

Akut koroner sendrom tedavisinde oral antiplatelet tedavi: Güncel kılavuzlar ne diyor?

Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: What do current guidelines say?

Dr. Sinan Aydođdu

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniđi, Ankara

Özet– Akut koroner sendrom (AKS) tedavisinde oral antiplatelet tedavi önemli bir yere sahiptir. Son yıllarda antiplatelet tedavide önemli gelişmeler yaşanmış ve bu durum günlük pratiği etkilemiştir. Yeni antiplatelet ajanlarla ilgili çalışma sonuçları, tedavi kılavuzlarının güncellenmesine neden olmuştur. Bu yazımızda tedavi kılavuzlarının AKS’de oral antiplatelet tedaviyle ilgili güncel önerilerini gözden geçireceğiz.

Akut koroner sendrom (AKS), koroner arter oklüzyonu sonucu gelişen akut miyokardiyal iskemiyi tanımlamaktadır. AKS oklüzyonun niteliğine göre, ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (STYzME)/kararsız angina pectoris veya ST yükselmeli miyokart enfarktüsünü (STYME) kapsayan geniş bir yelpazede klinik tezahüre sahiptir. Ancak klinik tezahür farklı olabilse de temel patofizyolojik süreç benzerdir. AKS, yüksek riskli aterosklerotik plağın erozyonu ve/veya yırtılması sonrası subentelyal yapıyla temas eden plateletlerin aktivasyonu ve agregasyonu ile oluşan pıhtının koroner kan akımını kısmen veya tamamen engellemesi sonucu oluşmaktadır. Dolayısıyla tedavinin ana basamağı platelet agregasyonunu ve aktivasyonunu engellemektir. Bunu sağlayansa antiplatelet ilaçlardır.

Antiplatelet ilaçlar etki mekanizmalarına göre 2 grupta sınıflanabilir:

1- Siklooksijenaz inhibitörü (asetilsalisilik asit [ASA])

2- P2Y12 reseptör inhibitörleri (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor).

Summary– Oral antiplatelet therapy has a pivotal role in the treatment of acute coronary syndromes (ACS). Recent advances in the field of oral antiplatelet agents have led to guideline updates and changed the clinical practice of treating patients with ACS. This review summarizes the up-to-date recommendations of current guidelines regarding the use of oral antiplatelet agents in the setting of ACS.

AKS’de iki grup ilacın beraber kullanılması ikili antiplatelet tedavi olarak adlandırılmaktadır. İkili antiplatelet tedavide uzun yıllar ASA ve klopidogrel beraber uygulanmıştır.

Ancak bu tedavinin kısıtlılıkları mevcuttur. Özellikle ilaç salınımlı stentlerde görülebilen erken veya geç dönem tromboz önemli bir sorun oluşturmuştur. Bu durumun klopidogrel’in kişiye özgü etkinlik farkından kaynaklanabileceği düşünülmüş ve bunu aşmak amacıyla yeni antiplatelet ajanlar geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmaların ümit verici sonuçları, yeni antiplatelet ajanları günlük pratiğimize kazandırmıştır. Bu çalışmalar ışığında AKS tedavi kılavuzları da önerilerini güncellemiştir. Bu yazımızda hem Avrupa Kardiyoloji Topluluğu’nun (ESC) hem de Amerikan Kalp Derneđi’nin (ACCF/AHA) yayınladıkları güncel tedavi kılavuzların önerilerini gözden geçireceğiz.

Kısaltmalar:

AHA	Amerikan Kalp Derneđi
AKS	Akut koroner sendrom
ASA	Asetilsalisilik asit
ESC	Avrupa Kardiyoloji Topluluğu
GİA	Geçici iskemik atak
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
STYME	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
STYzME	ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü

Kararsız angina pektoris/ST yükselmesiz miyokart enfarktüsünde antiplatelet tedavi

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu en son kararsız angina pektoris/STYzME tedavi kılavuzunu 2011 yılında yayımlamıştır.^[1] 2014 yılında yayımlanan Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'nda ise kararsız angina pektoris/STYzME ile ilgili öneriler güncellenmiştir.^[2] ACCF/AHA kararsız angina pektoris/STYzME kılavuzu ise en son 2014 yılında yayımlanmıştır.^[3] Bu kılavuzların oral antiplatelet tedavi önerilerini incelersek;

Platelet agregasyon ve aktivasyonunun önlenmesini sağladığı için kararsız angina pektoris/STYzME'de tedavinin temel basamağını antiplatelet tedavi oluşturmaktadır. Kararsız angina pektoris/STYzME'de P2Y12 reseptör inhibitörlerinin ASA'yla beraber verilmesi additif etki sağlamaktadır. Dolayısıyla ikili antiplatelet tedavi hem 2014 ACCF/AHA hem 2011 ESC kılavuzunda hem de 2014 ESC Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'nda Sınıf 1 öneri olarak yer almaktadır.

