum, það er með úrókínasa, rt-PA og APSAC (8,9). Þegar blóðstorkur eru til dæmis baðaðar í plasma úr sjúklingum, sem fengið hafa segaleysandi meðferð (APSAC) og svæsið leysiástand í kjölfarið, verður hverfandi lítil storkuleysing, en hún eykst margfalt þegar plasmínógenþéttin er aukin í 100% (9).

Af niðurstöðum rannsóknar þeirrar, sem hér er birt, má sjá að nær hámarksleysiástand er komið fram strax á fyrstu 20 mínútum streptókínasagjafar við kransæðastíflu, en þá er plasmínógen, andplasmín og fibrínógen um og undir 20% af upphaflegri þéttni (myndir 2-4). Samkvæmt glasarannsóknnum með

úrókínasa og APSAC, sem valda einnig miklu leysiástandi, verður lítil storkuleysing *in vitro* við svo lítinn styrk plasmínógens (9) og því má leiða líkum að því, að þannig sé því einnig varið með virkni streptókínasa. Sambandið á milli niðurbrots fibrínógens og niðurbrots plasmínógens (mynd 5) gerir mögulegt að áætla þéttni plasmínógens út frá þéttni fibrínógens meðan á streptókínasagjöf stendur. Mæling fibrínógens er bæði mun einfaldari og fljótlegri en mæling plasmínógens. Þetta samband kann því að hafa hagnýta þýðingu ef áætlun á þéttni plasmínógens reynist hjálpleg meðan á segaleysandi meðferð stendur.

Sé tekið mið af áður nefndum glasarannsóknnum og niðurstöðum núverandi rannsóknar má leiða líkum að því, að segaleysing hafi minnkað verulega eftir fyrstu 10-20 mínútur SK-meðferðar vegna skorts á plasmínógeni í plasma. Ef það reynist rétt má ætla að lengri gjöf lyfsins þjóni litlum tilgangi í núverandi skömmtum. Sú spurning vaknar hvort þörf sé breytinga á meðferðinni til þess að draga úr plasmínógeneyðingunni. Ef til vill næðust sömu segaleysiáhrif með gjöf 500.000 eininga af SK á 20 mínútum eða jafnvel enn minni skammti gefnum á lengri tíma. Þá er hugsanlegt að meiri storkuleysiáhrif rt-PA *in vitro* (8,9) og *in vivo* miðað við lyf sem valda miklu leysiástandi og eyðingu plasmínógens (SK, UK, APSAC) (6,9) skýrist af plasmínógensparandi áhrifum. Niðurstöðurnar vekja einnig upp þá spurningu hvort bæta megi árangur meðferðar með gjöf plasmínógens ásamt segaleysandi lyfi. Frekari rannsóknar er þó þörf áður en meðferð á sjúklingum verður breytt.

## ÞAKKIR

Höfundar færa læknum og hjúkrunarfræðingum bráðavakta og hjartadeilda Landspítala og Borgarspítala bestu þakkir fyrir veitta aðstoð við öflun blóðsýna. Einnig sérstaklega Guðmundi Þorgeirssyni og Gesti Þorgeirssyni.

## SUMMARY

Thrombolytic therapy is associated with the development of a lytic state manifested by depletion of fibrinogen, coagulation factors V and VIII, plasminogen and antiplasmin to a varying degree. The severity of the lytic state is dependent on the type and dose of plasminogen activator applied and is frequently considered desirable

