

CME Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (ESC) ısrarcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) Tedavisi için Görev Grubu

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Christian W. Hamm (Başkan) (Almanya)*, Jean-Pierre Bassand (Eşbaşkan)*, (Fransa), Stefan Agewall (Norveç), Jeroen Bax (Hollanda), Eric Boersma (Hollanda), Hector Bueno (İspanya), Pio Caso (İtalya), Dariusz Dudek (Polonya), Stephan Gielen (Almanya), Kurt Huber (Avusturya), Magnus Ohman (ABD), Mark C. Petrie (Birleşik Krallık), Frank Sonntag (Almanya), Miguel Sousa Uva (Portekiz), Robert F. Storey (Birleşik Krallık), William Wijns (Belçika), Doron Zahger (İsrail).

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi: Jeroen J. Bax (Başkan) (Hollanda), Angelo Auricchio (İsviçre), Helmut Baumgartner (Almanya), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (Birleşik Krallık), Robert Fagard (Belçika), Christian Funck-Brentano (Fransa), David Hasdai (İsrail), Arno Hoes (Hollanda), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Theresa McDonagh (Birleşik Krallık), Cyril Moulin (Fransa), Don Poldermans (Hollanda), Bogdan A. Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hrvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Adam Torbicki (Polonya), Alec Vahanian (Fransa), Stephan Windecker (İsviçre).

Kılavuzu gözden geçirenler: Stephan Windecker (CPG kılavuzunu İnceleme Koordinatörü) (İsviçre), Stephan Achenbach (Almanya), Lina Badimon (İspanya), Michel Bertrand (Fransa), Hans Erik Bøtker (Danimarka), Jean-Philippe Coilet (Fransa), Filippo Crea, (İtalya), Nicolas Danchin (Fransa), Erling Faik (Danimarka), John Goudevenos (Yunanistan), Dietrich Gulba (Almanya), Rainer Hambrecht (Almanya), Joerg Herrmann (ABD), Adnan Kastrati (Almanya), Keld Kjeldsen (Danimarka), Steen Dalby Kristensen (Danimarka), Patrizio Lancellotti (Belçika), Julinda Mehilli (Almanya), Béla Merkely (Macaristan), Gilles Montalescot (Fransa), Franz-Josef Neumann (Almanya), Ludwig Neyses (Birleşik Krallık), Joep Perk (İsveç), Marco Roffi (İsviçre), Francesco Romeo (İtalya), Mikhail Ruda (Rusya), Eva Swahn (İsveç), Marco Valgimigli (İtalya), Christiaan JM Vrints (Belçika), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti).

* İletişim adresi. Christian W. Hamm, Kerckhoff Heart and Thorax Center, Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim, Almanya Tel: +49 6032 996 2202, Faks: +49 6032 996 2298, E-posta c.hamm@kerckhoff-klinik.de. Jean-Pierre Bassand, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, Fransa. Tel: +33 381 668 539, Faks +33 381 668 582, E-posta jpbassan@univ-fcomte.fr

Bu kılavuzun geliştirilme sürecine katılan ESC kuruluşları

Demekler: Heart Failure Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.

Çalışma grupları: Kardiyovasküler Farmakoloji ve İlaç Tedavisi Çalışma Grubu; Tromboz Çalışma Grubu; Kardiyovasküler Cerrahi Çalışma Grubu; Akut Kardiyak Tedavi Çalışma Grubu; Ateroskleroz ve Vasküler Biyoloji Çalışma Grubu; Koroner Fizyopatoloji ve Mikrosirkülasyon Çalışma Grubu

Kurullar: Cardiovascular Imaging Cardiology Practice (Kardiyovasküler Görüntüleme) Council for Cardiology Practice.

Bu ESC Kılavuzlarının içeriği yalnızca kişisel ve eğitsel kullanım için yayımlanmıştır. Ticari amaçlı kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir şekilde yeniden basılamaz. Yazılı izin talebinde bulunmak için European Heart Journal Dergisi'nin yayımcısı Oxford University ve ESC adına bu izinleri vermeye yetkilendirilmiş üçüncü taraflara başvurunuz.

Feragatname. ESC Kılavuzları, yazıldıktan tarihte mevcut kanıtları dikkatle ele aldıktan sonra ESC'nin vardığı görüşleri ifade etmektedir.

Sağlık profesyonellerinin klinik kararlar verirken bu kanıtları tam olarak dikkate almaları teşvik edilir. Ancak kılavuzlar, bireysel hasta koşullarında, o hastayla, uygun ve gerekli olduğunda hastaların hamisi veya bakıcısıyla istişare sırasında uygun kararlar verirken sağlık profesyonellerinin bireysel sorumluluklarını gözardı etmemektedir. Ayrıca, reçete yazma sırasında ilaçlar ve cihazlara ilişkin kurullar ve düzenlemeleri doğrulamak da sağlık profesyonellerinin sorumluluğu altındadır.

© The European Society of Cardiology 2011. Her hakkı saklıdır. İzin almak için email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Yazarlar ve eleştirmenlerin beyanları için ESC internet sitesine www.escardio.org/guidelines bkz.

Anahtar sözcükler

Akut koroner sendrom • Anjiyoplasti • Aspirin • Bivalirüdin • Baypas cerrahisi • Göğüs ağrısı ünitesi • Klopidoğrel • Diyabet • Enoksaparin • European Society of Cardiology • Fondaparinux • Kılavuzlar • Heparin • ST- segment yükselmez miyokart enfarktüsü • Prasugrel • Stent • Tikagrelor • Troponin • Kararsız anjina

İçindekiler

Kısaltmalar ve akronimler.....	74
1. Önsöz	76
2. Giriş	77
2.1. Epidemiyoloji ve doğal seyir	78
2.2. Fizyopatoloji	78
3. Tanı	78
3.1. Klinik tablo	78
3.2. Tanısal araçlar	79
3.2.1. Fizik muayene	79
3.2.2. Elektrokardiyogram	79
3.2.3. Biyolojik belirteçler	79
3.2.4. Görüntüleme	80
3.3. Ayırıcı tanılar	81
4. Prognozun değerlendirilmesi	82
4.1. Klinik risk değerlendirmesi	82
4.2. Elektrokardiyogram göstergeleri	82
4.3. Biyolojik belirteçler	82
4.4. Risk skorları	83
4.5. Uzun dönemde risk	86
5. Tedavi	86
5.1. Antiiskemik ilaçlar	86
5.2. Antitrombositler ilaçlar	87
5.2.1. Aspirin	87
5.2.2. P2Y ₁₂ reseptör inhibitörleri	88
5.2.2.1. Klopidoğrel	88
5.2.2.2. Prasugrel	90
5.2.2.3. Tikagrelor	90
5.2.2.4. Cerrahi için P2Y ₁₂ inhibitörlerin kesilmesi	91
5.2.2.5. İkili antitrombositler tedavinin (IATT) kesilmesi	93
5.2.3. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri	93
5.3. Pıhtıönlere ilaçlar	95
5.3.1. Dolaylı yoldan pıhtılaşma süreçlerini engelleyenler	95
5.3.1.1. Fondaparinux	95
5.3.1.2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler	97
5.3.1.3. Fraksiyonlanmamış heparin (UFH)	98
5.3.2. Direkt trombin inhibitörleri (bivalirüdin)	99
5.3.3. Klinik araştırma altındaki pıhtıönlere ilaçlar	99
5.3.4. Pıhtıönlere ve antitrombositler tedavilerin kombinasyonu	100
5.4. Koroner revaskülarizasyon	101
5.4.1. İnvaziv ve konservatif yaklaşımın karşılaştırması	101
5.4.2. Anjiyografi ve girişimin zamanlaması	101
5.4.3. Perkütan koroner girişime karşın koroner atardamar baypas cerrahisi	102
5.4.4. Koroner atardamar baypas cerrahisi	102
5.4.5. Perkütan koroner girişim tekniği	102

5.5. Özel popülasyonlar ve klinik durumlar	104
5.5.1. Yaşlılar	104
5.5.2. Cinsiyet faktörü	104
5.5.3. Diabetes mellitus	105
5.5.4. Kronik böbrek hastalığı	107
5.5.5. Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ve kalp yetersizliği	108
5.5.6. Çok düşük ve çok yüksek kilolu hastalar	109
5.5.7. Tıkaçıcı tipte olmayan koroner atardamar hastalığı	109
5.5.8. Anemi	109
5.5.9. Kanama ve transfüzyon	110
5.5.10. Trombositopeni	112
5.6. Uzun süreli tedavi	112
6. Performans ölçümleri	114
7. Tedavi stratejisi	115
8. Teşekkür	118
9. Kaynaklar	118