İkili antiplatelet tedavinin ilk ayağını ASA oluşturmaktadır. Kararsız angina pektoris/STYzME'de ASA tedavisi hem mortalite hem de reenfarktüsü anlamlı olarak azaltmıştır. Dolayısıyla ASA verilmesi hem ESC hem de ACCF/AHA kılavuzunda önerilmektedir (Sınıf 1 öneri). Ancak ASA dozu konusunda ESC ve ACCF/AHA kılavuzları ayrılmaktadır. ESC kılavuzlarında ASA'nın 150–300 mg yükleme dozunu takiben 75–100 mg idame dozunda devam edilmesi önerilirken ACCF/AHA kılavuzunda yükleme dozu 162–325 mg (kanama riski yüksekse 75–162 mg), idame dozu ise 81–162 mg olarak önerilmektedir. Daha yüksek dozların etkinlik olarak farkı yoktur ve kanama riskini artırmaktadır. Doz konusunda farklı-

lıklar olsa da kılavuzlar ASA tedavisinin ömür boyu devam etmesi konusunda hemfikirdir (Sınıf 1).

İkili antiplatelet tedavinin ikinci ayağını P2Y12 reseptör inhibitörleri oluşturmaktadır. Kılavuzların yer verdiği üç ajan klopidogrel, prasugrel ve tikagrelordur. Bu üç ajanın farmakolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmalarda yeni jenerasyon P2Y12 reseptör inhibitörlerinin olumlu sonuçlarının bildirilmesiyle beraber kılavuzların güncellemelerinde P2Y12 reseptör inhibitörleri ile ilgili öneriler de güncellenmiştir. Hem ESC hem de ACCF/AHA kılavuzu kararsız angina pektoris/STYzME'de ASA ile beraber P2Y12 reseptör inhibitörü kullanılmasını sınıf 1 olarak önermektedir. Hangi P2Y12 reseptör inhibitörünün tercih edileceği sorusunu kılavuzların güncellemelerinde bulmak mümkündür. 2012 yılında yayınlanan ACCF/AHA kılavuzunda spesifik ajan önerisi yokken 2014 yılındaki güncellemede STYzME'de erken invaziv veya iskemi kılavuzlu strateji seçilecekse tikagrelor veya klopidogrel önerilmektedir (Sınıf 1). Prasugrel ise eğer invaziv tedavi seçilecekse hasta laboratuvara alınıp koroner anatomi görüldükten sonra ve hasta laboratuvara alınıncaya kadar P2Y12 reseptör inhibitörü verilmemişse sınıf 1 olarak önerilmektedir. Bu ajanların önerilen dozlarına bakarsak klopidogrel için; eğer konservatif tedavi planlanıyorsa 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün olarak devam edilmesi, eğer invaziv tedavi planlanıyorsa yükleme dozunun 600 mg olması veya başlangıçta 300 mg uygulanmışsa ek 300 mg yükleme yapılması ve 75 mg/gün idame dozunda devam edilmesi sınıf 1 öneridir. Tikagrelorun ise yükleme dozu 180 mg olup idame önerilen doz günde iki defa 90 mg'dır. Prasugrel'in yükleme dozu 60 mg ve idame dozu 10 mg/gündür.

Tablo 1. P2Y12 reseptör inhibitörlerinin özellikleri

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Sınıf	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine
Reseptöre bağlanma	Geri dönüşümsüz	Geri dönüşümsüz	Geri dönüşümlü
Aktivasyon	Ön ilaç (metabolizma ile sınırlı)	Ön ilaç (metabolizma ile sınırlı değil)	Aktif ilaç
Etki başlangıcı	2–4 saat	30 dk	30 dk
Etki süresi	3–10 gün	5–10 gün	3–4 gün
Majör cerrahi öncesi kesilmesi	5 gün	7 gün	5 gün

ACCF/ACC kılavuzu prasugrel ve tikagrelorun klopidogrelle tercih edilmesini önermektedir (Sınıf IIa).