during treatment as a measurable indicator of effective *in vivo* fibrinolysis and an important hypocoagulable condition preventing reocclusion after thrombolytic therapy. However, *in vitro* data indicate that more clot can be lysed using rt-PA which causes less lytic state than urokinase (tcu-PA, UK) which induces a more pronounced lytic state and that this may possibly be explained in part by depletion of circulating (rather than clot-bound) plasminogen. Based on this hypothesis we have investigated the speed and intensity of lytic state formation in 6 patients treated with 1.500.000 units of streptokinase over one hour for acute myocardial infarction by drawing blood at consecutive early timepoints during infusion. Already after 10 minutes of infusion the plasminogen concentration had decreased to  $47\pm 6\%$  of initial,  $24\pm 4\%$  after 20 minutes and  $<15\%$  after 40 and 80 minutes. Antiplasmin was  $53\pm 11\%$  after 5 minutes,  $19\pm 5\%$  after 10 minutes and about 5% at 20 minutes and thereafter. Fibrinogen degradation was also rapid:  $72\pm 8\%$  of initial at 10 minutes,  $19\pm 9\%$  at 20 minutes and  $6\pm 1\%$  after 40 and 80 minutes. A curvilinear relationship was found between the concentration changes of fibrinogen and plasminogen during therapy ( $R^2=0.94$ ) making it possible to predict plasminogen concentration based on fibrinogen levels. It is concluded that near maximum lytic state develops within 10-20 minutes of streptokinase infusion for myocardial infarction. Although further study is needed it can be hypothesized based on these results and others' *in vitro* data that the rapid development of an intense lytic state may limit therapeutic success.

## HEIMILDIR

1. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic Therapy: Current Status. *N Engl J Med* 1988; 318: 1512-20; 1585-95.
2. Collen D. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78: 3114-24.
3. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial - Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1-11.
4. Burket MW, Smith MR, Walsh TE, Brewster PS, Fraker TD. Relation of effectiveness of intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction to systemic thrombolytic state. *Am J Cardiol* 1985; 56: 441-4.
5. Marder VJ, Rothbard RL, Fitzpatrick PL, Francis CW. Rapid lysis of coronary artery thrombi with anisolated plasminogen:streptokinase activator complex. Treatment by bolus intravenous injection. *Ann Int Med* 1986; 104: 304-10.
6. Collen D. Coronary thrombolysis: Streptokinase or recombinant tissue-type plasminogen activator? *Ann Int Med* 1990; 112: 529-38.
7. Alkjaersig N, Fletcher AP, Sherry S. The mechanism

- of clot dissolution by plasmin. *J Clin Invest* 1959; 38: 1086-95.
8. Sabovic M, Lijnen HR, Keber D, Collen D. Correlation between progressive adsorption of plasminogen to blood clots and their sensitivity to lysis. *Thromb Haemost* 1990; 64: 450-4.
  9. Onundarson PT, Francis CW, Marder VJ. Depletion of plasminogen in vitro or during thrombolytic therapy limits fibrinolytic potential. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 120-8.
  10. Friberger P. Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251. *Haemostasis* 1978; 7: 138-45.
  11. Becker U, Bartl S, Wahlefeld A. A functional photometric assay for plasma fibrinogen. *Thromb Res* 1984; 35: 475-9.
  12. Thorsen S. Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation influence of E-aminocarboxylic acids. *Biochim Biophys Acta* 1975; 393: 55-65.
  13. Ogston D, Ogston CM, Fullerton HW. The plasminogen content of thrombi. *Thromb Diath Haemorrh* 1966; 15: 220-30.
  14. Kakkar VV, Sagar S, Lewis M. Treatment of deep-vein thrombosis with intermittent streptokinase and plasminogen infusion. *Lancet* 1975; 2: 674-6.
  15. deProst D, Guerot C, Laffay N, Horella MH, Samama M. Intracoronary thrombolysis with streptokinase or lys-plasminogen/urokinase in acute myocardial infarction: Effects on recanalization and blood fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1983; 50: 792-6.
  16. Anderlé K, Fröhlich A. Review of studies with plasminogen concentrates and proposals for further therapeutic strategies with plasminogen concentrates. *Haemost* 1988; 18(Suppl 1): 165-75.
  17. Gottlob R, Blümel G. Studies on thrombolysis with streptokinase. I. On the penetration of streptokinase into thrombi. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 19: 94-8.