Kısaltmalar ve Akronimler

ABOARD	Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention (Acil veya Geç Dönem Girişime Randomize Edilmiş Akut koroner Sendromlarda Troponinin Yükselmesini Durdurmak için Anjiyoplasti)
ACC	American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Derneği)
ACT	etkinleşmiş tromboplastin zamanı
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (Akut Kateterizasyon ve Acil Girişim Önceliklerini Belirleme Stratejisi)
ADE	anjyotensini dönüştürücü enzim
AF	atriyal fibrilasyon
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)
AKS	akut koroner sendrom
APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events (Akut İskemi Olaylarından Korunmada Apiksaban)
aPPT	Etkinleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı
ARB	Anjiyotensin reseptör blokleri
ARC	Academic Research Consortium (Akademik Araştırma Konsorsiyumu)
ATLAS	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome (Akut koroner sendrom hastalarında kardiyovasküler olayları azaltmak için Tiyenopiridinle veya yalnız başına Aspirine ek olarak anti-Xa tedavisi)
BARI-2D	Baypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (Tip 2 Diyabette Baypas Anjiyoplasti Revaskülarizasyon Araştırması)
BNP	beyin natriüretik peptidi
BT	bilgisayarlı tomografi
CK	kreatinin kinaz

CK-MB	kreatinin kinaz miyokart bandı	ME	miyokart enfarktüsü
COMMIT	Miyokart enfarktüsü çalışmasında klopidogrel ve metoprolol	MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (ST –yükselmez akut koroner sendromlarda Ranolazinele daha az iskemiyile metabolik etkinlik)
COX	siklooksijenaz	MINAP	Myocardial Infarction National Audit Project (Miyokart Enfarktüsü Ulusal İzlem Projesi)
CPG	Committee for Practice Guidelines (Uygulama Kılavuzları Komitesi)	MRG	manyetik rezonans görüntüleme
CrCl	kreatinin klirensi	NSTE-AKS	ST yükselmez akut koroner sendromlar
CRP	C-reaktif protein	NSTEMI	ST yükselmez miyokart enfarktüsü
CRUSADE	Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması ACC/AHA Kılavuzlarının erken dönemde uygulanmasının olumsuz sonuçlarını baskılayabilir mi?	NT-proBNP	N-uçlu beyin natriüretik peptid önhormonu
CURE	Kararsız Anjinada Yineleyen Olayları Önlemek için Klopidogrel	OASIS	Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes (İskemik Sendromlara İlişkin Stratejileri Değerlendirme Organizasyonu)
CURRENT	Yineleyen Olayları Azaltmak için Klopidogrelin Optimal Yükleme Dozunda Kullanılması	OPTIMA	Optimal Timing PCI in Unstable angina (Kararsız Anjinada Optimal PKG Zamanlaması)
ÇMS	çiplak metal stent	OR	görel oran
DAVIT	Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial (Miyokart enfarktüsü çalışmasında Verapamil -Danimarka Çalışma grubu)	PENTUA	Pentasaccharide in Unstable Angina (Kararsız Anjinada Pentasakkarit)
DIGAMI	Akut Miyokart Enfarktüsünde Diyabet İnsülin Glikoz İnfüzyonu	PKG	perkütan koroner girişim
DMAH	düşük molekül ağırlıklı heparin	PLATO	Trombosit inhibisyonu ve hasta sonuçları
DTI	direkt trombin inhibitörü	PURSUIT	Kararsız Anjinada Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa: Integrilin Tedaviyle Reseptör Baskılama
EARLY-ACS	ST- segment yükselmez akut koroner sendromda erken dönemde glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonu tahmini glomerüler filtrasyon hızı	RE-DEEM	Randomized Dabigatran Etexilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel (Akut Koroner Sendrom Hastalarında (AKS) Randomize Dabigatran Eteksilat Doz Bulma Çalışması Kriter Alınan Olay Sonrası Aynı Zamanda Aspirin ve Klopidogrel Alanlarda Kardiyovasküler Komplikasyonlar İçin Ek Risk Faktörleri)
eGFR	elektrokardiyogram	REPLACE-2	PKG'nin Randomize Değerlendirmesi: Angiomax'ı Klinik Olaylardaki azalmayla ilişkilendirme
EKG	Early or Late Intervention in unStable Angina (Kararsız anjinada erken veya geç girişim)	RIKS-HIA	İsveç'te Kalp Yoğun Bakım Ünitesine Kabulere ait bilgiler ve bilinenlerin kaydı
ELISA	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)	RITA	Kararsız Koroner atardamar hastalığını araştırma grubu
ESC	etkinleşmiş faktör X	RKÇ	randomize kontrollü çalışma
Faktör Xa	fraksiyonel akış rezervi	S-P450	sitokrom P450
FAR	Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (Koroner atardamar hastalığında kararsız durum sırasında fragmin)	SaV	sağ ventrikül
FRISC	güven aralığı	STE-AKS	ST yükselmeli akut koroner sendrom
GA	glikoprotein IIb/IIIa	STEMI	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
GP IIb/IIIa	görel risk	SV	Sol ventrikül
GR	görel risk azalması	SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
GRA	Global Registry of Acute Coronary Events (Akut Koroner Olayların Global Kayıtları)	SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of ExoXparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial (Yeni Enoksaparin, Revaskularizasyon ve Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri Stratejisiyle Üstün Kazanımlar)
GRACE	Heparinle indüklenmiş trombositopeni	SYNTAX	SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (Perkütan koroner girişimle Taxus ve kalp cerrahisi arasındaki sinerji)
HIT	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (Miyokart enfarktüsünde revaskularizasyon ve stent sonuçlarının uyumlandırılması)	SYOAE	steroid yapısında olmayan antienflamatuvar ilaçlar
HORIZONS	risk oranı	TACTIC	Anjinayı Aggrastat ile tedavi edin, İnvaziv veya Konservatif Stratejiyle tedavinin maliyetini belirleyin
HR	Kararsız koroner sendromlarda invaziv- konservatif tedavi karşılaştırması	TARGET	Tirofiban ve ReoPro benzer etkinlik sonuçları sağlıyor mu?
ICTUS	uluslararası normalleştirilmiş oran	TGHS	tedavisi gereken hasta sayısı
INR	Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (Akut Koroner Sendrom Tedavisinde Integrilin ve Enoksaparinin Randomize Yöntemle Değerlendirilmesi)	TIMACS	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (Akut koroner sendrom hastalarında girişimin zamanlaması)
INTERACT	Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off (Antitrombotik Rejimle Birlikte Koroner Atardamar Stentlemesi ve Erteleme)	TIMI	Miyokart enfarktüsünde tromboliz
ISAR-COOL	Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off (Koroner atardamar stentlemesi ve antitrombotik rejim –koroner tedavisinde erken dönemde hızlı tedavi)	TRITON	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (Prasugrel ile Trombosit İnhibisyonunu Optimal Düzeye Çıkararak Tedavi Sonuçlarında Elde Edilen İyileşmenin Değerlendirmesi –Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz Çalışması)
ISAR-REACT	intravenöz	UFH	fraksiyonlanmamış heparin
i.v.	ikili oral antitrombositler tedavi	VKA	K vitamini antagonisti
İOTT	ilaç salan stent	VTE	venöz tromboemboli
İSS	koroner baypas grefti	ydCRP	Yüksek duyarlılık C reaktif protein
KABG	koroner arter hastalığı		
KAH	kronik böbrek hastalığı		
KBH	kalbin manyetik rezonans görüntülemesi		
KMRG	düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol		
LDL-K	miyokart bandı		
MB	Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu		
MDRD			

Tablo 1. Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel fikir birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/fikirlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabileğine ilişkin kanıtlar ve/veya genel fikir birliği	Önerilmez

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

A Düzeyi Kanıtlar	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya metaanalizden elde edilen veriler
B Düzeyi Kanıtlar	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
C Düzeyi Kanıtlar	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar

I. Önsöz

Kılavuzlar, doktorlar için belli bir konuda yazma süreci sırasında mevcut kanıtların hepsini özetlemekte ve değerlendirmektedir. Burada amaç sonuca etkisini ve özel tanısıal veya tedavi araçlarının risk-yararlılık oranını da göz önüne alarak belli bir rahatsızlığı olan bireysel hasta için en iyi tedavi stratejilerinin seçiminde doktorlara yardımcı olmaktır. Kılavuzlar hiçbir zaman ders kitaplarının yerini tutmaz, yalnızca onların tamamlayıcıları olup ESC Ana Öğretim Programının konularını kapsamaktadır. Kılavuzlar ve önerilerin doktorlara pratikte aldıkları kararlara yardımcı olmaları gerekir. Ancak bireysel hastayı ilgilendiren son kararlar sorumlu doktor(lar) tarafından alınmalıdır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC), başka dernekler ve kuruluşlar tarafından çok sayıda Kılavuz yayınlanmıştır. Klinik uygulamaya etkisi nedeniyle tüm kararların kullanıcı tarafından anlaşılır olması için kılavuzların geliştirilmesine ilişkin kalite kriterleri belirlenmiştir. ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>) ESC Kılavuzlarını oluşturma ve yayınlamaya ilişkin öneriler bulu-

na bilir. ESC Kılavuzları belli bir konuda ESC'nin resmi görüşünü temsil etmekte olup düzenli olarak güncellenmektedir.