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun hem revaskülarizasyon kılavuzu hem de STYzME kılavuzu klopidogrel geri plana alarak, klopidogrel kullanımını tikagrelor ve prasugrel verilemeyen veya kontrendike olan hastalarla sınırlamıştır (Sınıf 1). Kılavuz, STYzME'de tikagreloru başlangıç stratejisinin invaziv veya konservatif olmasından bağımsız olarak sınıf 1 olarak önermektedir. Prasugrel ise koroner anatomisi bilinen ve PKG uygulanacak hastalara sınıf 1 olarak önermektedir. Hem 2011 ESC STYzME kılavuzu, hem de 2014 yılında yayımlanan ESC Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu koroner anatomi görüldükten sonra işleme PKG ile devam edilecekse prasugrel önermektedir. Eğer koroner anatomi görüldükten sonra koroner arter cerrahisi tercih edilecek veya tıbbi tedavi ile devam edilecekse prasugrel vermenin faydası olmadığı belirtilmiştir.

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun STYzME kılavuzunda kanama riski yüksek olmayan hastalarda PKG sonrası ilk yedi gün klopidogrelin 150 mg/gün olarak verilmesi önerilmektedir (Sınıf IIa). ACCF/AHA kılavuzunda ise böyle bir öneri yoktur. Kılavuzlar P2Y12 reseptör inhibitörlerinin steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlarla beraber kullanılmasını önermemektedir. Ayrıca omeprazol ve esomeprazol ile klopidogrelin beraber kullanılması, klopidogrelin etkinliğini zayıflattığı için önerilmezken diğer proton pompa inhibitörleriyle ilgili bir uyarı yoktur.

Yeni kılavuzlarda tikagrelor ve prasugrel ön plana çıkmış ve klopidogrel daha arka plana alınmıştır. Bunun nedeni yeni ajanların klopidogrelle karşılaştırıldığı geniş çaplı randomize çalışmaların sonuçlarıdır. Bu çalışmaları kısaca gözden geçirirsek;

Prasugrel ve klopidogrelin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı TRITON-TIMI 38 çalışmasına AKS tanısıyla PKG planlanan hastalar randomize edilmiş ve prasugrelin klopidogrelle kıyasla kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (ME) ve inmeyi anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (%12.1'e %9.9, $p<0.001$).^[4] Prasugrel grubunda klopidogrel grubuna kıyasla stent trombozunda %52 rölatif risk azalması sağlanmıştır. TRITON-TIMI 38 çalışmasında prasugrel ile klopidogrelle kıyasla majör kanama oranı daha yüksektir (%2.4'e %1.8, $p=0.03$).

Bu durum özellikle bazı hasta alt gruplarında belirgindir. Bu çalışmada daha öncesine ait inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan hastalarda prasugrel net zararı tespit edilmiştir. Ayrıca 75 yaş üzerinde olan hastalarda veya vücut ağırlığı 60 kg altında olanlarda prasugrelle net bir fayda söz konusu değildir. Bu hasta gruplarında prasugrel tercih edilecek olursa 5 mg kullanılması önerilir. Prasugrel, daha önce inme veya GİA geçirmeyen, yaşı <75 olan ve vücut ağırlığı ≥ 60 kg olan hastalarda, iskemik olayları önlemede klopidogrelle göre üstündür. Ayrıca 75 yaş altı, 60 kg ve üzeri, inme/GİA öyküsü olmayan hastalarda prasugrel ile klopidogrelle ait majör kanama oranlarının istatistiksel olarak farksız olduğu gösterilmiştir (%2.0'a %1.5, $p=0.17$).

PLATO çalışmasında ise klopidogrelle tikagrelorun etkinlik ve güvenilirlikleri karşılaştırılmıştır.^[5] Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan ME, inme veya vasküler nedenli ölüm oranı tikagrelor grubunda %9.8 iken klopidogrel grubunda %11.7'dir ($p<0.001$). Ayrıca tikagrelorla klopidogrelle kıyasla stent trombozunda %33 rölatif risk azalması bildirilmiştir. PLATO çalışmasında koroner baypas ilişkisiz kanama oranı tikagrelor grubunda klopidogrelle kıyasla artmıştır. Tikagrelorun etkinliği beraber uygulanan ASA dozu arttıkça azalmaktadır. Dolayısıyla kılavuzlarda tikagrelorun maksimal etkinliği için düşük dozda ASA ile beraber (75–100 mg) kullanılması önerilmektedir.

