

Editöryal Yorum / Editorial

Sürekli ST-segment yüksekliği olmayan (ST yükselmesiz) akut koroner sendrom hastalarının tedavisi: Yeni Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu'nda neler değişti?

Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: What has changed in the new European Society of Cardiology guideline?

Dr. Hakan Altay, Dr. Seçkin Pehlivanoğlu[#]

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı: Adana Hastanesi, Adana; [#]İstanbul Hastanesi, İstanbul

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2007 yılında yayımladığı ST yükselmesiz akut koroner sendrom kılavuzunu, yayımlanan yeni çalışmalar ve bilgiler ışığında 2011 yılında güncellemiştir (Güncelleme Mayıs 2011 tarihine kadar yayımlanmış çalışmaları kapsamaktadır).^[1] Bu makalede, yeni yayımlanan kılavuzun 2007 kılavuzuna^[2] göre getirdiği yenilikler (2007'den sonraki temel çalışmalar ışığında) yanında, bütünlüğün sağlanması amacıyla NSTY-AKS kliniğinin tanı ve tedavi yaklaşımında önemli olduğunu düşündüğümüz noktaları da kısaca vurgulamayı amaçladık.

2011 ESC NSTY-AKS kılavuzunu klinik pratik ile uyumlu olarak dört ana başlıkta değerlendirmek uygun olur kanaatindeyiz; (1) Temel patofizyoloji, epidemiyoloji ve doğal süreç; (2) Tanı ve prognoz değerlendirilmesi; (3) Tedavi (akut-uzun dönem); (4) Özel hasta grupları/özel durumlar.

Temel patofizyoloji, epidemiyoloji ve doğal süreç

NSTY-AKS'de ağırlıklı olarak temel patofizyolojik mekanizma, ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STY-ME) ile benzer şekilde, aşınmış veya yırtılmış aterosklerotik plağın tetiklediği (vazospazm eşlik edebilir veya etmeyebilir) akut/subakut trombotik tıkanıklık olarak vurgulanmıştır. STY-ME'nin hastane-

içi mortalitesinin NSTY-AKS'ye kıyasla daha fazla olduğu (%7 ve %3.5), buna karşın 6. ayda mortalitenin eşitlendiği (%12 ve %13), hatta 4. yıldaki mortalitenin NSTY-AKS has-

talarında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, NSTY-AKS hastalarının akut dönem yanında kronik dönem tedavileri de önem kazanmaktadır.^[3]

NSTY-AKS hasta grubunda klinik patofizyolojinin STY-ME ile temelde benzerlik göstermesine karşın, daha heterojen bir hasta grubu olması nedeniyle, klinik sunumdan bağımsız olarak, akut ve kronik dönemdeki göreceli yüksek riski dikkate alan hasta temelli ("vulnerable" hasta) bir değerlendirme daha da önem kazanmaktadır. İleride hastaya özgün klinik patofizyolojiyi esas alan spesifik tanı (intravasküler ultrasonografi, optik koherens tomografi ile hassas plak, iskemiden sorumlu lezyonun tanımlanması gibi) ve buna yönelik tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesi olasıdır.

Kısaltmalar:

ESC	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
FOH	Fraksiyone olmayan heparin
GPI	Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü
KABG	Koroner arter baypas greft
KAG	Koroner anjiyografi
NSTY-AKS	ST yükselmesiz akut koroner sendrom
PKG	Perkütan koroner girişim
STYME	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü

Tanı ve prognoz değerlendirilmesi

2007 kılavuzunda “tanı ve risk değerlendirilmesi” birlikte ele alınmış olmasına karşın, 2011 kılavuzunda tanı ve prognoz değerlendirmesi ayrı başlıklar halinde verilmiştir. Ancak, bu iki sürecin birlikte ele alınması gerekliliği nedeniyle, burada kılavuz önerileri birlikte verilmiştir.

Genel öneri: NSTY-AKS şüphelenilen hastalarda tanı ve kısa dönem iskemi/kanama riskinin belirlenmesi; klinik öykü, semptomlar, fizik muayene bulguları, EKG (takipte tekrarlanan veya sürekli ST monitörizasyonu) ve biyokimyasal parametrelerin kombinasyonu ile yapılmalıdır (sınıf I-A).

Bu başlıkta 2007 kılavuzuna göre yapılan değişiklik, risk tanımlanmasında kanama riskinin ilk kez iskemi riski ile birlikte eşzamanlı olarak vurgulanması ve tanıda ST-segment monitörizasyonunun önerilmesidir.

Tanı. Tanıya yönelik EKG ve standart kardiyak troponin (cTnT/I) testleri önerileri 2007 kılavuzu ile benzerdir. Son dönemde özellikle acil ünitesinde erken dönemde (0-3 saat) tanının konması veya dışlanması ve tedavinin yönlendirilmesi amacıyla yüksek duyarlıklı troponin (“high-sensitivity troponin”) kitlelerinin kullanılması gündeme gelmiştir.^[4]

Yeni öneri: Eğer yüksek duyarlıklı troponin testleri mevcutsa, hızlı bir eleme protokolü (rapid rule-out protocol) (0-3 saat) önerilir (sınıf I-B).