Bu Görev Grubunun üyeleri ESC tarafından seçilmekte olup bu patolojili hastaların tıbbi tedavisiyle ilgili profesyonel kişileri temsil etmektedir. Bu alanda seçili uzmanlar ESC Pratik Kılavuzlar Komitesi Kılavuzları (CPG) politikasına göre belli bir rahatsızlığın tanı, tedavi ve/veya profilaksisine ait yayınlanmış kanıtları kapsamlı olarak gözden geçirmektedir. Risk-yarar oranı da dahil olmak üzere tanı ve tedaviye ilişkin işlemlerin eleştirel bir değerlendirmesi yapılmıştır. Veri bulunduğu daha geniş çaplı toplumların beklenen sağlık sonuç tahminleri de araştırmaya dahil edilmiştir. Belli tedavi seçeneklerinin kanıt düzeyi ve önerilerin sağlamlığı değerlendirilmiş, Tablo 1 ve 2'de özetlenen önceden belirlenmiş ölçeklere göre değerlendirilmiş ve derecelendirilmiştir.

Yazım ve gözden geçirme panellerindeki uzmanlar gerçek veya potansiyel çıkar çatışmaları olarak algılanabilecek tüm ilişkiler için çıkar beyan formları doldurmuştur. Bu formlar tek bir dosyada derlenmiş olup ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines>) bulunabilir. Yazım süreci sırasında çıkar beyanlarında oluşan değişiklikler ESC'ye bildirilip veriler güncelleştirilmelidir. Görev Grubu, sağlık sektöründen herhangi bir katılım olmaksızın tüm parasal desteğini ESC'den temin etmiştir.

ESC CPG, Görev Grupları, uzman grupları veya uzlaşi panelleri tarafından oluşturulan yeni Kılavuzların hazırlık aşamalarını denetlemekte ve koordine etmektedir. Bu komite bu Kılavuzların onaylanma sürecinden de sorumludur. ESC Kılavuzları CPG ve kurum dışı uzmanlar tarafından yaygın biçimde gözden geçirilmektedir. Uygun revizyonlardan sonra Görev Grubuna katılan uzmanların hepsi tarafından onaylanmaktadır. Nihai belge EHJ'de (*European Heart Journal [Avrupa Kalp Dergisi]*) yayınlanmak üzere CPG tarafından onaylanmaktadır.

Kılavuzları geliştirme görevi yalnızca en güncel araştırmayla bütünleşmeyi değil aynı zamanda önerilere ilişkin eğitsel araçların "ya-

ratılmasını” ve programların uygulanmasını da kapsamaktadır. Kılavuzları uygulamaya koymak için kısaltılmış özlü cep kılavuzları, özet cetveller, temel mesajlar içeren kitapçıklar ve dijital uygulamalar için elektronik versiyonlar (“akıllı” telefonlar vs) oluşturulmaktadır. Bu versiyonlar kısaltılmış metinler şeklinde olduğundan, her zaman ESC sanal ağından serbestçe, ücretsiz ulaşılabilen tam metne bakılmalıdır. Ulusal ESC Derneklerinin ESC Kılavuzlarını destekleme, tercüme ettirmeleri ve uygulamaya koymaları teşvik edilir. Hastalık sonucunun klinik önerilerin tam olarak uygulanmasından olumlu olarak etkilenebileceği gösterilmiş olduğundan uygulama programlarına gerek vardır.

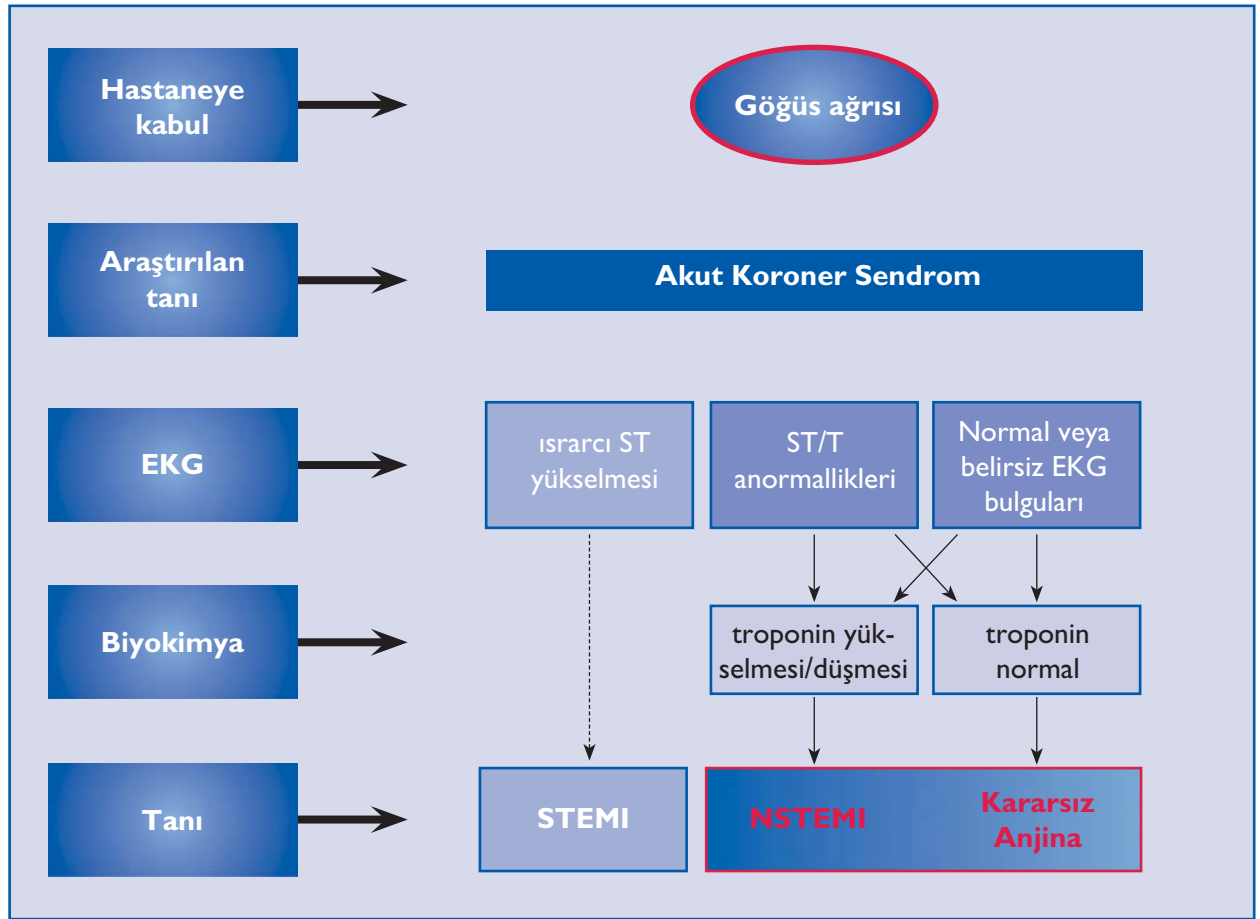
Gerçek yaşam uygulamalarının kılavuzlarda önerilenlerle uyum içinde olduğunun doğrulanmasına gerek vardır. Böylece klinik araştırma, kılavuzların yazılması ve klinik pratiğe uygulanması arasındaki döngü tamamlanmış olur.

Ancak kılavuzlar sağlık profesyonellerinin bireysel hasta koşulları içinde hastaya, uygun ve gerekli olduğunda bakıcısı veya vasisine danışarak uygun kararlar verme sorumluluğunu geçersiz kılmamaktadır. Ayrıca sağlık mensupları reçete yazımı sırasında ilaçlar ve cihazlar için geçerli kurallar ve yönergelere uyma sorumluluğunu taşırlar.

2. Giriş

Halen kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup 2020 yılında da durumun değişmemesi beklenmektedir.¹ Bu hastalıklar arasında koroner atardamar hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir. KAH'ın klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı anjina pektoris, kararsız anjina, miyokart enfarktüsü (ME), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Göğüs ağrısı olan hastalar Avrupa'da tıbbi nedenlerle acilen hastaneye yatırılanların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Çok yaygın biçimde görülen kuşkulu göğüs ağrısı içinden AKS hastalarının ayrımı özellikle belirgin semptomları veya elektrokardiyografik belirtileri olmayanlarda tanısal açıdan zorluklar yaratır. Modern tedaviye rağmen ölüm, miyokart enfarktüsü, AKS hastalarının yeniden hastaneye kabul oranları yine de yüksek düzeydedir.

