

Editöryal Yorum

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ST-Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2007

The European Society of Cardiology (ESC) - 2007 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes

Dr. Oğuz Yavuzgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) "ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlarda (NSTEMI-AKS) tanı ve tedavi kılavuzu" yenilenerek 14 Haziran 2007 tarihinden itibaren internet ortamında kullanıma sunuldu. İlk kez 2000 yılında hazırlanan ve 2002 yılında yenilenen NSTEMI-AKS kılavuzlarından farklı noktalar içeren bu kılavuz, 30 Nisan 2007 tarihinden önce yayımlanmış olan belirli kalitedeki bilimsel verilerin ışığında hazırlanmıştır. Önceki kılavuzlar ile karşılaştırıldığında, hazırlanması, bilimsel içeriğinin seçilmesi ve yorumlanması, yeni konuların eklenmesi gibi özellikleri yanı sıra, kılavuzun tanı, risk değerlendirmesi, tedavi stratejileri yönlerinden daha uygulanabilir olması hedeflenmiştir. Bu yazıda yeni NSTEMI-AKS kılavuzundaki önemli farklılıklar vurgulanarak ana başlıklar altında özetlenmektedir.

Kılavuzun hazırlanması ve kalite standartları

Hazırlık aşaması iki yıldan fazla süren son kılavuz, iki kez gözden geçirilerek derleyicilerin eleştirileri doğrultusunda son halini almıştır. Genel olarak çift kör ve randomize, yeterli örnek büyüklüğüne sahip, açık ve net son noktaları araştıran çalışmalar incelenirken, istatistiksel olarak maliyet/yarar ya da maliyet/risk oranları ve iyileştirme için gerekli sayı gibi pratik uygulama bakımından önemli noktalar vurgulanmıştır. Yeni kılavuzda işlemlerin endikasyonları sınıflandırılırken, öncekinde bulunmayan IIa ve IIb tanımlarının da kullanıldığı dikkat çekmektedir.

İçerik

Temel olarak 2002 kılavuzu, NSTEMI-AKS'de patofizyoloji, tanı, risk değerlendirmesi ve tedavi seçenekleri konusunda bilimsel verileri sunmakta, olguları ölüm ve miyokard infarktüsü (Mİ) riskinin yüksek ve düşük olduğu iki ana grupta inceleyerek yapılan bir risk tabakalandırmasına dayalı tedavi stratejileri önermekteydi. İçerik olarak 2007 kılavuzu da aynı temel çatı altında olmakla birlikte, bazı noktalarda içeriği oldukça genişletilmiştir. Yeni kılavuzda öncekinde yer almayan bazı kavramlar; kanama komplikasyonları ve tedavisi, kronik renal hastalık, anemi, özel hasta altgrupları ve yeni risk skoru sistemleri (GRACE) hakkında ayrıntılı bilgiler bulunmaktadır. Bilimsel verilerin sunulmasının ardından yeni kılavuzda önerilen tedavi stratejileri ise ilk değerlendirilmeden başlayarak taburculuk ve sonrası dönemi de kapsayacak şekilde beş basamaktan oluşmaktadır.

Yeni kılavuzun başlıca farklılıkları

Epidemiyoloji. Her iki kılavuz da benzer bir çatı altında kurulmakla birlikte, yeni kılavuzda bu ana çatıda bile farklı noktalar vurgulanmıştır. Her iki kılavuz da akut koroner sendromun klinik spektrumunu özetleyerek başlarken, yeni kılavuzda NSTEMI-AKS'nin epidemiyolojisi hakkında çarpıcı veriler sunulmuştur:

1. NSTEMI-AKS, ST yükselmeli miyokard infarktüsünden (STEMI) daha sıktır.

2. NSTE-AKS tanısını koymak daha zordur ve bu nedenle prevalansını kestirmek zordur.
3. İstenmeyen olayların çoğunlukla erken dönemde olduğu STEMI'den farklı olarak, NSTE-AKS'de bu olaylar takip eden günler ve haftalar içinde ortaya çıkar.
4. Belki de en önemli nokta, NSTE-AKS ve STEMI mortalitesi altı ay sonunda benzer oranlardadır.