Yeni P2Y12 reseptör inhibitörlerinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir metaanalizde tikagrelor ve prasugrelin klopidogrelle kıyasla ME ve majör istenmeyen kardiyak olay oranını anlamlı olarak azalttığı ancak koroner baypas ilişkisiz veya majör kanamalarda artış olduğunu göstermiştir. Bu metaanalizde 1000 hastaya yeni P2Y12 reseptör inhibitörleri verildiğinde 16 majör istenmeyen kardiyak olay ve 13 ME'nin engellendiği ancak karşılığının altı majör kanama olayı olduğu bildirilmiştir.^[6] Bu metaanaliz sonuçlarının, P2Y12 reseptör inhibitörleri kullanırken hastanın kanama riskinin göz önünde bulundurulması şeklinde yorumlanması uygun olacaktır. Zaten kılavuzlarda da özellikle prasugrelin GİA veya inme öyküsü olanlarda kontrendike olduğu, >75 yaş ve/veya <60 kg olanlarda kullanımının önerilmediği vurgulanmıştır. Prasugrel geri dönüşümsüz P2Y12 reseptör blokajı yaparken tikagrelor geri dönüşümlü blokaj yapmaktadır. Dolayısıyla kılavuzlarda koroner baypas gerekli olduğunda prasugrelin en

az yedi gün önce kesilmesi önerilirken bu süre klopidogrel ve tikagrelor için beş gün olmaktadır. Acil koroner baypas durumunda klopidogrel ve tikagrelorun 24 saat öncesine kadar kesilmesi ve mümkünse işlemin klopidogrel ve tikagrelor için <5 gün, prasugrel için ise <7 gün olarak planlanması önerilmektedir.

Prasugrel'in koroner anatomi bilinmeden yani "onfront" önerilmemesinin nedeni TRITON-TIMI 38 çalışmasında STYzME hastalarının koroner anatomisi görüldükten sonra prasugrel'in uygulanmış olmasıdır. Dolayısıyla kılavuzlarda konservatif izlenecek veya iskemi kılavuzlu tedavi planlanacak hastalara prasugrel verilmesi önerilmemektedir.

Prasugrel'in ve tikagrelorun birbiriyle karşılaştırılmalı çalışmaları olmadığı için kılavuzlarda hangi ajanın diğerine tercih edilebileceğine dair bilgi yoktur.

ST yükselmeli miyokart enfarktüsünde oral antiplatelet tedavi

2012 yılında ESC, 2013 yılında ise ACCF/AHA STYME tedavi kılavuzunu güncellemiştir.^[7,8] 2014 yılında yayımlanan ESC Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'nda ilk tıbbi temas sırasında P2Y12 inhibitörlerinin başlanması önerilmiştir. STYME'de seçilecek tedavi stratejisi ne olursa olsun ilk basamakta hemen ASA verilmesi tüm kılavuzlarda sınıf 1 olarak önerilmektedir. ASA dozu ESC kılavuzunda 150–300 mg yükleme dozunu takiben 75–100 mg/gün ömür boyu önerilmektedirken, ACCF/AHA kılavuzunda 162–325 mg dozu takiben 162–325 mg/gün ömür boyu önerilmektedir. Daha yüksek dozlar etkinlik bakımından üstünlük sağlamadığı gibi kanama riskini artırmakta ve özellikle tikagrelor kullanılıyorsa etkinliğini azaltmaktadır. Dolayısıyla 75–100 mg/gün idame doz yeterli görünmektedir.

Hem ESC hem de ACCF/AHA kılavuzunda STYME'de ikili antiplatelet tedavinin ivedilikle başlanması önerilmektedir (Sınıf 1). Hastaya fibrinolitik tedavi planlanıyorsa klopidogrel 300 mg yükleme dozu olarak uygulanıp 75 mg/gün dozunda idame edilmelidir. Eğer hasta >75 yaşındaysa yükleme dozu verilmeden 75 mg/gün dozda devam edilmesi önerilmektedir. Prasugrel ve tikagrelorun çalışması olmadığı için fibrinolitik tedavi ile birlikte kullanımı yoktur.