Akut koroner sendromlar farklı klinik belirtileriyle çok yaygın görülen ortak bir fizyopatolojik temeli paylaşırlar. Patoloji, görüntülemeler ve biyolojik gözlemler farklı derecelerde örtüşen tromboz ve distal embolizasyonla birlikte ateroskleroz plağının yırtılması ve aşınmasının miyokardın yetersiz kanlanmasına neden olduğunu göstermiştir. İşte bu fizyopatolojik mekanizmalar AKS'deki klinik



Şekil 1 AKS spektrumu. EKG = elektrokardiyogram; NSTEMI = ST yükselmez miyokart enfarktüsü; STEMI = ST-yükselmeli miyokart enfarktüsü.

durumlardan çoğunun temelini oluşturmaktadır. Bu durum aterosklerotik hastalığın yaşamı tehdit edici formunu oluşturabilmesi nedeniyle, klinisyenin bireysel hastaya göre düzenlenmiş farmakolojik tedavi ve koroner revaskülarizasyon stratejilerine ilişkin zamanında karar vermesine olanak tanımak amacıyla risk sınıflandırma ölçütleri geliştirilmiştir. Zincirleme tanı ve tedavi süreçlerini başlatan öncü belirti göğüs ağrısı olmasına rağmen hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) dayanmaktadır. İki hasta kategorisine rastlanabilir:

1. Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk) ST-segment yükselmesi olan hastalar. Bu duruma ST-yükselmeli AKS (STE-AKS) denmekte ve genellikle akut total koroner oklüzyonu yansıtmaktadır. Bu hastaların çoğunda eninde sonunda ST-yükseltile MI (STEMI) gelişecektir. Tedavide amaç birincil anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve süregelen bir reperfüzyon sağlamaktır.

2. Akut göğüs ağrılı, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayan hastalar. Bu hastalar daha çok ısrarcı veya geçici ST-segment çökmesi veya negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıtıcı normalleşmiş T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar. Bu hastalarda ilk strateji iskemi ve semptomları hafifletmek, bir seri EKG ile hastayı takip etmek, miyokart nekrozu belirteçlerinin ölçümünü tekrarlamaktan ibarettir. Başlangıçta troponinlerin ölçümüne dayanan NSTE-AKS tanısı, ST-yükselmez ME (NSTEMI) veya kararsız anjinada olduğu gibi daha fazla irdelenecektir (Şekil 1). Bazı hastalarda eninde sonunda semptomların nedeni olarak koroner kalp hastalığı ekarte edilecektir.

STEMI hastalarının tedavisi ESC'nin STE-AKS kılavuzlarında ele alınmıştır.² Bu kılavuz ilk kez 2000'de yayınlanmış, daha sonra 2002 ve 2007'de güncelleştirilmiştir.³ Mayıs 2011'den önce hakemli dergilerde tam metin olarak yayınlanmış makalelerdeki bilimsel kanıtların hepsini içermektedir.

Bu kılavuzdaki A sınıfı kanıtlar birincil olarak randomize, çift-kör yeterli örneklem büyüklüğünde, ek olarak modern tedavileri kullanan ölüm ve MI gibi gözlemciye bağlı önyargılardan etkilenmeyen son noktalara dayanmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtların son derece değerli olduğu düşünülmüştür. Randomize ancak çift-kör olmayan çalışmalarla daha az güçlü sonuçları olan çalışmalardan (örn: tedaviye yanıt vermeyen refrakter iskemi veya revaskülarizasyon gerekliliği) elde edilen kanıtların ise daha düşük değer taşıdığı düşünülmüştür. Elde daha küçük çaplı çalışmalar mevcutsa metaanalizlerden yararlanılmıştır. Ancak en büyük çaplı çalışmalar bile gerçek yaşamda görülenleri her yönüyle kapsamamaktadır. Bu nedenle yeterince güçlü kanıtları olmayan bağımsız çalışmalar için daha büyük çaplı çalışmaların altgrup analizlerinde belirtilen bazı öneriler de alınmıştır.

2.1 Epidemiyoloji ve doğal seyir

Hastane kayıtlarından elde edilen veriler NSTE-AKS'nin STE-AKS'den daha sık görüldüğünü göstermektedir⁴. Yıllık görülme sıklığı 1000 kişide yaklaşık 3 kişi olmasına rağmen ülkeden ülkeye değişmektedir. NSTE-AKS'si olanlara göre STEMI hastalarında hastanede ölüm oranları daha yüksek (sırasıyla % 3-5 ve 7) olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar her iki hastalıkta da birbirlerine çok

benzemektedir (sırasıyla % 12 ve 13).^{4,6,7} Uzun süreli izlem sonuçları STE-AKS ile karşılaştırıldığında NSTE-AKS hastalarında ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dördüncü yıllarda ölüm oranlarındaki farklılık 2 kata ulaşmıştır.⁸ Orta ve uzun dönemde bu gelişme farklı hasta profillerine bağlı olabilir. Gerçekten NSTE-AKS hastaları daha yaşlı, daha fazla komorbiditeli (özellikle diyabet ve böbrek yetmezliği) olma eğilimindedir.

Epidemiyolojik gözlemlerden çıkartılacak derslere göre NSTE-AKS tedavi stratejilerinin yalnızca akut döneme değil aynı yoğunlukta uzun süreli tedaviyi de ele alması gerekmektedir. NSTE-AKS'nin epidemiyoloji ve doğal seyrine ilişkin ilave veriler önceki kılavuzlarda³ ve ESC Kardiyovasküler Tıp Kitabında (ESC Textbook of Cardiovascular Medicine) sunulmuştur.⁹

2.2 Fizyopatoloji

AKS, aterosklerozun yaşamı tehdit edici belirtisini temsil eder. Genellikle yırtılmış veya aşınmış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek, vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır, kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. Karmaşık plak parçalanması sürecinde enflamasyonun önemli bir fizyopatolojik öge olduğu ortaya konmuştur. Nadiren, AKS ateroskleroz dışı bir nedene (örn: arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi) bağlı olabilir. Mevcut tedavi stratejilerinin doğru biçimde kullanılması için kırılabilir plak, koroner tromboz, kırılabilir hasta, endotel işlev bozukluğu, hızlı seyirli ateroskleroz, ikincil NSTE-AKS mekanizmaları ve miyokart hasarı gibi kilit fizyopatolojik kavramların anlaşılması gerekir. AKS'nin habercisi olan lezyonlar genellikle anjiyografik değerlendirmede ince başlıklı fibro-aterom, geniş bir plak, kısa bir lümen veya bu karakteristik özelliklerin kombinasyonu şeklinde hafif belirtilerdir¹⁰. Bu belirtiler daha ayrıntılı olarak önceki kılavuzlarda³ ve ESC Kardiyovasküler Tıp kitabında (ESC Textbook of Cardiovascular Medicine) anlatılmıştır⁹.

3. Tanı

AKS'nin önde gelen semptomu tipik olarak göğüs ağrısıdır. NSTE-AKS'de pratik tanı yöntemi EKG'ye dayanarak (EKG'de ısrarcı ST yükselmesinin olmaması) diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Biyolojik belirteçler (troponinler) NSTEMI ve kararsız anjinayı birbirlerinden daha iyi ayırt eder. Ayırıcı tanıları dışlamak veya değerlendirmeye dahil etmek için görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Tanı, bulgular ve risk sınıflandırması birbirleriyle yakından ilişkilidir (bkz Bölüm 4).

3.1 Klinik tablo

NSTE-AKS'nin klinik tablosu çok çeşitli semptomları içermektedir. Klasik olarak birkaç klinik belirti ayırt edilmiştir:

- İstirahatte uzun süreli göğüs ağrısı (>20 dk);
- Yeni başlangıçlı anjina (CCS [Kanada Kardiyovasküler Derneği¹¹] sınıf II veya III);
- Daha önce kararlı durumda olan anjinanın yakın zamanda kararlı hale gelmesi ve en azından CCS sınıf III anjina (şiddeti giderek artan anjina) şiddetine ulaşması veya
- Miyokart enfarktüsü sonrası anjina.

Hastaların % 80'inde uzun süreli ağrı, geri kalan % 20'sinde ise yeni ortaya çıkmış veya hızlı seyirli anjina gözlemlenir.¹²

NSTE-AKS'nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı gelip genellikle birkaç dakika süren veya kalıcı ağrı veya baskı hissidir ('anjina'). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmektedir.¹³ Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (> 75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir.^{13,14} Göğüs ağrısının olmaması hastalığın yeterince tanınmaması ve tedavi edilmemesine yol açar.¹⁵ EKG özellikle normal veya normale yakın olduğunda tanı ve tedavi açısından zorlukla karşılaşılır. Aksine ventrikül içi ileti kusurları veya sol ventrikül hipertrofisi gibi altta yatan patolojiler nedeniyle kontrol EKG'si anormal olduğunda tanı kolaylaşır.¹⁶

Bazı semptomatik özellikler KAH tanısını destekleyebilir ve hastanın tedavisini yönlendirebilir. Fiziksel aktiviteyle semptomlar alevlenir, istirahat veya nitrat verildikten sonra geçerse iskemik tanısı desteklenmiş olur. NSTE-AKS'yi alevlendirebilen veya ağırlaştırabilen anemi, enfeksiyon, enflamasyon, ateş, metabolik veya hormonal (özellikle tiroit) bozukluklar gibi klinik durumları tanımlamak önem taşımaktadır.