Görüntüleme (girişimsel olmayan ve girişimsel yöntemler): Yeni kılavuzda tanısal değerlendirmede yeni bir başlık olarak yer almıştır. Kılavuzda “girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri” (ekokardiyografi, miyokart perfüzyon sintigrafisi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme) ile ilgili genel öneriler 2007 kılavuzu ile benzer olmakla birlikte, ilk kez bu kılavuzda “bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi” erken ayırıcı tanıda seçenek yöntem olarak önerilmiştir.^[5] (2007 kılavuzunda bu test, “tanısal doğruluk değerinin yeterli olmaması” nedeniyle önerilmemiştir).

Yeni öneri: Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi, klasik anjiyografiye seçenek olarak, eğer düşük veya orta dereceli bir koroner arter hastalığı riski varsa ve troponin ve EKG sonuçları tam olarak karar verdirmiyorsa düşünülebilir (sınıf IIa-B).

Kılavuzda “girişimsel görüntüleme yöntemleri” ile ilgili şu önerilerde bulunulmuştur: Koroner anjiyografi,

koroner arter hastalığının yaygınlığı veya iskemiye yol açan lezyonu saptamak amacıyla önerilir (sınıf I-C).

Girişimsel görüntüleme ilgili ek öneriler (yeni öneri):

- NSTY-AKS patofizyolojisine sıklıkla eşlik eden dinamik değişiklikleri saptamaya yönelik, vazokonstriksiyonu hafifletmek amacıyla *intrakoroner nitrat uygulaması* öncesi ve sonrası anjiyogramlar alınmalıdır.

- Hemodinamik olarak kötü durumda olan hastalarda (pulmoner ödem, hipotansiyon ve yaşamı tehdit eden ciddi aritmiler) *intraaortik balon pompası* düşünülebilir, koroner enjeksiyon sayısı azaltılabilir veya sol ventrikül anjiyografisi yapılmasından kaçınılabilir.

- Lezyon ciddiyeti hakkında karar verilemeyen durumlarda, tedavi stratejisini belirlemek amacıyla, *intravasküler ultrasonografi veya fraksiyonel akım rezervi ölçümü* olaydan beş gün sonra yapılabilir.

- Eğer operatör deneyimli ise, kanama riski yüksek olan hastalarda *radial yol* tercih edilebilir. Hasta ve doktor için yüksek doz radyasyon riskine karşın, radial yolla kanama ve hematoma riski düşüktür.

Prognoz değerlendirmesi. Yeni kılavuzda yeni bir başlık olarak yer almıştır. NSTY-AKS’li hastalarda antitrombotik ve antiiskemik tedavilerin ve koroner revaskülarizasyon stratejilerinin planlanmasında (tıpsal tedavinin yoğunluğu, girişimsel tedavinin zamanlaması ve şekli) hastanın bireysel riskinin saptanması önemlidir. NSTY-AKS hastalarında, özellikle ilk saatlerde riskin yüksek olması nedeniyle, ilk başvuru sonrası hastanın risk düzeyi saptanmalı ve bu risk değerlendirmesi taburculuğa kadar dinamik olarak devam etmelidir.

Yeni öneri: Prognoz ve kanama için risk skorları (GRACE, CRUSADE) kullanılmalıdır (sınıf I-B).

Bu kılavuzda bu başlık ile ilgili olarak 2007 kılavuzuna göre en önemli değişiklik, kanama riskinin prognozun asli parçası olarak ilk kez vurgulanmasıdır. Buna ek olarak, 2007 kılavuzundan farklı olarak, akut ve uzun dönem risk belirteçleri olarak diğer klinik ve laboratuvar bulgularının, prognoz değerlendirmesi başlığı altında altbaşlıklar olarak vurgulanması uygun görülmüştür.

1. Klinik risk değerlendirme: Kanıtlanmış risk faktörleri olarak ileri yaş, diyabet, böbrek yetersizliği ve

diğer eşlik eden hastalıklar yanında, “klinik sunum” erken prognozun önemli bir öngördürücüsüdür.

2. Elektrokardiyogram belirteçleri: Başlangıç EKG bulguları erken prognozun önemli bir öngördürücüsüdür. NSTY-AKS şüphesi ile hastaneye yatırılan, EKG bulguları ile tanı konulamayan (non-diagnostic), takipte göğüs ağrısı ve kalp yetersizliği bulguları olmayan ve tekrarlayan testlerde kardiyak belirteçlerde (CK-MB, troponinler) yükselme olmayan hastalarda taburculuk öncesi reziduel iskemi tetkikine yönelik egzersiz stres testi yapılabilir ve negatif test yüksek negatif öngörü değerine sahiptir. NSTY-AKS’li hastalarda, sürekli ST-segment monitörizasyonu, troponinler, istirahat EKG’si ve diğer klinik bulgulara ek olarak bağımsız bir prognostik bilgi sağlar.