Patofizyoloji. Yeni kılavuzda öncekilerdekine benzer patofizyolojik mekanizmalardan bahsedilmekle birlikte, "hassas plak", "hassas hasta" ve "endotel vazodilatasyon disfonksiyonu" tanımları açıklanmaktadır.

Klinik tablodaki değişik hasta tipleri belirtilmekle birlikte, özellikle NSTE-AKS'de semptomlarla prognoz arasındaki ilişkiden de bahsedilmektedir. İstirahat semptomlarının olması, başlangıç olay sonrası ağrılı dönemlerin sıklığının artması, taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliğinin varlığı kötü prognoz göstergeleri olup hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir.

Bu arada, kararsız angina pektoris sınıflamasında yaygın olarak başvuru Braunwald sınıflamasının klinikte kullanımının troponin değerleri yüksek olan ve son 48 saatte istirahat ağrısı olan artmış riske sahip hastaları göstermekte sınırlı olduğu belirtilmiştir.

Tanı ve risk değerlendirmesi. Fizik muayene, koroner arter hastalığı tanısının temel taşı olmakla birlikte, daha çok ayırıcı tanıda yararlı olup, kalp yetersizliği ya da hemodinamik dengesizlik bulguları hızlı bir şekilde yorumlanarak gerekli tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.

Tanısal araçların bahsedildiği bölümde, elektrokardiyogram (EKG) başlığı altında, ST-segment çökmesi gösteren derivasyon sayısı ve iskeminin ağırlığı/yaygınlığının prognozla ilişkisi yorumlanarak, özellikle >1 mm ST çökmesi olan olguların bir yıllık ölüm ve Mİ oranı %11 olarak verilmiştir. Bu değer >2 mm'ye çıktığında mortalite riski altı kat artmaktadır. Önemli pratik EKG önerilerinden biri de, özellikle sirkumfleks arter alanındaki iskeminin kolaylıkla gözden kaçabildiği ve bu nedenle standart 12 derivasyonlu EKG'ye ek olarak V₃R-V₄R ve V₇-V₉ derivasyonlarının da çekilmesidir. Normal bir EKG varlığı NSTE-AKS olasılığını tamamen dışlamaz.

Troponinler gerek tanı gerek prognoz tayini bakımından bu kılavuzda da önemli yerini korumaktadır. Troponin yüksekliğinin non-koroner miyokard hasarı ya da yalancı pozitif olabildiği durumlar daha ayrıntılı belirtilmiş olup, bu yüksekliklerin de kötü prognoz gösterdiği hatırlatılmıştır.

Prognoz tayininde kullanılan yeni belirteçler arasında B-tip natriüretik peptid ya da N-terminal pro-hormon fragmanı, kreatinin, sistatin C, miyeloperoksidaz ve çözülebilir CD40 ligandı bulunmaktadır.

Ekokardiyografinin, sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi ve ayırıcı tanının yapılabilmesi bakımından acil servis ünitelerinde rutin olarak yapılması önerilmektedir. Stabil duruma gelen olgularda, stres ekokardiyografi, sintigrafi ve manyetik rezonans görüntülemesi benzer amaçlarla uygulanabilir.

Koroner anatomisinin görüntülenmesi bakımından, konvansiyonel invaziv koroner anjiyografi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Kompleks, uzun, ağır kalsifikasyon içeren, açılı ve aşırı tortüöz damarlar risk göstergesi olarak kabul edilmektedir. En yüksek risk ise intrakoroner trombüle uyumlu dolma defektleridir.

Gelişiminin bu aşamasında kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT), suboptimal tanısal doğruluğu nedeniyle NSTE-AKS'de koroner görüntüleme için önerilmemektedir. Bu olgularda perkütan girişim olasılığının yüksek olması da, BT için zaman kaybedilmesi, fazladan radyasyona ve radyokontrast ajana maruz kalma gibi dezavantajları birlikte getirmektedir.