Semptomatik bir hastayla karşılaşıldığında birkaç klinik bulgu KAH ve dolayısıyla NSTE-AKS olasılığını artırmaktadır. Yaş, erkek cinsiyet, pozitif aile öyküsü, periferik veya karotis atardamarları gibi koroner dışı bölgelerde bilinen bir ateroskleroz varlığı bu faktörler arasında sayılır. Özellikle diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin varlığı ve öncel KAH belirtileri [örn: geçirilmiş MI, perkütan girişimler (PKG) veya koroner baypas greft (KABG) cerrahisi]] de NSTE-AKS olasılığını yükseltmektedir.

3.2 Tanısal araçlar

3.2.1 Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık doktoru tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiyeye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örn. akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalpdışı nedenleri örn: pnömotoraks, pnömoni, plevra efüzyonu dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTE-AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir.

3.2.2 Elektrokardiogram

NSTE-AKS'den kuşku edilen hastalarda ilk tanısal araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır.¹⁷ NSTE-AKS'nin

karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir.^{6,18} İsrarcı ST-yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren STEMI'yi düşündürür.² İlk çekilen EKG normale veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi veya miyokart enfarktüsü öyküsü olanlarda mümkünse önceki EKG'lerle karşılaştırma önemlidir. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3., 6.-9. ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Hasta taburcu olmadan önce de EKG çekilmesi önerilir.

Tamamen normal bir EKG'nin NSTE-AKS olasılığını ekarte etmediği bilinmelidir. Özellikle sirkumfleks atardamarın beslediği alandaki iskemiyeye izole sağ ventrikül iskemisi sıklıkla rutin 12 derivasyonlu EKG'de gözden kaçmakla birlikte sırasıyla V₇-V₉, V_{3R} ve V_{4R} derivasyonlarında saptanabilmektedir. İskemik ataklar sırasında ara sıra geçici dal blok atakları oluşmaktadır.

İstirahatte çekilen standart EKG koroner tromboz ve miyokart iskemisinin dinamik doğasını yeterince yansıtmamaktadır. Kararsız anjinada iskemik ataklarının hemen hemen üçte ikisi klinik belirti vermediğinden klasik EKG ile saptanmaları mümkün değildir. O halde bilgisayar yardımıyla sürekli 12 derivasyonlu ST-segment monitörizasyonu değerli bir tanısal araç olmaktadır.

3.2.3 Biyolojik belirteçler

Kardiyak troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız anjinanın ayırımına olanak sağlamaktadır. Troponin kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CK-MB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Kardiyak troponin düzeylerinin yükselmesi miyokart hücre hasarını göstermektedir. Yırtılmış veya aşınmış bir plaktan kopan trombositlerden zengin trombüslerin distalde emboliler oluşturması sonucu NSTE-AKS gelişebilmektedir. O halde troponin aktif trombüs oluşumunu gösteren bir belirteç olabilir.¹⁹ Miyokart iskemisi ortamında (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri veya yeni oluşmuş kalp duvarı hareket anormallikleri) troponin düzeyindeki artış miyokart enfarktüsünün göstergesidir.¹⁸

Miyokart enfarktüsü hastalarında ilk kez bulgular ortaya çıktıktan sonraki yaklaşık 4 saat içinde troponinler yükselir. Kontraktıl bileşenlerde proteoliz nedeniyle troponinler 2 hafta kadar yüksek düzeyde kalabilir. NSTE-AKS'de küçük çaplı troponin yükselmeleri genellikle 48-72 saat içinde kaybolmaktadır. Troponin T ile troponin I arasında önemli bir farklılık yoktur. Çalışma sonuçlarındaki farklılıklar değişik çalışmaya katılma kriterleri, örneklem kalıplarındaki değişkenlikler, farklı tanısal sınır değerleri olan analizlerin kullanılmasıyla açıklanmaktadır.

Klinik ortamda tanıyı dışlama (negatif öngördürücü değer) veya doğru tanı koydurma yetisi yüksek bir test çok büyük önem taşımaktadır. Miyokart enfarktüsü için kardiyak troponinin tanı koydurucu sınır değeri, üst referans sınırdaki kesinsizlik (değişkenlik katsayısı) oranı ≤ % 10 olan bir analiz yöntemiyle ölçüldüğünde normal referans popülasyonunda 99. yüzdilik dilimi aşan (üst referans sınır) değerlerdir.¹⁸ Birkaç çalışmada bu sınır değerinin faydası kanıtlanmıştır.^{20,21} Eski kuşak troponin T ve I analizlerinin birçoğu kesinlik kriterlerini yerine getirememektedir.

Tablo 3 Akut koroner sendromlar dışında yüksek troponin düzeylerinin olası nedenleri (koyu renkte dizilenler önemli ayırıcı tanılardır).

• Kronik veya akut böbrek işlev bozukluğu
• Ağır konjestif kalp yetersizliği -akut ve kronik
• Hipertansiyon krizleri
• Taşı – veya bradiaritmiler
• Akciğer embolisi , ağır pulmoner hipertansiyon
• Yangılı hastalıklar örn: miyokardit
• İnme veya subaraknoit kanama olmak üzere akut sinir sistemi hastalıkları
• Aort diseksiyonu, aort kapağı hastalığı veya hipertrofik kardiyomyopati
• Kalp kontüzyonu, ablasyonu, pacing, kardiyoversiyon veya endomiyokardiyal biyopsi
• Hipotiroidi
• Apikal balonlaşma sendromu (Tako-Tsubo kardiyomyopatisi)
• İnfiltratif hastalıklar örn. amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz, skleroderma
• İlaç toksisitesi, örn: adriyaminis, 5-flourourasil, herseptin, yılan zehirleri
• Vücut yüzeyinin % 30'dan fazlasını etkileyen yanıklar
• Rabdomiyoliz
• Kritik hastalar, özellikle solunum yetmezliği veya sepsisi olanlar

Yakın zamanda kullanıma sunulmuş yüksek veya çok yüksek duyarlılık analizlerin alt ölçüm sınırları 10-100 kat daha aşağı çekilmiş olup analiz kesinliği gerekliliklerini karşılamaktadırlar. Bu nedenle şimdilerde göğüs ağrısı olan kişilerde miyokart enfarktüsü tanısı daha sık ve daha erken dönemde konabilmektedir.^{20,21} Prospektif çalışmalar bu yeni analizlerin özellikle ağrının ortaya çıkışından sonraki erken dönemdeki üstünlüğünü göstermiştir.^{20,21} Hasta kabulde tek bir testin miyokart enfarktüsü için negatif öngördürücü değeri % 95'den yüksek olup en azından önceki analizlerde bir dizi ölçümle ancak sağlanan yüksek bir orandır. Sadece çok erken dönemdeki hasta gözden kaçabilmektedir. Hasta başvurusundan sonraki 3 saat içinde yapılan ikinci bir testle miyokart enfarktüsü için testin duyarlılığı % 100'e ulaşmaktadır.^{22,23}

Analizlerin duyarlılık derecesinde iyileşme sayesinde artık kararlı anjinal birçok hastada^{24,25} ve sağlıklı bireylerde düşük troponin düzeyleri de saptanabilmektedir.²⁶ Bu troponin salımının altta yatan mekanizmaları henüz yeterince açıklanamamış olmakla birlikte ölçümlenebilen her troponin düzeyi olumsuz bir sonlanımla ilişkilidir.²⁴ Miyokart enfarktüsü için özgüllüğünü muhafaza amacıyla halen kronik ve akut troponin yükselmesi arasında ayırım yapılabilmeye giderek daha fazla gereksinme duyulmaktadır. Akut ve kronik miyokart hasarının ayırımı için başlangıç değere göre oluşan değişikliğin boyutu daha fazla önem kazanmaktadır. Başlangıca göre düzeylerde oluşan değişikliğin önemi halen tartışma konusudur. Özellikle sınır-

da düzeylerde değişiklik, doğal biyolojik değişkenlikten daha yüksek değerde olmalı ve her bir ölçüm için bu değer tanımlanmalıdır.²⁷

Ayırıcı tanılarda göğüs ağrısıyla kendini gösteren disekan aort anevrizması veya akciğer embolisi gibi başka yaşamı tehdit edici hastalıklar da troponin düzeylerinin yükselmesine neden olabildiklerinden her zaman ayırıcı tanılar arasında göz önüne alınmalıdır. Koroner atardamarlarla ilişkili olmayan miyokart hasarında da kardiyak troponinler yükselmektedir (Tablo 3). Bu tespit bu belirtecin duyarlılık derecesini yansıttığı gibi elde edilen değer 'yanlış pozitif' olarak tanımlanmamalıdır. İskelet kası miyopatileri ve kronik böbrek hastalığında 'yanlış pozitif' sonuçlar alındığı kanıtlanmıştır. Serum kreatinin düzeyi >2,5 mg/dL (221 µmol/L) ise kanıtlanmış AKS yokluğunda, olumsuz bir prognozla ilişkili olarak sıklıkla troponin düzeylerinin de yükseldiği saptanır.^{28,29}