Primer perkütan koroner girişim (PKG) yapılacak STYME hastalarında klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel kullanılabilir. ESC kılavuzu klopidogrel bi-

raz geri plana atmış ve tikagrelor veya prasugrel almayan hastalarda verilmesini önermiştir. ACCF/AHA kılavuzu her üç ajanı da aynı sınıfta önermiştir (Sınıf 1). Ancak ACCF/AHA'nın STYzME kılavuzu güncellemesinde yeni P2Y12 reseptör inhibitörlerinin ön plana alındığını göz önünde bulundurursak, STYME kılavuzunun güncellemesi yapıldığında benzer şekilde tikagrelor ve prasugrel'in ön plana alınacağını düşünmek mümkündür. Klopidogrel 600 mg yükleme dozunu takiben bir hafta 150 mg/gün ardından 75 mg/gün dozunda önerilmektedir. Prasugrel eğer kontrendikasyon yoksa (geçirilmiş inme veya GİA) 60 mg yükleme dozunu takiben 10 mg/gün dozunda idame edilmesi önerilmektedir. >75 yaş ve vücut ağırlığı <60 kg olanlarda net fayda gözlemlenmemiştir. Kanama riski yüksek olan bu hasta grubunda prasugrel 5 mg düşünülebilir. TRITON-TIMI 38 STYME alt grubunda birincil sonlanım noktasında prasugrel ile klopidogrel'e göre anlamlı azalma sağlanmıştır. Ayrıca ESC 2014 Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'nda 30. günde prasugrel'in kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı (%1.4 ve %2.4; HR 0.61; %95 GA 0.37–1.00; p=0.047) ve bunun 15.aya kadar prasugrel lehinde olduğu belirtilmiştir (%2.4 ve %3.4; HR 0.74; %95 GA 0.50–1.09; p=0.129). Tikagrelor ise 180 mg yükleme dozunu takiben günde iki defa 90 mg dozunda idame edilmelidir.

Hem ESC hem de ACCF/AHA kılavuzunda, STYME hastasına primer PKG planlanıyorsa prasugrel'in verilmesi için koroner anatominin bilinmesi gerekliliğinin olmadığı görülmektedir. STYzME hastalarında prasugrel'in başlanması için koroner anatominin belli olması zorunluluğu varken STYME'de bu zorunluluğun olmamasının nedeni üç şekilde açıklanabilir. Birincisi, TRITON-TIMI 38 çalışmasında STYME hastalarına koroner anatomi görülmeden prasugrel verilmiştir, ikinci neden ise STYME'de antiplatelet etkinliğin hızlı başlamasının istenmesidir. Üçüncü neden olarak STYME'de işlemlerin >%95 oranında PKG ile devam etmesidir. Dolayısıyla zaman kaybetmeden klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel yükleme dozu verilmelidir.

Fibrinolitik tedavi almış STYME hastalarında PKG planlanıyorsa ESC kılavuzu P2Y12 reseptör inhibitörü dozunun primer PKG dozunda olmasını önermektedir. ACCF/AHA kılavuzunda ise eğer hasta daha önce klopidogrel yükleme dozu almamışsa ve fibrinolitik tedavi sonrası ilk 24 saat içindeyse klo-

pidogrel 300 yükleme dozu önerilmektedir. Eğer 24 saatten uzun zaman geçmişse 600 mg yükleme dozu önerilmektedir. Yükleme dozu işlem öncesi veya işlem sırasında verilebilir. Eğer daha önce klopidogrel yükleme dozu verilmişse yeniden yükleme dozu gerekli değildir. Eğer hasta klopidogrel yükleme dozu almamışsa fibrin spesifik fibrinolitikten 24, fibrin spesifik olmayan fibrinolitikten 48 saat sonra PKG planlanıyorsa prasugrel 60 mg yükleme dozunda ve 10 mg/gün idame dozunda verilmesi önerilmektedir. ACCF/AHA'nın bu endikasyonda tikagrelorla ilgili önerisi yoktur.

Akut koroner sendromda ikili antiplatelet tedaviye ne zaman başlanmalıdır?