3. Biyobelirteçler: Bu kılavuzda cTnT/I, natriüretik peptitler (BNP, pro-BNP), hsCRP, eGFR gibi biyobelirteçlerin erken dönem ve takipteki prognostik rolleri tekrar vurgulanmıştır.

4. Risk skorları: NSTY-AKS hasta grubunda riskin (iskemi ve kanama riski) nicel değerlendirilmesi tedavi seçimi ile ilişkili klinik kararın verilmesinde önemlidir.

- **Klinik prognozun değerlendirilmesi:** Prognozu değerlendirmede en çok GRACE ve TIMI risk skorları kullanılmaktadır. GRACE risk skoru, kestirim gücünün iyi olması nedeniyle, hem hastaneye ilk başvuruda, hem de taburculukta riskin belirlenmesinde (düşük-orta-yüksek risk grupları) en doğru bilgiyi sağlamaktadır. GRACE risk skoruna ek olarak NT-proBNP’nin kullanılması skorlamanın kestirim gücünü artırmakta ve uzun dönem riskin daha iyi öngörülmesine katkı yapmaktadır.

- **Kanamının değerlendirilmesi:** NSTY-AKS’li hastalarda kanama kötü prognoz ile ilişkilidir. CRUSADE çalışmasından elde edilen “CRUSADE kanama risk skoru” hem başvuru anındaki klinik değişkenleri (hematokrit, CrCl, kalp hızı, sistolik kan basıncı, cinsiyet, kalp yetersizliği ve bilinen vasküler hastalık, diyabet), hem de tedavi ile ilgili değişkenlerin bir arada değerlendirilmesine olanak sağladığından, kanama riskinin belirlenmesinde yüksek doğruluk oranına sahiptir.^[6]

5. Uzun dönem risk: Taburculuk öncesi risk değerlendirmesi, takipteki yıllar boyu süren risk ile ilişkili birçok klinik risk faktörü (komplike klinik seyir, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, koroner arter hastalığının ciddiyeti, revaskülarizasyon durumu, girişimsel olmayan testlerde reziduel iskemi varlığı)

dikkate alınarak, başlangıçtaki kabul edilmiş risk skorlamanın bulgularının yeniden güncellenmesi şeklinde yapılmalıdır.

Tedavi (akut-uzun dönem)

Antiiskemik tedavi. Bu konuda (beta-bloker, kalisyum kanal blokeri, nitrat tedavisi) önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu konuda vurgulanması gereken tek nokta, intravenöz beta-blokerlerin erken dönem kullanımı ile ilgilidir. Son yapılan COMMIT çalışmasında STYME hastalarında intravenöz metoprolol tedavisinin daha fazla kardiyojenik şok tablosuna neden olduğunun gösterilmesi, son dönemde bu konuda tereddütlerin doğmasına yol açmıştır. Buna karşın, NSTY-AKS olgularını içeren CRUSADE kayıt çalışmasında, akut dönemde beta-bloker kullanımı ile hastane içi mortalitede %34 azalma sağlandığı gözlenmiştir. Bu kılavuzda, gelişte hipertansif veya taşikardik NSTY-AKS hastalarına, hemodinamik olarak stabil ise (<Killip sınıf III) intravenöz beta-bloker verilebileceği önerisi yapılmıştır (sınıf IIa-C).

Antitrombosit ajanlar. Kılavuzda en önemli değişiklik bu gruba yeni ilaçların (prasugrel ve ticagrelor) katılması olmuştur.

Aspirin: 150-300 mgr çiğneme şeklinde yükleme yapılarak antitrombosit tedaviye başlanmalıdır (sınıf I-A). Bu kılavuzda non-steroid antiinflamatuvar ilaçların, COX-1 inhibisyonu ile aspirinin etkilerini engelleyebileceği ve COX-2 inhibisyonu ile protrombotik etki yaratarak iskemik olayları artırabileceği için, aspirin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar olduğu vurgulanmaktadır (sınıf III-C).

Klopidogrel: Yine önemli bir P2Y₁₂ antagonisti olarak kılavuzda yerini almıştır. Klopidogrel, akut dönemde erken ve etkin dozda etkinlik sağlanmasına yönelik yüksek doz kullanımı^[7] veya özellikle ilaç salınımlı stent kullanılan hastalarda geç stent trombozunun önlenmesine yönelik 12 ayı aşan sürede kullanımı ile ilgili kanıtlar kesinlik kazanmamıştır. Kılavuzda bu konular ile ilgili öneriler, yeni çalışmalar ışığında ticagrelor/prasugrel tedavi seçeneği göz önüne alınarak yapılmıştır.

Değiştirilmiş öneri:

- Klopidogrel (300 mgr yükleme, 75 mgr/gün idame) ticagrelor veya prasugrel verilemeyen hastalarda kullanılmalıdır (sınıf I-A).