Hasta başında biyolojik belirteç testi

NSTE-AKS tanısını hızla koyup uygun tedaviyi belirlemek son derece önemlidir. Hasta başı testler biyolojik belirteç sonuçlarının en kısa sürede alınmasına olanak tanır.³⁰ Merkezi laboratuvar 60 dakika içinde test sonuçlarını veremezse hasta başı troponin testi yapılmalıdır.³¹ Bu analizlerin sonuçlarını okumak için herhangi bir özel beceri veya uzun süreli eğitim gerekmemektedir. O halde bu testler sağlık ekibinin değişik üyeleri tarafından yeterli eğitim sonrası uygulanabilmektedir. Ancak çoğunlukla kalitatif olan bu testler gözle okunmakta olduğu için gözlemciye bağımlı testlerdir. Acil servislerde sayısal değerler veren optik okuyucular da vardır. Bu testlerin pozitif sonuçlarına genellikle güvenilir. Ancak kararsız KAH'den kuşku kullanıldığında negatif sonuçlu testlerin daha sonra tekrarlanması ve konunun uzmanı bir laboratuvarında doğrulanması gerekir. Yakın zamanda düşük riskli grubu tanımlama açısından hasta başı biyolojik belirteç testi, bir risk skoru ve EKG'yi kapsayan hızlı bir dışlama protokolünün (2 saat içinde) güvenilir olduğu gösterilmiştir.³²

3.2.4 Görüntüleme

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle akut ortamda ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Ayrıca, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati ve perikart efüzyonu da tanımlanabilir.³³ O halde acil servislerde veya göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak ekokardiyografi olanağı bulunmalı ve her hastada kullanılmalıdır.

AKS'den kuşku kullanıldığı halde 12 derivasyonlu EKG'leri tanıya götürmeyen kardiyak biyolojik belirteçleri negatif sonuçlu hastalarda hasta o sırada göğüs ağrısı çekmiyorsa stres görüntüleme testi yapılabilir. Çeşitli çalışmalar stres ekokardiyografisini kullanmış stres ekokardiyogramlar normal olmasına rağmen yüksek oranda negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar almıştır.³⁴

Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi (KMRG) bir çekim sırasında fonksiyonel durumu, perfüzyon ve nedbe dokusu varlığını hep birlikte değerlendirebilir. Ancak bu görüntüleme tekniği henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Çeşitli çalışmalar AKS'yi tespit veya dışlama açısından manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yararlı olduğunu göstermiştir.³⁵ Ayrıca KMRG miyokart dokusunun canlılığını koruyup korumadığını ve miyokarditi de saptayabilmektedir.

Benzer şekilde nükleer miyokart perfüzyon görüntülemenin de yararlı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu hizmetlerden 24 saat yaygın biçimde yararlanılamamaktadır. EKG değişiklikleri, süregelen iskemi veya miyokart enfarktüsü kanıtı olmaksızın göğüs ağrısıyla gelen hastalar arasında önceliklerine göre sıralama yapmak için istirahatte çekilen miyokart sintigrafisinin yararlı olduğu gösterilmiştir.³⁶ Tetiklenebilir iskemi hakkında bilgi vermesi açısından bir stres-istirahat çalışmasının avantajları vardır.

Halen iskeminin belirlenmesi için birden fazla dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı kullanılmamakla birlikte bu cihaz koroner atardamarların doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. O halde bu teknik KAH varlığını dışlama potansiyeline sahiptir. Çeşitli çalışmalar tarama testleri normal olduğu halde yüksek negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar bildirmişlerdir.³⁷⁻⁴¹ Buna göre yeterli uzmanlık birikimiyle uygulanan BT anjiyografisi göğüs ağrısının AKS ve diğer nedenlerinin ayırımında yardımcı olabilir.

İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. AKS'de sıklıkla var olan dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner atardamar içine damar genişletici ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve sonra çekilmesi önerilir. Hemodinamik açıdan risk altında olan hastalar (örn: akciğer ödemi, hipotansiyon veya ağır yaşamı tehdit edici ritim düzensizlikleri) için koroner içi enjeksiyonların sayısını sınırlamak ve sol ventrikül anjiyografisi uygulamasından kaçınmak için aort içine balon yerleştirdikten sonra anjiyografik inceleme önerilebilir. Yüksek riskli hastalarla ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısal amaçlı acil anjiyografi çekilmelidir (bkz Bölüm 5.4). Semptomları devam eden veya tanısal EKG değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların (örn: sirkümfleks atardamar) tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır.

TIMI -3 B⁴² ve FRISC-2⁴³ çalışmalarının verileri kararsız koroner sendromları olan hastaların % 30-38'inde tek, % 44-59'unda (damar çapında % 50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğunu göstermiştir. Sol ana damarda daralma ise % 4-8 oranında görülmektedir. Birden fazla damarı veya sol ana damarı tutulmuş hastalar

ciddi kardiyak olaylar açısından son derece yüksek riskli hastalardır. İlişkin EKG bulguları ve bölgesel kalp duvarı hareket anormallikleri bağlamında koroner anjiyografi bulguları sıklıkla suşlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır. Anormal görüntüler, düzensiz sınırlar, ülserasyon, flu görüntü ve dolma defektleri gibi tipik anjiyografik görüntüler koroner atardamar içinde trombüs varlığını düşündürür. Şiddet derecesini değerlendirmenin zor olduğu lezyonlarda ilk olaydan 5 günden uzun zaman geçtikten sonra uygulanan intravas-küler ultrasonografi veya fraksiyonel akış rezervi çalışmaları tedavi stratejisini kararlaştırmada yararlı olmaktadır.⁴⁴

Damar giriş yeri uygulayıcının ustalığı ve yerel tercihlere bağlı olmasına rağmen kanama riski yüksek hastalarda klinik sonuç üzerine kanama komplikasyonlarının çok büyük etkisi nedeniyle giriş yeri seçimi önemli olabilmektedir. Femoral yaklaşıma göre radyal damardan girişin kanama riskini azalttığı gösterilmiş olduğundan uygulayıcı bu teknikle yeterli deneyime sahip olduğu takdirde kanama riski yüksek hastalarda radyal giriş tercih edilmelidir. Hasta ve personelin daha yüksek doz alma pahasına radyal yaklaşımda büyük hematomlar oluşma riski daha düşüktür.⁴⁵ Hemodinamik açıdan riskli hastalarda intraaortik balon kontrpulsasyon uygulamasını kolaylaştırmak için femoral yaklaşım tercih edilebilmektedir.

3.3 Ayırıcı tanılar

Birçok kalp veya kalp dışı rahatsızlık NSTE-AKS'yi taklit edebilmektedir (Tablo 4). Hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı (örn: aort darlığı veya aort yetersizliği) gibi altta yatan kronik patolojiler tipik NSTE-AKS semptomları, yükselmiş kardiyak biyobelirteçleri ve EKG değişiklikleriyle ilişkili olabilmektedir.⁴⁶ Bazen paroksizmal atriyal fibrilasyon (AF) AKS'yi taklit eder. Bu hastaların bir bölümünde KAH'de bulunduğundan tanısal süreç zorlaşabilir.

Farklı etiyolojilere sahip miyokardit, perikardit veya miyoperikardit NSTE-AKS'nin tipik anjinasına andıran göğüs ağrısı ve kardiyak biyobelirteçlerde artış, EKG değişiklikleri ve kalp duvarı hareket bozukluklarıyla ilişkili olabilmektedir. Üst solunum yoluyla ilişkilendirilen gripal enfeksiyona benzer ateşli bir rahatsızlık yukarıda belirtilen patolojilerden önce ortaya çıkar veya bunlara eşlik eder. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla NSTE-AKS'den önce gelir veya ona eşlik eder. Miyokardit veya miyoperikarditin

Tablo 4 ST yükselmesiz akut koroner sendromları taklit edebilen kalp ve kalp dışı rahatsızlıklar

Kalp	Akciğer	Kan	Damarsal	Gastrointestinal	Ortopedik rahatsızlıklar/enfeksiyon
Miyokardit	Akciğer embolisi	Orak hücre krizi	Aort diseksiyonu	Özofagus spazmı	Servikal diskopati
Perikardit	Akciğer enfarktüsü	Anemi	Aort anevrizması	Özofajit	Kosta kırığı
Kardiyomiyopati	Pnömoni Plörit		Serebrovasküler hastalık	Peptik ülser	Kas yaralanması/ yangısı
Kapak hastalığı	Pnömotoraks			Pankreatit	Kostokondrit
Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi				Kolesistit	Herpes zoster
Kalp travmaları					

kesin tanısı sıklıkla yalnızca hastanede yatış sırasında konulabilmektedir.