Risk tabakalandırması. Her iki kılavuz da temelde hızlı ve kolay uygulanabilen, güvenilir risk değerlendirme yöntemleri önermekle birlikte, arada önemli farklılıklar bulunmaktadır. Eski kılavuzda akut risk belirlemede ağrı, ST değişiklikleri, troponin düzeyleri ve anjiyografik trombüs varlığı gibi trombotik faktörler; altta yatan hastalığa ait uzun dönemli riskin belirlemede ise klinik, biyolojik ve anjiyografik faktörlerin incelenmesi önerilmiştir. Yeni kılavuzda ise, büyük hasta gruplarında denenerek geliştirilmiş olan yeni bazı risk skorlama sistemlerinin kullanımı önerilmektedir. Uluslararası bir AKS kayıt sistemi olan GRACE, geniş ve seçilmemiş hastalardan oluşan bir topluluğa ait verileri içermektedir. Bu verilerden elde edilen GRACE risk skorlama sistemi, hastane içi ve altı ay içerisindeki ölüm oranlarını bağımsız olarak kestirme olanağını veren risk faktörlerini taşır ve yeni kılavuzda kullanımı önerilen temel skor sistemidir. Skor hesaplamasına, yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, ST çökmesi varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest gibi durumların bulunması katılmaktadır. Bu risk modelinin ayırıcı gücü oldukça yüksek olmasına karşın, yatak başında kullanılabilmesi için bilgisayar vb. aletlere gereksinim göstermesi bir kısıtlılık sayılabilir. Genel olarak basitçe kullanılabilirliği nedeniyle kabul gören TIMI risk skoru sisteminin olayları kestirebilme gücü daha azdır.

Tedavi

Antiiskemik ajanlar. Temel olarak beta-bloker, nitrat ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı bakımından büyük ölçüde benzerlik bulunsa da, yeni kılavuzda bu ajanların endikasyon sınıfları daha net tanımlanmıştır. Ayrıca, yeni ajanlardan ivabradin, trimetazidin, ranolazin ve nikorandil'den bahsedilmekle birlikte henüz NSTE-AKS'deki yerleri netleşmemiştir.

Antikoagülan ajanlar. Antiagregan tedaviye ek olarak tüm hastalara başlanması I-A endikasyon olarak gösterilen antikoagülan ajanların seçimi, iskemik ve kanama komplikasyonları riskine göre belirlenmelidir. Yeni kılavuzda standart ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin dışında fondaparinüks ve bivalirudin gibi yeni ajanlarla ilgili ayrıntılı bilgiler verilmektedir. Acil invaziv strateji seçildiğinde standart heparin (I-C), enoksaparin (II-A) ya da bivaluridin (I-B) derhal başlanması gereken ajanlardır. Acil olmayan durumlarda ise, etkinlik ve güvenlik bakımından fondaparinüks I-A endikasyonla önerilmektedir. Fondaparinüks'e göre daha az etkin/güvenli olan enoksaparin, diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler ve standart heparin ancak kanama riski düşük olgularda kullanılmalıdır (IIa-B).

Antiagregan ajanlar. Kullanım dozu daha net tanımlanmış olan aspirin (160-325 mg, enterik olmayan tablet ile yükleme, 75-100 mg ile idame) eski kılavuza benzer şekilde tüm NSTE-AKS olgularına önerilmektedir (I-A). Tüm olgulara klopidogrel, 300 mg yükleme ve 75 mg ile idame şeklinde verilmeli ve aşırı kanama riski bulunmadığında 12 ay boyunca devam edilmelidir (I-A). Girişim planlanan olgularda 600 mg yükleme dozu daha hızlı etki başlangıcı için kullanılabilir (IIa-B). Aspirin/klopidogrel direnci ve olası ilaç etkileşimleri de yeni kılavuzda bahsedilmiştir. İlk olay sonrasında ikili antiagregan tedavinin 12 ay boyunca olabildiğince kesilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, eski kılavuzda da ayrıntılı olarak bahsedilmekle birlikte, kullanım endikasyonları yeni kılavuzda daha netleştirilmiştir.