- Klopidogrel 600 mgr yükleme (veya 300 mgr yükleme yapılmış olgularda perkütan koroner gi-

rişim sırasında 300 mgr ek doz), PKG planlanan ve ticagrelor veya prasugrel verilemeyen (sınıf I-B), PKG sonrası 150 mgr/gün idame tedavisi planlanan ve artmış kanama riski olmayan hastalarda önerilmektedir (sınıf II-A).

Bu kılavuzda da klopidogrel direnci (clopidogrel poor responders) üzerinde durulmuştur. Klopidogrel (aktif metabolitinin) etkinliğinin kişiler arasında değişkenlik göstermesinin klinik faktörler (yaş, diyabet, renal fonksiyon gibi) yanında genetik polimorfizm ile ilişkili olabileceği yönünde güçlü kanıtlar olmakla birlikte, bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Bunun yanında, klopidogrel tedavisi sonrasında, yüksek trombosit reaktivitesi olan hastalarda stent trombozu ve diğer iskemik olay riskinin arttığı gösterilmiştir. Proton pompa inhibitörleri, klopidogrel metabolizması ile de ilişkili olan CYP2C19'u inhibe etmesi nedeniyle klopidogrel etkinliğini azaltabilmektedir.

Yeni öneri:

- Klopidogrel tedavisinin planlanmasında genotip tayini ve/veya trombosit fonksiyon testi rutin olarak önerilmemekle birlikte, seçilmiş hastalarda trombosit reaktivitesi ölçülerek klopidogrel idame dozunun artırılabilirliği önerilmektedir (sınıf IIb-B).

- Bu kılavuzda ikili antitrombosit tedavi alan ve kanama riski yüksek hastalarda proton pompa inhibitörlerinin kullanılması (tercihen omeprazol kullanılmaması) önerilmektedir (sınıf I-A).

Prasugrel ve ticagrelor: Bu kılavuzda iki yeni P2Y₁₂ antagonisti tedavi önerilerinde yerini almıştır. Prasugrel, bir tiyepiridin türevidir ve klopidogrel gibi önilaçtır. Ticagrelor ise pirimidin türevi olup aktif ilaştır. AKS olgularında bu iki ilacın klinik olarak en önemli avantajlarından biri, her ikisinin de klopidogrelle göre daha hızlı etki başlangıcına sahip olmasıdır (30 dakika ve 2-4 saat). Prasugrel, klopidogrelle göre daha hızlı etki başlangıcına ve daha kararlı trombosit inhibisyonuna neden olur. Prasugrelle yanıt, diğer sitokrom inhibe eden ajanlar (örneğin proton pompa inhibitörleri) ile birlikte kullanıldığında veya genetik varyasyonlar varlığında azalmaz. TRITON-TIMI 38 çalışmasında, PKG uygulanacak STYME veya orta-yüksek riskli NSTY-AKS (iskemik semptomların ilk 72 saati içinde başvuran, TIMI risk skoru >3 ve >1 mm ST-segment deviyasyonu veya kardiyak belirteçlerde yükseklik olan) hastalarında, KAG yapıldıktan sonra prasugrel (60 mgr yükleme, sonrası 10 mgr idame) ile konvansiyonel klopidogrel dozu karşılaştırılmış-

tır.^[8] Bileşik son nokta (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan ME veya inme) prasugrel kolunda daha az bulunmuş, fakat majör kanama (baypas ile ilişkili olmayan) daha fazla olmuştur. Ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler ölümden fark bulunmazken, stent trombozunda anlamlı azalma gözlenmiştir. En fazla yarar kanama riskinde artış olmaksızın diyabetik grupta gözlenmiştir.

Yeni öneri: Prasugrel (60 mgr yükleme ve 10 mgr/gün idame dozu), koroner anatomi görüldükten ve PKG kararı alındıktan sonra, yüksek kanama riski (önceden serebrovasküler olay geçirmiş, yaş >75 veya vücut ağırlığı <60 kg) olmayan ve daha önce klopidogrel kullanmayan NSTY-AKS olgularında (özellikle diyabetik hastalarda) kullanılmalıdır (sınıf I-B).

Ticagrelor, aktif ilaç olduğu için klopidogrelle göre etkisi daha hızlı başlar. P2Y₁₂'yi geri dönüşlü olarak inhibe ettiği için klopidogrel ve prasugrelle göre ilacın kesilmesi sonrası etkisi hızlı sona erer. PLATO çalışmasında orta ve yüksek NSTY-AKS hastalarında (24 saat içinde başvuran, konservatif veya girişimsel tedavi planlanmış) veya primer PKG planlanmış STYME hastalarında ticagrelor (180 mgr yükleme sonrası günde iki kez 90 mgr idame) ile konvansiyonel dozda klopidogrel karşılaştırılmıştır.^[9] Primer bileşik son nokta (vasküler ölüm, ME veya inme) ticagrelor grubunda daha az bulunurken, PLATO ölçütlerine göre majör kanama (KABG ilişkili kanama dahil) her iki grupta benzer bulunmuştur. Ticagrelor ile, daha önceden tanımlanmış vasküler kaynaklı ölümden ve stent trombozunda da anlamlı azalma gözlenmiştir.