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu 2011 STYzME kılavuzu ve 2014 ACCF/AHA STYzME kılavuzu ikili antiplatelet tedaviye hemen başlanmasını önermektedir. Ancak antiplatelet tedaviye hemen başlanması bazı dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bunu biraz açarsak; kararsız angina pectoris/STYzME hastalarının bir kısmında tanı problemi vardır. Tanının kesinleşmesi bazen koroner anjiyografi sonrası olabilmektedir. Örneğin bu hastaların bir kısmında gerçek tanı aort diseksiyonu, pulmoner emboli veya pnömotoraks vb. olabilmektedir. Dolayısıyla bu hastalara ikili antiplatelet tedavi başlanması faydalı olmayacağı gibi kanama riskini artıracaktır. Bir diğer konu kararsız angina pectoris/STYzME tanısıyla yapılan koroner anjiyografi sonrasında hastaların bir kısmında PKG değil cerrahi gerekeceğidir. Dolayısıyla başlanan ikili antiplatelet tedavi cerrahinin gecikmesine ve kanama riskinin artmasına neden olacaktır. Aslında kılavuzların ikili antiplatelet tedavinin erken başlanmasını önermesinin temelinde klopidogrel etkinliğinin geç başlaması ve bu nedenle ne kadar erken verilirse o kadar iyi sonuç elde edileceğinin düşüncesidir. Oysa yeni P2Y12 reseptör inhibitörlerinin etkisi hızlı başlamaktadır.

Yapılan bir metaanalizde STYzME hastalarında ikili antiplatelet tedavinin "onfront" verilmesinin mortalite ve stent trombozu oranını değiştirmediği ancak kanama oranını yaklaşık %35 artırdığı gösterilmiştir.^[9] Dolayısıyla invaziv tedavi planlanan hastalarda eğer merkezin kateter laboratuvarı mevcut ve hızlı KAG yapılma imkanı varsa ikili antiplatelet tedavinin kateter laboratuvarında başlanması uygun bir yaklaşım olacaktır. Zaten ESC'nin 2014 yılında yayımla-

dığı Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'nda STYzME'de ivedilikle ikili antiplatelet tedavi başlanması fikrinden uzaklaşıldığı izlenimi oluşmaktadır.

ST yükselmeli miyokart enfarktüsünde ise ivedilikle ikili antiplatelet tedavi başlanması konusunda kılavuzlar hemfikiridir. Bu hasta grubunda tanı karışıklığı çok nadir olmaktadır ve >%95 oranında PKG yapılmaktadır. STYzME hastalarında ME'den sorumlu lezyon özelliklerinden dolayı antiplatelet etki olabilince hızlı başlamalıdır. Dolayısıyla bu hasta grubunda kateter laboratuvarına kadar beklemenin akılcı olmayacağı açıktır.

Akut koroner sendromda ikili antiplatelet tedavi ne kadar süreyle kullanılmalıdır?

P2Y12 reseptör inhibitörlerinin ne kadar süreyle kullanılması konusu halen tartışmalıdır. 2014 ACCF/AHA kılavuzu kararsız angina pectoris/STYzME'de stent uygulananlarda (ilaç salınımlı veya çıplak metal stent) en az 12 ay süreyle klopidogrel, tikagrelor veya prasugrelin devam edilmesini önermektedir (Sınıf 1). Eğer stent takılmamışsa yine klopidogrel veya tikagrelorun 12 aya kadar devam etmesi sınıf 1 öneri olarak yer almaktadır. P2Y12 reseptör inhibitörlerinin 12 aydan uzun süreli kullanımı ise tartışmalıdır. Gözlemsel çalışmalarda uzun süreli klopidogrel kullanımının faydasını gösteren veriler olduğu gibi tam aksine herhangi bir fayda görülmediğini bildiren çalışmalar da olmuştur.^[10,11] Ancak bu çalışmalar gözlemsel ve kısıtlılığı olan çalışmalardır. Randomize kontrollü ve geniş çaplı bir çalışma olan DAPT çalışmasında çıplak metal stent veya ilaç salınımlı stent takılan hastalardan, tolere edenlerde tiyepiridin (klopidogrel veya prasugrel) 12 aydan sonra 18 ay daha devam edilmiş ve toplamda 30 ay tiyepiridin tedavisi ile 12 ay tiyepiridin tedavisi birbiriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçta çıplak metal stent takılan alt grupta klinik sonuçları açısından fark izlenmezken ilaç salınımlı stent grubunda uzamış tiyepiridin tedavisinin stent restenozunu ve istenmeyen olay oranını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür.^[12] Yakın zamanda yayınlanan PEGASUS-TIMI 54 çalışmasında bir-üç yıl öncesinde ME geçirmiş hastalara ASA'ya ilave olarak tikagrelor verilmiş ve hastalar ortalama 30 ay süresince takip edilmiştir (hastalar tikagreloru en az 12 ay kullanmıştır).^[13] Çalışma sonucunda tikagrelor grubunda kardiyovasküler ölüm, ME ve inme anlamlı olarak azalmıştır. Ancak kanama riski de anlamlı ola-