Koroner revaskülarizasyon: İnvaziv ya da konservatif yaklaşım. Yeni kılavuzda erken dönem komplikasyonların önlenmesi ve uzun dönemdeki prognozun düzeltilebilmesi için temel ilk adım kardiyak kateterizasyondur. Konservatif yaklaşım, göğüs ağrısı tekrarlamayan, kalp yetersizliği bulguları olmayan, başlangıçta ya da 6-12 saat içindeki ikinci bir EKG'de anormallik saptanmayan ve troponin değerleri yükselmeyen olgularda önerilmektedir. Vasküler tıkanıklığa bağlı majör miyokard hasarı gelişmekte

olan yüksek riskli olgularda (medikal tedaviye rağmen devam eden göğüs ağrısı / EKG bulguları, kalp yetersizliği / hemodinamik dengesizlik, yaşamı tehdit eden aritmiler) acil olarak koroner anjiyografi ve uygun revaskülarizasyon uygulanmalıdır. Diğer orta ve yüksek risk grubu olgularda ise erken invaziv yaklaşım ilk 72 saatte uygulanmalıdır. Troponin yüksekliği, dinamik ST segmenti / T dalga değişiklikleri olan ve diyabetik hastalarda, artmış kanama riski yoksa, mutlaka glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin kullanımı düşünülmelidir.