Yeni öneri: Ticagrelor (180 mgr yükleme, 2 x 90 mgr/gün idame dozu), orta ve yüksek riskli (örneğin artmış troponin) NSTY-AKS olgularında (daha önceden tiyepiridin kullanımından bağımsız olarak) önerilmektedir (sınıf I-B).

Tiyepiridinlerin cerrahi öncesi kesilmesi: Bu konu 2011 kılavuzunda yeni bir altbaşlık olarak irdelenmiştir. Genel olarak antitrombosit ilaçların baypas ameliyatı ile ilişkili majör kanama riskini artırabileceği endişesi ile klopidogrel ameliyattan 5 gün önce kesilmesi önerilmekle birlikte, devam eden iskemi varlığında yüksek riskli damar anatomisine sahip hastalarda (sol ana koroner veya ciddi proksimal çokdamar hastalığı) baypas cerrahisinin klopidogrel devam ederken yapılması önerilmektedir. Yalnızca kanama riski çok yüksek olan olgularda (yeniden KABG veya kapak cerrahisi ile birlikte yapılan baypas cerrahisinde), iskemi riski yüksek olan hastalar

da dahil (antikoagülan ilaçlar ile köprü tedavisi uygulanması düşünülebilir) klopidogrelin 3-5 gün önceden kesilmesi önerilmektedir. Baypas cerrahisi sonrası bu ilaçlara ne zaman başlanması konusunda net bir bilgi yoktur. PLATO çalışmasında klopidogrel baypastan 5 gün önce, ticagrelor 1-3 gün önce kesilmiş ve KABG sonrası en erken 7. günde başlanmış; iki grup arasında kanama açısından fark bulunmamıştır.

Yeni öneri: P2Y₁₂ inhibitör tedavisi almakta olan hastalardan acil olmayan majör cerrahiye (KABG dahil) gidecek olanlarda, klinik olarak uygun ve iskemi riski yüksek olmayanlarda ameliyat ertelenmeli; klopidogrel ve ticagrelor ameliyattan 5 gün önce, prasugrel 7 gün önce kesilmelidir. Ticagrelor veya klopidogrel, KABG sonrasında güvenli olan en erken dönemde başlanmalıdır (sınıf IIa-C).

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri (abiksımab, eptifibatid, tirofiban): NSTY-AKS olgularında bu ilaçların kullanımı ile ilgili önerilerde, yeni dönemdeki çalışma sonuçlarına dayanılarak bu kılavuzda bazı önemli değişiklikler yapılmıştır. GPI'nin zamanlaması ve güçlü antitrombosit tedavi varlığında etkinliğinin değerlendirildiği EARLY ACS çalışmasında, girişimsel tedavi planlanan NSTY-AKS hastalarında GPI'nin (eptifibatid) PKG öncesi rutin erken (upstream) ile gecikmiş selektif (KAG sonrası PKG sırasında provizyonel) tedavi stratejileri karşılaştırılmış, ölüm ve majör iskemik sonlanım noktalarında fark bulunmazken, majör kanama riski erken GPI kullanılan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[10] Bu çalışma sonuçlarına dayanılarak, "PKG öncesi rutin başlanan GPI tedavisi"nin bir avantaj sağlamadığı yargısına varılmıştır.

NSTY-AKS olgularında GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımı ile ilgili öneriler:

1. **GPI'nin girişimsel tedavinin bir parçası olarak KAG öncesi rutin olarak kullanılması (rutin "upstream" tedavi)** önerilmemektedir (sınıf III-A) **(yeni öneri).**

- Henüz P2Y₁₂ yüklemesi yapılmamış yüksek riskli olgularda, KAG öncesinde, aspirine ek olarak GPI (eptifibatid veya tirofiban) verilebilir (sınıf IIa-C) **(yeni öneri).**

- Yüksek riskli hastalarda, kanama riski de düşük ise ve devam eden iskemi bulguları varsa, KAG öncesinde erken ikili antitrombosit tedaviye başlanmış hastalarda ek olarak GPI (eptifibatid veya tirofiban) verilebilir (sınıf IIb-C) (2007 kılavuzunda sınıf IIa-A).

2. **GPI'nin PKG sırasında kullanılması (ertelenmiş selektif tedavi):**

- Yüksek riskli PKG'de (troponin yüksekliği, trombus varlığı), kanama riski de düşük ise, ikili antitrombosit tedaviye başlanmış hastalarda GPI inhibitörleri tedaviye eklenebilir (sınıf I-B) **(yeni öneri).**

Antikoagülan tedavi. Bu kılavuzun antikoagülan ilaçlar için önerileri 2007 kılavuzu ile aynı kalmıştır.