Yaşamı tehdit edici kalp dışı rahatsızlıklar da dışlanmalıdır. Bu rahatsızlıklar arasında bulunan akciğer embolisine nefes darlığı, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve NSTE-AKS'da görülen kardiyak biyobelirteçlerde yükselmeler eşlik edebilmektedir. D-dimer testleri, ekokardiyografi ve BT tercih edilen tanısal testlerdendir. Mümkünse alternatif bir görüntüleme tekniği olarak akciğer atardamarlarının MRG anjiyografisi çekilebilir. Önemli bir ayırıcı tanı olarak aort diseksiyonu da göz önüne alınabilir. Diseksiyon koroner atardamarları da içine aldığı aort diseksiyonunun bir komplikasyonu olarak NSTE-AKS oluşabilir. Ayrıca, inmeye de EKG değişiklikleri, kalp duvarı hareket anormallikleri ve kardiyak biyobelirteç düzeylerinde artış eşlik edebilir. Aksine, nadiren miyokart iskemisi yalnızca baş ağrısı ve baş dönmesi gibi atipik semptomlarla ortaya çıkabilir.

4. Prognozun değerlendirilmesi

NSTE-AKS, uzun ve kısa vadede iskemik olayların yinelenmesine, ölüm veya miyokart enfarktüsüne yol açabilen başka komplikasyonlara zemin hazırlayan kararsız bir koroner rahatsızlıktır. İskemi ve trombozu önleyen ilaç tedavileri, koroner revaskülarizasyon gibi değişik stratejiler bu komplikasyonları engelleme veya azaltmayı, sonuçları iyileştirmeyi hedeflemektedir. Bu girişimlerin zamanlaması ve yoğunluğu hastanın bireysel riskine göre ayarlanmalıdır. Birçok tedavi seçeneği hemorajik komplikasyon riskini artırabildiğinden bu hususların bireysel temelde dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. İlk saatlerde NSTE-AKS geniş bir risk spektrumuna sahip olduğu ve özellikle ilk saatlerde risk olasılığı yüksek olduğundan ilk başvurudan hemen sonra dikkatli bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi hastaneden çıkana kadar süregelen ve her an tedavi stratejisini değiştirebilen bir süreçtir. Konusunda uzmanlaşmış göğüs ağrısı üniteleri ve koroner bakım üniteleri AKS hastalarının tedavisini iyileştirebilmektedir.⁴⁷ Hastaneden çıktıktan sonra bile NSTE-AKS hastasının yüksek riskli durumu devam eder ve özel ilgi gösterilmesi gerekir.

4.1 Klinik risk değerlendirmesi

İleri yaş, diyabet, böbrek yetmezliği veya eşlik eden rahatsızlıklar gibi genel klinik risk belirteçlerine ilaveten başlangıçtaki klinik belirtiler erken prognozun yüksek derecede öngördürücü faktörlerdir. İstirahat halinde semptomların varlığı fiziksel efor sırasında oluşan semptomlara göre daha kötü bir prognozun habercisidir. Ara ara hastalık belirtileri gösteren hastalarda tipik olaydan önce oluşan giderek artan sayıda olay da sonucu etkiler. Hastaneye başvuruda taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği varlığı kötü bir prognozu gösterdiği gibi hızlı tanı ve tedaviyi gerektirir.⁴⁸⁻⁵⁰ AKS belirtileri gösteren genç hastalarda daha yaygın miyokart hasarı ve daha yüksek komplikasyonlarla bağlantılı kokain kullanımı da dikkate alınmalıdır.⁵¹

4.2 Elektrokardiyogram göstergeleri

İlk çekilen EKG'deki bulgular erken dönemdeki riskin de habercisidir. Hastaneye kabulde normal EKG'li hastalar EKG'de negatif T dalgaları gösterenlere göre daha iyi bir prognozu sahiptir. ST-segment çökmesi olan hastalar EKG değişikliklerinin derecesi ve yaygınlığına bağlı olarak daha kötü bir prognozu sahiptir.^{52,53} ST

çökmesi gösteren derivasyonların sayısı ve ST çökmesinin boyutu iskemiyin yaygınlık ve şiddet derecesinin göstergesi olduğu gibi prognozla da ilişkilidir.⁵² Uygun klinik bağlamda, iki veya daha fazla ardışık ST-segmentinde $\geq 0,5$ mm çökme NSTEMI-AKS ve ilişkin prognozu düşündürür. Klinik pratikte ST-segmentinde küçük çaplı (0,5 mm) çökmenin ölçümü zorlaşabilir. ST segmentinin 0,1 mV'u aşkın çökmesi daha önemli olup 1 yılda % 11 oranında miyokart enfarktüsü ve ölüm olaylarıyla ilişkilidir. ST segmentinde 0,2 mV'u aşkın çökme mortalite riskini yaklaşık 6 kat yükseltmektedir.⁵³ Hatta ST çökmesiyle birlikte geçici ST yükselmesi daha yüksek riskli bir altgrubu tanımlar.

EKG'lerinde ST çökmesi saptanan hastalar, belirgin R dalgalarının görüldüğü derivasyonlarda izole T -dalgası negatifliği ($> 0,1$ mV) gösteren hastalara göre ardışık kardiyak olaylar açısından daha büyük bir risk altındadır. Bu sonuca kategorideki hastalar da hastaneye kabulde EKG'leri normal olanlara göre daha büyük bir risk altındadır. Bazı çalışmalar izole T dalgası negatifliğinin prognostik değerine kuşkuyla bakmaktadır. Ön göğüs derivasyonlarında derin simetrik negatif T dalgaları sıklıkla sol ön koroner atardamar inen dalı veya ana gövdesinde önemli derecede darlığın varlığıyla ilişkilidir.

aVR derivasyonunda yükselme ($> 0,1$ mV) gibi başka özellikler yüksek olasılıkla sol ana koroner veya üçlü damar KAH ve daha kötü bir klinik prognozla ilişkilendirilmiştir.⁵³

İskemi için stres testi

İstirahat sırasında tipik iskemik ağrıları devam eden hastalarda stres testi uygulanmamalıdır. Ancak indüklenebilir iske mi için stres testinin öngördürücü değeri olduğu için EKG'leri tanı koyduramamış ağrıları, kalp yetersizliği belirtileri olmayan, yinelenen ölçümlerde biyolojik belirteçleri normal çıkmış hastalara hastaneden çıkmadan önce uygulanması yararlı olur. Erken yapılan egzersiz testi yüksek derecede negatif öngördürücü değere sahiptir. Miyokardın kasılma performansını yansıtan parametreler en azından iskemiyi gösteren parametreler kadar prognostik bilgiler sağlar. Her ikisinin kombinasyonu ise mükemmel prognostik bilgiler sunar.^{54,55}

ST segmentinin sürekli izlemi

Sürekli ST-segment izlemi uygulayan birkaç çalışma NSTEMI-AKS hastalarının % 15-30'unda başlıca ST-segment çökmesi olmak üzere geçici ST-segment değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Bu hastalar, kardiyovasküler nedenli ölüm dahil ardışık kardiyak olayların riski altındadır.⁵⁶ ST segmentinin izlemi istirahat EKG'si, troponinler ve diğer klinik değişkenlerinkine ek bağımsız prognostik bilgiler sağlar.^{56,57}

4.3 Biyolojik belirteçler

Biyolojik belirteçler NSTEMI-AKS'nin, miyokart hücre hasarı, inflamasyon, trombositlerin etkinleşmesi ve nörohormonal aktivasyon gibi farklı fizyopatolojik yönlerini yansıtır. Miyokart enfarktüsü ve ölüme ilişkin kısa vadedeki (30 gün) sonuçları öngörmek için troponin T veya I tercih edilen biyolojik belirteçlerdir. Uzun dönemde de (1 yıl veya daha uzun süre) troponin ölçümlerinin prognostik değeri kanıtlanmıştır. Troponin düzeyleri yükselmiş olmasına rağmen CK-MB'de hiçbir artışın olmadığı NSTEMI hastaları, NSTEMI hastalarının % 28'ini oluşturur. Bu hastalar, yetersiz tedavi görmelerine rağmen her iki belirtecin de yükseldiği hastalara göre daha yüksek bir

risk profili, daha düşük hastane içi mortalite oranlarına sahiptir.⁵⁹ Yüksek troponin düzeyleriyle ilişkili olarak riskteki artış istirahat veya sürekli izlem sırasında EKG'de veya enflamatuar aktivite belirteçlerinde oluşan değişiklikler gibi diğer risk faktörlerine katkıda bulunan bağımsız bir risk oluşturur.⁶⁰ Ayrıca, troponin düzeyleri yükselmiş hastaların tanımlanması NSTE-AKS hastalarında uygun tedavinin seçimi açısından da yararlıdır. Ancak, tek karar verme kriteri olarak yalnızca troponinler kullanılmamalıdır. Gerçekten, yüksek riskli troponin negatif bazı hasta altgruplarında hastanede ölüm oranları % 12,7'e kadar yükselebilmektedir.⁶¹

Miyokart enfarktüsü tanısı açısından düşük duyarlılığı nedeniyle hastayla ilk temas sırasında tek bir negatif test NSTE-AKS'yi dışlamada yeterli olmamaktadır. Gerçekten birçok hastada ancak daha sonraki saatlerde troponinlerde artış saptanabilmektedir. Bu nedenle 6-9 saat sonra ölçümlerin tekrarlanması savunulmuştur.^{27,30} Yakın zamanda kullanıma sunulmuş yüksek duyarlılığı troponin ölçümleri risk altındaki hastaları daha iyi tanımlamakta, güvenli ve hızlı prognozun öngörüsünü sağlayarak ayırıcı tanı hastalıkların hızla (3 saat içinde) dışlanmasına olanak tanımaktadır. Daha fazla ayrıntı için bkz. Bölüm 3.2.3 ve Şekil 5.