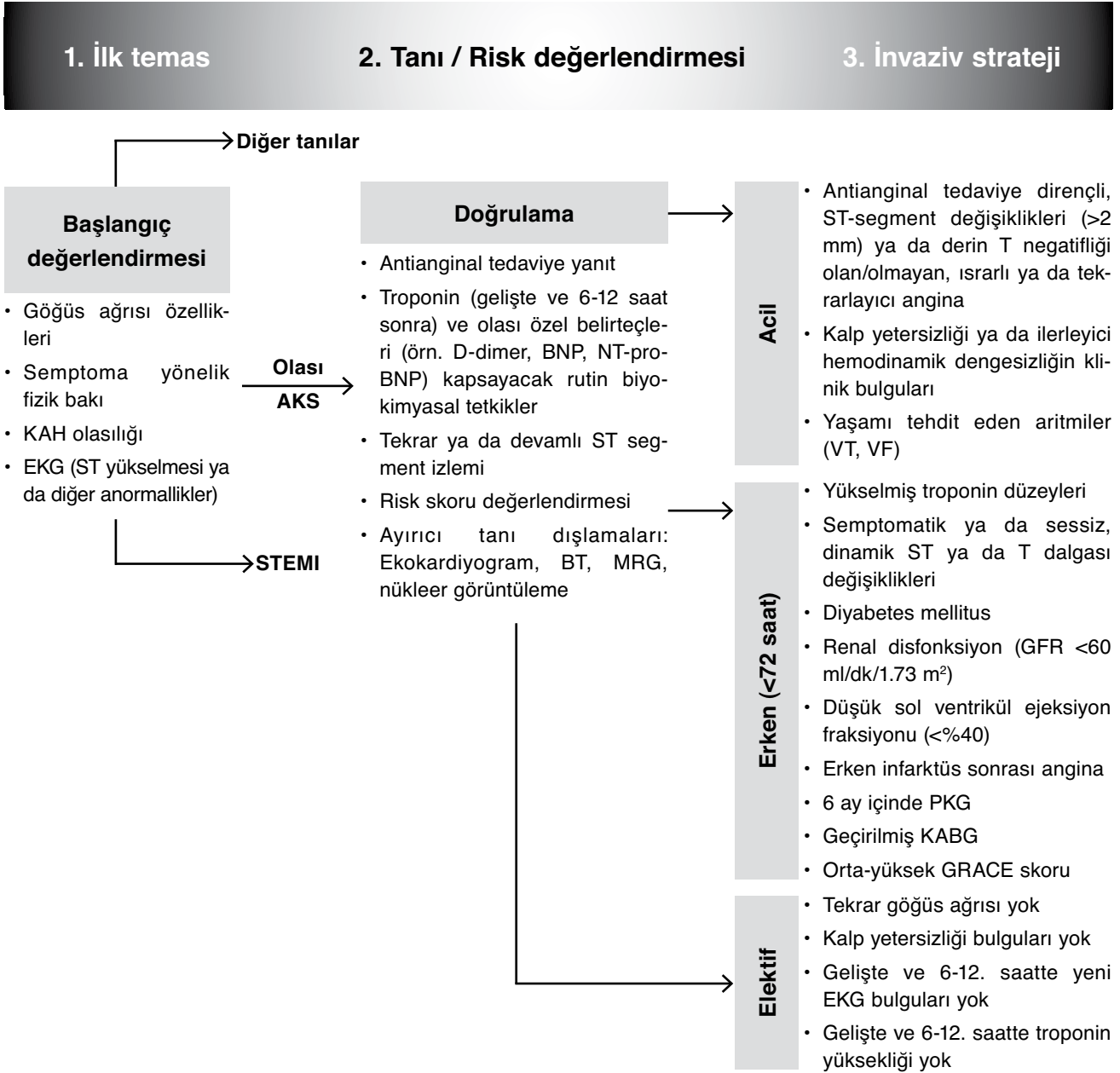
Lipid düşürücü tedavi. Eski kılavuzda henüz sonlanmamış olan çalışmaların verileri bu kılavuza yansımıştır. Kontrendikasyonu olmayan tüm NSTE-AKS olgularına, kolesterol düzeyine bakılmaksızın, erken dönemde (1-4. günde), LDL düzeyi <100 mg/dl olacak şekilde statin kullanımı önerilmektedir. Başlangıçtan itibaren 10 gün içinde, LDL <70 mg/dl olacak şekilde lipid düşürücü tedavi ise IIa-B olarak önerilmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) / Anjiyotensin-2 reseptör blokerleri (ARB). Kontrendikasyonu olmayan NSTE-AKS olgularında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%40, diyabet, hipertansiyon ve kronik renal hastalık varlığında I-A olarak ACEİ kullanımı önerilmektedir. Bu ajanlara intolerans ve/veya kalp yetersizliği ya da infarktüs sonrası LVEF <%40 olan olgularda ARB'ler düşünülebilir (I-B).