Fondaparinux: Klinik kullanımı olan tek oral selektif aktive faktör Xa inhibitörüdür. NSTY-AKS'de fondaparinux ile enoksaparinin karşılaştırıldığı OASIS-5 eşdeğerlilik çalışmasında, birinci son nokta (9. günde ölüm, ME veya refrakter iskemi) farklı bulunmazken, majör kanama fondaparinux ile %50 oranında azalmıştır.^[11] Uzun dönem mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olan kanama riskinin azaltılmasının bir sonucu olarak, 6. aydaki klinik son nokta (ölüm, ME veya inme) fondaparinux kolunda anlamlı olarak azalmıştır. Bu çalışmaya dayanarak, fondaparinux hem 2007 kılavuzunda hem de bu kılavuzda ilk tercih edilmesi gereken antikoagülan ilaç olarak önerilmektedir. Fondaparinux ile kateter tromboz riski olduğundan, PKG yapılacak hastalara ek heparin bolusu önerilmektedir; ek yapılacak heparin dozu FUTURA/OASIS 8 çalışması sonucu belirlenmiştir.

En iyi güvenilirlik-etkinlik profiline sahip olduğu için fondaparinux (SC olarak 2.5 mgr tek doz) tercih edilir (sınıf I-A); eğer fondaparinux yoksa enoksaparin (1 mgr/kg günde 2 kez) (sınıf I-B), eğer fondaparinux ve enoksaparin yoksa fraksiyone olmayan heparin (aPTT 50-70 sn olacak şekilde) veya diğer düşük molekül ağırlıklı heparin (tavsiye edilen dozlarda) endikedir (sınıf I-C).

Eğer kullanılan ajan fondaparinux ise, PKG sırasında ek FOH bolusu gerekir (85 IU/kg aktive pıhtılaşma zamanına göre veya GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanılacaksa 60 IU/kg) (sınıf I-B).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin)/FOH/varfarin (Coumadin): Antikoagülan tedavide bu ilaçların kullanılması ile ilgili önerilerde önemli bir değişiklik olmamıştır.

Direkt trombin inhibitörleri (bivalirudin): Bivalirudinun özellikle PKG uygulanacak hastalarda kullanılması önerilmektedir. ACUITY çalışmasında, orta ve yüksek riskli NSTY-AKS'de FOH veya enoksaparin ile birlikte GPI'ne karşı bivalirudinun tek başına veya GPI ile birlikte kullanımı karşılaştırılmıştır. Bivalirudinun tek başına kullanımının FOH veya enoksaparin ile birlikte GPI'ne eşit klinik etkinlikte olduğu

ve kanamayı azalttığı görülmüştür. Bivalirudin, sadece önceden klopidogrel verilmeyen grupta iskemik olaylarda artışa neden olmuştur. Enoksaparin veya FOH alanlarda PKG sırasında bivalirudine geçmenin kanamayı artırmadığı gösterilmiştir.

Acil veya erken PKG planlanan hastalarda (özellikle kanama riski yüksek ise), bivalirudin ve provizyonel GPI, heparin ve GPI'ne seçenek olarak önerilir (sınıf I-B) (değiştirilmiş öneri).

Yeni oral antikoagülan ajanlar: Birçok yeni oral direkt faktör Xa inhibitörleri, apiksiban (APPRAISE), rivaroksaban (ATLAS ACS-TIMI), dabigatran (RE-DEEM) ve otamiksaban ile devam eden faz III çalışmalar bu kılavuzun yayımlandığı tarihte henüz sonuçlanmamıştır.

Koroner revaskülarizasyon

Optimal tedavi stratejisinin belirlenmesi amacıyla, en erken zamanda yapılan risk sınıflaması (GRACE risk skorlaması) ile girişimsel tedavi yaklaşımından yarar görecektir yüksek riskli hastaların belirlenmesi önerilmektedir.

Girişimsel yaklaşım mı, konservatif yaklaşım mı?: FRISC-2, ICTUS ve RITA-3 çalışmalarının meta-analizinde, "rutin girişimsel strateji"nin konservatif tedaviye göre özellikle yüksek riskli hastalarda ölüm ve ölümcül olmayan ME riskini azalttığı gösterilmiştir.^[12] TIMACS çalışmasında, erken (<24 saat) girişimsel strateji, gecikmiş (>36 saat) stratejiye göre tüm çalışma grubu göz önüne alındığında ölüm, ME ve inmeyi içeren birincil sonlanımda anlamlı bir azalma sağlamazken, yüksek riskli hasta alt grubunda (GRACE skoru >140) anlamlı azalma sağlamıştır.^[13] Bu çalışmaya dayanarak, ilk kez bu kılavuzda GRACE skoru >140 olan hastalarda ilk 24 saatte girişimsel strateji sınıf I öneri olarak yerini almıştır. GRACE risk skoru <140 olup, yüksek risk ölçütlerinden en az bir tanesi olan hastalarda girişimsel değerlendirme geciktirilebilir, ama tercihen taburcu olmadan <72 saat içinde yapılması önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda, önceki kılavuzda olduğu gibi, iskeminin araştırılması ve eğer varsa KAG yapılması önerilmektedir.