rak artmıştır. 2014 ACCF/AHA kılavuzu stent takılan kararsız angina pektoris/STYZME hastalarında eğer kanama riski yüksek değil ve tolere ediyorsa 12 aydan sonra ikili antiplatelet tedavinin devam etmesini sınıf IIb öneri olarak önermektedir. ESC kılavuzunda ise P2Y12 reseptör inhibitörlerinin 12 ay süresince devam edilmesi önerilmektedir (Sınıf 1). ESC kılavuzunda 12 aydan sonra klopidogrel tedavisine devam edilmesi ile ilgili bilgi yoktur. Özetle, kılavuzlar kararsız angina pektoris/STYZME’de P2Y12 reseptör inhibitörlerinin en az 12 ay süreyle kullanılmasını, eğer tolere ediliyorsa stent takılmış hastalarda ikili antiplatelet tedaviye 12 aydan sonra da devam edilebileceğini ifade etmektedir.

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu kılavuzu ikili antiplatelet tedavinin STYME sonrasında stent takılmışsa 12 ay süreyle devam etmesini sınıf 1 olarak önermektedir. Bu sürenin ilaç salınımlı stent uygulanmış olanlarda en az altı ay, çıplak metal stent uygulanmış olanlarda ise en az bir ay olması mutlak zorunluluk olarak ifade edilmiştir (Sınıf 1). ESC kılavuzunda eğer STYME sonrasında stent takılmamışsa ikili antiplatelet tedavinin 12 ay devam edilmesi sınıf IIa olarak önerilmiştir. ACCF/AHA kılavuzunda ise STYME sonrası ikili antiplatelet tedavinin 12 ay süresince devam etmesi sınıf 1 endikasyon olup ilaç salınımlı stent uygulananlarda 12 aydan fazla ikili tedavinin devam etmesi sınıf IIb endikasyondadır. Fibrinolitik tedavi alan ve konservatif olarak izlenecek hastalarda ACCF/AHA kılavuzu ikili antiplatelet tedavinin en az 14 gün ve tercihen 12 ay süresince devam etmesini önermektedir.

Hem ACCF/AHA hem de ESC’nin güncel kılavuzlarında AKS tedavisinde ikili antiplatelet tedavinin önemi vurgulanmaktadır. Eski kılavuzlarla kıyaslırsak en önemli fark yeni P2Y12 reseptör inhibitörlerinin kılavuzlara girmesidir. ASA halen tedavideki önemini korumakla beraber klopidogrel yavaş yavaş yerini tikagrelor ve prasugrele bırakmaktadır. Şu anki verilere dayanarak yeni kılavuzlarda da bu önerilerin güçlenerek devam edeceğini söylemek mümkündür.

Sonuç olarak, AKS’de STYME’de ikili antiplatelet tedavi zaman kaybetmeden başlanmalıdır; STYZME’de ise invaziv tedavi planlanan hastalarda eğer merkezin kateter laboratuvarı mevcut ve hızla KAG yapılma imkanı varsa ikili antiplatelet tedavinin

kateter laboratuvarında başlanması uygun bir yaklaşım olacaktır ve en az 12 ay süresince devam edilmelidir.

İlgi çakışması (Conflict of interest): Yazar çeşitli çalışmalarda Daichii Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti.’ne profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

KAYNAKLAR

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054. [CrossRef](#)
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619. [CrossRef](#)
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:139–228. [CrossRef](#)
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15. [CrossRef](#)
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
6. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015;116:809–17. [CrossRef](#)
7. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:78–140. [CrossRef](#)
8. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-

- Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
9. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:6269. [CrossRef](#)
 10. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159–68. [CrossRef](#)
 11. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374–82. [CrossRef](#)
 12. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1113–21.
 13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–800.