Komplikasyonlar ve tedavileri

Kanama komplikasyonları. NSTE-AKS'nin en sık görülen iskemik olmayan komplikasyonları kanama ile ilgili olanlardır. Bu kılavuzda hemoglobin düşüşü, kan transfüzyonu gereksinimi ve klinik özelliklere dayalı TIMI ve GUSTO kanama sınıflamaları tanımlanmış ve bu komplikasyonla ilgili değişik çalışmalardan alınan oranlar bildirilmiştir. Kanama tanımlamalarındaki farklılıkların getirdiği sınırlılıklar dikkate alındığından, tüm NSTE-AKS'lerde uygulanan tedavilerin türü ve dozu başta olmak üzere birçok faktörden etkilenecek bir şekilde, bu komplikasyonların %2-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. GRACE kayıt sisteminin çokdeğişkenli analiz modelinde, NSTE-AKS hastalarında majör kanamanın başlıca bağımsız belirleyicileri ileri yaş, kadın cinsiyet, önceden kanama öyküsü, perkütan koroner girişim (PKG) uygulaması, renal yetersizlik öyküsü ve glikoprotein IIb/IIIa antagonisti kullanımı olarak saptanmıştır.

Kılavuzda kanama hakkında belirtilen en önemli nokta prognoza olan etkisidir. GRACE sistemindeki



Şekil 1. Yeni kılavuzda ilk temastan tedaviye kadar önerilen stratejik yaklaşım.

hastalarda, majör kanamanın hastane içi ölüm riskini artırdığı izlenmiştir. Özellikle büyük meta-analizlerin ve önemli çalışmaların alındığı 30 binden fazla olgunun incelenmesinde, majör kanamanın 30 gün içerisinde ölüm riskini dört, tekrarlayıcı miyokard infarktüsü riskini beş, inme riskini üç kat artırdığı görülmüştür. Kanamanın yol açtığı olumsuz sonuçların başlıca nedenleri hemodinamik sorunlar sonucu gelişen renal yetersizlik ve kan transfüzyonlarının potansiyel zararlı etkileri olarak düşünülmektedir. Ek olarak, kanamayla protrombotik ve proinflamatuvar aktivite tetiklenmekte, antiagregan ve antitrombo-

tik ilaçların kesilmesi gereği de tromboz riskini artırmaktadır. Kanamayla baş etmek en az iskemik olaylarla baş etmek kadar önemli görüldüğünden, daha güvenli ilaçların, daha dikkatli doz ayarlaması, gerekli endikasyon ve gereken uygun süreyle kullanılmasıyla bu komplikasyondan en baştan itibaren sakınılmalıdır. Perkütan girişimin radyal yolla yapılması ya da gereksiz gecikmelerden kaçınılması hastayı kanama riskinde bırakmamak için avantaj sağlayabilir. Kan transfüzyonları prognozu olumsuz etkileyeceğinden, stabil olgularda ancak hematokrit <%25 ve hemoglobin <8 gr/l olduğunda düşünülmelidir.

Özel durumlar ve hasta grupları. Önceki kılavuzdan farklı olarak, yaşlılar, kadınlar, diyabet, kronik renal yetersizlik ve anemi konuları ayrıntılı olarak ele alınarak daha net endikasyonlar tanımlanmıştır.

Tedavi stratejisi

Yeni kılavuzda önerilen yaklaşım beş basamaktan oluşmaktadır:

Tanı ve risk tabakalandırması

1. Başlangıç değerlendirmesi: Göğüs ağrısının özellikleri, koroner arter hastalığı olasılığı, EKG (ST yükselmesi ya da diğerleri).
2. Doğrulama ve risk değerlendirmesi: Biyokimya, tedaviye yanıt, EKG, Eko, MRI, BT, risk skoru (GRACE).

Tedavi

3. İnvaziv tedavi: Acil (<120 dakika içinde); erken (<72 saat içinde); yok/elektif.
4. Revaskülarizasyon.
5. Uzun dönem izlem.

Hasta yaklaşımı ve uygun stratejinin seçimi için önerilen şema Şekil 1'de gösterilmektedir.

Sınırlılıklar

Yeni kılavuzun, güncel, ayrıntılı ve pratik önerilerle, NSTEMI-AKS tanı ve tedavisinde önemli yararlar getirdiği açıktır. Bununla birlikte, bu kılavuzun da uygulama bazında bazı sınırlılıkları olabilir. Önceki

kılavuzlardan itibaren tartışılan erken ya da geç invaziv tedavi stratejisi konusu, bu kılavuzda halen erken invaziv strateji lehinedir. Erken dönemde uygulanan PKG'lerin ilk aylarda infarktüs ve ölüm sıklığını bir miktar artırdığını gösteren çalışma ve meta-analizlere karşın, birinci yıl sonundaki sonuçları geç invaziv tedavi stratejisine göre daha iyi görünmektedir. Bu yorumların ışığında, NSTEMI-AKS olgularının büyük kısmında erken kateterizasyon ve PKG uygulanmalıdır. STEMI tedavisinde primer PKG'nin henüz rutin yapılamadığı sağlık sistemlerinde bu olguların ne kadarının kılavuz önerileri doğrultusunda değerlendirilebileceği gerçekçi olarak hesaplanmalıdır.

Kılavuzda vurgulanan fondaparinüks, bivaluridin, absiksımab ve eptifibatid halen ülkemizde klinik kullanımında değildir.

Diğer bir konu ise, ilaç kullanımı konusunda oldukça ayrıntılı olan kılavuzun, özellikle yüksek riskli (örneğin diyabetik) olgularda sık kullanılan ilaç salınımlı stent gibi PKG cihazları konusunda, son PKG kılavuzundan (ESC, 2005) daha güncel bir bilgi içermemesidir.

KAYNAKLAR

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:1598-660.