Perkütan koroner girişim mi, baypas cerrahisi mi?: NSTY-AKS hastalarında PKG ve baypas (KABG) cerrahisini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Kılavuzda, çokdamar hastalarında iskemiden sorumlu (culprit) lezyona müdahale edilebileceği gibi, hastanın kliniğine, lezyonların yaygınlığına ve SYNTHAX skoruna göre çoklu damara PKG veya KABG ameliyatı da önerilmektedir. Yine bu kılavuzda

bu kararın, her kurum içerisinde oluşturulacak 'kalp takımı' tarafından belirlenecek protokoller ile verilmesi gerektiği önerilmektedir. Çokdamar hastalarında iskemiden sorumlu lezyona PKG sonrası KABG ameliyatı planlanacaksa 48-72 saat beklenmesi önerilmektedir. CRUSADE ve ACTION kayıt çalışmalarında erken (<48 saat) ve geç (>48 saat) KABG ameliyatı sonuçları benzer bulunmuştur.^[14] NSTY-AKS'de ilaç kaplı stentler ile yapılmış randomize çalışma halen yoktur; ancak, STY-ME'de güvenilirlikleri test edildiği için (HORIZONS AMI), bu stentlerin kullanım kararının koroner anatomisinin özellikleri ve kanama riski göz önüne alınarak verilmesi önerilmektedir (sınıf I-A).

NSTY-AKS olgularında girişimsel değerlendirme ve revaskülarizasyon önerileri:

- **Acil (< 2 saat) KAG:** Çok yüksek iskemi riski olanlarda (devam eden angina, kalp yetersizliği, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmi veya hemodinamik kararsızlık) önerilir (sınıf I-A).

- **Erken girişimsel strateji (<24 saat):** GRACE skoru >140 olanlarda veya en azından bir primer risk faktörü olanlarda önerilir (sınıf I-A) **(yeni öneri).**

- **Girişimsel strateji (<72 saat içinde):** En az bir yüksek risk ölçütü ve/veya tekrarlayan semptomları olanlarda önerilir (sınıf I-A) **(değiştirilmiş öneri).**

- **Düşük riskli hastalarda:** Girişimsel olmayan testler ile KAG öncesinde iskemi araştırması önerilir (sınıf I-A) **(2007: sınıf I-C).**

- **Revaskülarizasyon stratejisi (sorumlu lezyona yönelik PKG/çoklu damar PKG/baypas):** Hastanın klinik durumu ile birlikte damar hastalığının yaygınlığı ve lezyonların özellikleri (SYNTHAX skoru) göz önünde tutularak lokal "kalp takımı" protokolüne göre seçilir (sınıf I-A) **(yeni öneri).**

Uzun dönem tedavi: NSTY-AKS olgularında tekrarlayan iskemik olayların akut fazı takiben de yüksek oranda görülmesi nedeniyle, ikincil korunma büyük önem taşır. Yeni kılavuzda bu konudaki (antitrombotik-statın-ACE inhibitörü/anjyotensin reseptör blokleri) önerilerde 2007 kılavuzuna göre önemli değişiklikler olmamıştır.

Bu kılavuzda spesifik olarak eplorenon ile aldosteron blokajı (halen ME sonrası beta-bloker ve ACE inhibitörleri ile tedavi edilen, ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan diyabetik veya kalp yetersizliği olan ve böbrek fonksiyonları önemli derecede bozuk olmayan hastalarda) önerilmektedir (sınıf I-A) **(yeni öneri).**

Özel hasta grupları/özel durumlar

Bu başlık altında klinik pratikte öne çıkan bazı konulara vurgu yapılmıştır.

Diabetes mellitus: Diyabetik hastalar için 2011 kılavuzu bir takım değişiklikler getirmiştir. Koroner yoğun bakım ünitesinde yatan stabil hastalarda sıkı glisemik kontrolün prognozu iyileştirmediği, tersine hipoglisemiye bağlı olay sıklığını artırdığı gösterilmiştir (2007 kılavuzunda insülinin ağırlıkta olduğu “sıkı glisemik kontrol” önerilmektedir). 2007 kılavuzunda diyabetik tüm NSTY-AKS hastalarında önerilen PKG öncesi “upstream GPI” tedavi önerisi bu kılavuzda yer almamaktadır. TRITON TIMI-38 ve PLATO çalışmalarının altgrup analizinde yeni antitrombotik ilaçların (prasugrel/ticagrelor) özellikle diyabetik altgrupta belirgin yararı gösterilmiştir.

Diyabetik hastalarda öneriler:

- Akut dönemde yakın kan şekeri takibiyle kan şekeri hedefi 180-200 mgr/dl altında ve 90 mgr/dl üzerinde olmalıdır (sınıf I-B) (**yeni öneri**).
- Antitrombotik tedavi diyabet olmayan hastalarda olduğu gibi uygulanmalıdır (sınıf I-B) (**yeni öneri**).
- Erken girişimsel strateji ve ilaç salınımlı stent tekrar revaskülarizasyonu engellemek amacıyla önerilir (sınıf I-A).
- Sol ana koroner ve yaygın çokdamar hastalığında, PKG yerine KABG ameliyatı tercih edilmelidir (sınıf I-B).

Kronik böbrek hastalığı: Bu hasta grubu için yapılan öneriler, 2007 kılavuz önerileri ile büyük ölçüde benzerdir. Kılavuz NSTY-AKS’li tüm hastalarda hem prognozun hem de tedavinin planlanması açısından CrCl veya eGFR ile böbrek fonksiyonlarının saptanmasını önermektedir (sınıf I-C). NSTY-AKS ve kronik böbrek hastalarında antitrombotik ve antikoagülan tedavi önerileri benzerdir; yeni bazı ilaçlar ile ilgili ek öneriler yapılmıştır.

- Fondaparinux (FOH ile birlikte) CrCl 30-60 ml/dk olanlarda ilk tercihtir. CrCl düşük olan hastalarda (<20 ml/dk) kontrendikedir (**yeni öneri**).
- Prasugrel ve ticagrelor ile ilgili doz ayarlamasına gerek yoktur (**yeni öneri**).

Kanama ve transfüzyon: Kanama şiddeti ile ölüm riski ve diğer iskemik olaylar arasında güçlü bir ilişki vardır. Kanama NSTY-AKS’li hastalarda görülen

en önemli komplikasyondur. Kanamanın önlenmesi iskemik önlenmesi kadar önem taşır; daha güvenli ilaçların kullanılması, ilaçların doğru dozajda verilmesi, antitrombotik tedavi kullanım süresinin azaltılması, kanıtlanmış endikasyonlarda antitrombotik ve antiiskemik ajanların kombinasyonu, girişimsel strateji kullanılıyorsa radyal yolun tercihi ile komplikasyonlar azaltılabilir. Kapama cihazlarının kullanılması veya konvansiyonel antikoagülanların yerine bivaluridin kullanılması (ACUITY ve HORIZON çalışmaları) kanama riskini azaltmıştır. Spontan kanamaların %50’sinden fazlası gastrointestinal yoldan olmaktadır, akut dönemde proton pompa inhibitörlerinin kullanılması özellikle kanama riski yüksek hastalarda önemlidir (sınıf I-B; yeni öneri). Hafif kanamalarda antikoagülan/antitrombotik ilaçların kesilmesine gerek olmayabilir; önemli kanamalarda ise bu ilaçların kesilmesi/nötralizasyonu önerilir (spesifik hemostatik önlemler ile kontrol edilemez ise) ve kanama kontrolü sağlandıktan en az 24 saate kadar da tekrar başlanmaz (sınıf I-C).

Yeni kılavuzda NSTY-AKS olgularının tedavisinde öne çıkan yeni öneriler şöyle sıralanabilir: Klopidogrel seçenек olarak yeni antitrombotik ajanların (prasugrel ve ticagrelor) ilk planda tercih edilmesi gereken ilaçlar olması; etkin antitrombotik tedavi varlığında PKG öncesi “upstream GPI” kullanımının kısıtlanması; oral faktör Xa inhibitörü fondaparinuxun güvenilirlik-etkinlik profilinin daha iyi olması nedeniyle antikoagülan tedavide ilk tercih olması ve ilk 24 saat içinde “erken PKG”nin yüksek riskli olgularda (GRACE skoru >140) uygulanması.

Bu güçlü önerilerin bazıları ile ilgili çekinceler olabileceği kanaatindeyim: Prasugrel ve ticagrelor ile ilgili önerilerin tek bir majör çalışma sonuçlarına dayandırılması, bu ilaçlar ile ilgili deneyimlerin henüz çok sınırlı olması, belli oranda kanama risklerinin daha fazla olması, klinik etkinlik ile ilgili bazı çekincelerin olması (post-hoc analizde prasugrel’in NSTY-AKS olgularında mortalite artışına yol açtığı yönündeki veriler-FDA değerlendirmesi), farklı risk kategorileri veya tedavi seçeneklerindeki (konservatif veya girişimsel) etkinliğinin veya klopidogrelde de daha sonraki deneyimlerde görüldüğü gibi PKG öncesi optimal yükleme dozu ve zamanlaması gibi hususların henüz yeterince net olmaması (ACCOAST çalışması) gibi kısıtlamaların varlığı bu önerilerin rutin klinik kullanımında potansiyel sorunlardır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

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.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
3. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA; GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* 2010;96:1095-101.
4. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81-8.
5. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642-50.
6. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
7. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007;357:2001-15.
9. 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.
10. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2009;360:2176-90.
11. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
12. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435-45.
13. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2009; 360:2165-75.
14. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, et al. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients: results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419-27.