Başlangıçta risk sınıflandırması için kardiyak troponinler önemli biyolojik belirteçler olmalarına rağmen giderek artan prognostik bilgiler elde etmek için başka birçok biyolojik belirteç de değerlendirilmiştir. Bu belirteçler içinde yüksek duyarlılığı C-reaktif protein (ydCRP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) testleri rutin olarak uygulanabildiği gibi geçerlilikleri yaygın biçimde doğrulanmıştır.

Natriüretik peptitlerden BNP veya N-uçlu önhormon bileşeni (NT-proBNP) yüksek derecede duyarlı olup sol ventrikül işlev bozukluğunun saptanması için oldukça özgül belirteçlerdir. Güçlü kanıtlara dayalı retrospektif veriler NSTE-AKS'de BNP veya NT-proBNP düzeyleri yükselmiş hastalarda, daha düşük düzeyleri olan hastalara göre troponin ve ydCRP ölçümlerinden bağımsız olarak ölüm oranlarının üç veya beş kat arttığını göstermiştir.⁶² Bu belirteçlerin düzeyi, yaş, Killip sınıfı ve sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu için düzenlemeler yapıldıktan sonra bile ölüm riskiyle kuvvetle ilişkilidir.⁶⁰ Semptomlar ortaya çıktıktan birkaç gün sonra alınan test sonuçlarının hasta kabul sırasında alınanlara göre daha üstün öngördürücü değerlere sahip olduğu görünmektedir. Natriüretik peptitlerin acil serviste göğüs ağrısı veya nefes darlığı değerlendirilmede yararlı olduğu gibi nefes darlığının kalp ve kalpdışı nedenlerini ayırt etmede de yardımcı oldukları gösterilmiştir. Ancak, uzun dönemli prognostik belirteçleri olarak ilk risk sınıflandırması ve sonuçta NSTE-AKS'de ilk tedavi stratejisini seçmede kısıtlı değere sahiptirler.⁶²

Son on yılda sayısız enflamatuar belirteç içinden yüksek duyarlılığı (ydCRP) analizleriyle ölçülmüş CRP en yaygın biçimde incelenmiş ve olumsuz olaylarla ilişkilendirilmiştir. Troponin negatif NSTE-AKS hastaları arasında bile yüksek ydCRP (>10 mg/L) düzeylerinin uzun dönemde oluşan ölüm oranlarının (6 ay-4 yıl arası)^{60,63,64} öngördürücü faktörleri olduğuna ilişkin sağlam kanıtlar mevcuttur.^{60,63,64} FRISC çalışması yüksek ydCRP düzeylerinin ilk tipik atak sırasında yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olduğunu ve bu riskin 4 yıl boyunca sürekli arttığını doğrulamıştır.⁶⁵ Bu artış PKG planlanması için gönderilen geniş hasta kohortlarında da gözlenmiştir. Sürekli yüksek duyarlılığı CRP düzeylerine sahip hastalar en yüksek riski taşımaktadır.⁶⁶ Ancak yd-CRP'nin AKS tanısında hiçbir rolü yoktur.

Hastaneye kabulde hipergliseminin varlığı diyabeti olmayan hastalarda bile mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü bir öngördürücü faktördür.^{67,68} Çok daha yakın zamanda hastanede yatış sırasında

elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye kabul anında yapılan ölçümlere göre mortaliteyi daha iyi öngörebildiği açıklığa kavuşmuştur.⁶⁸ Ayrıca hastaneye yatış sırasında açlık kan şekerindeki değişiklikler anormal açlık kan şekeri düzeylerini kuvvetle öngörmektedir. Sürekli anormal açlık kan şekeri özellikle kötü bir prognoz taşımaktadır.⁶⁷

Birçok rutin hematolojik değişken de daha kötü bir prognozu öngörmektedir. Anemik hastaların sürekli daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir.^{69,70} Benzer şekilde hastaneye kabul sırasında daha yüksek kan hücreleri sayıları veya daha düşük trombosit sayıları da daha kötü bir prognozla ilişkilidir.⁷⁰

Böbrek işlevlerinde bozulma AKS hastalarında daha uzun sürede oluşan mortalitenin güçlü bir bağımsız öngördürücü faktördür.^{60,71} Yaş, beden ağırlığı, kas kitlesi, ırk ve çeşitli ilaçlardan etkilenen serum kreatinin konsantrasyonu kreatinin klirensi (CrCl) veya tahmini glomerüler filtrasyon hızına (eGFR) göre böbrek işlevlerinin daha az güvenilir bir göstergesidir. eGFR'nin yerine geçmek üzere serum kreatinin düzeyinin doğruluk derecesini iyileştirmek için Cockcroft-Gault ve Böbrek Hastalığında Kısıtlanmış Diyet Modifikasyonu formülü gibi çeşitli formüller geliştirilmiştir. eGFR/CrCl'de azalmayla birlikte üssel olarak uzun dönemde ölüm oranları artmaktadır.

Yeni biyolojik belirteçler

Risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç test edilmiştir. Vasküler enflamasyon süreçlerini daha spesifik biçimde yansıtan biyolojik belirteçler ve oksidatif stres belirteçleri altta yatan mekanizmaları yansıtmada çok yüksek potansiyele sahiptir. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma faktör-5 ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 umut verici seçenekleri temsil etmektedirler.⁷²⁻⁷⁵ Yağ asidi bağlayıcı protein⁷⁶ veya iskemiye modifi edici albumin⁷⁷ ve yine sistemik stres belirteçlerinin (kopeptin) ölçümleriyle⁷⁸ daha erken dönemde AKS tanısı konabilmektedir. Ancak bu testlerin özellikle yüksek duyarlılığı troponin testlerine kattıkları ilave yararın henüz değerlendirilmemiş olması şimdilerde bu testlerin rutin kullanım için önerilmelerini engellemektedir.

4.4 Risk skorları

Klinik karar verme süreci için riskin sayısal değerlendirilmesi yararlıdır. İskemi ve kanama risklerini değerlendirme amacıyla farklı sonuçlar ve zaman dilimleri için birkaç skor geliştirilmiştir. Klinik uygulamada basit risk skorları daha uygun ve tercih edilebilir parametrelerdir.

Sonuca ilişkin risk skorları

Kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE⁵⁰ ve TIMI⁴⁹ risk skorları kullanılmaktadır. Popülasyonlar, sonuçlar, zaman dilimleri ve yine başlangıçtaki karakteristik özellikler, hasta öyküsü, klinik veya hemodinamik belirtiler, EKG, laboratuvar ölçümleri ve tedaviler göz önüne alınarak belirlenen öngördürücü faktörler açısından bazı farklılıklar mevcuttur.

Doğrudan karşılaştırmalara dayanan^{79,80} GRACE risk skoru iyi bir ayırıcı güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır (Tablo 5). Ancak risk değerlendirmesinin karmaşıklığı risk hesaplanması için bilgisayar veya kişisel yardımcı yazılımın kullanılmasını gerektirir. Bu hesaplama sanal ortamda da (<http://www.outcomes.org/grace>) yapılabilir. Biyolojik belirteçlerin (örn: NT-proBNP) eklenmesi

Tablo 5 Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda⁵⁰ ölüm oranları

Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastanede mortalite (%)
Düşük	≤108	<1
Orta	109–140	1–3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastaneden çıkıştan itibaren 6. aya kadar mortalite (%)
Düşük	≤88	<3
Orta	89–118	3–8
Yüksek	>118	>8

GRACE skorunun ayırt edici gücünü kuvvetlendirebildiği gibi uzun vadede riskin öngörüsünü de iyileştirebilir.⁸¹

TIMI risk skorunun (bir ek skorlama sistemindeki yalnızca 6 değişkeni kullanarak) kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür.⁸⁰ Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasında yatmaktadır.⁸²

Kanamaya ilişkin risk skorları

Kanama, NSTE-AKS'de olumsuz bir prognozla ilişkilidir. Mümkünse kanamayı azaltmak için her çaba sarf edilmelidir. Birkaç değişken hastanede yatış sırasında önemli kanama riskinin farklı düzeylerde sınıflandırılmasına yardımcı olabilmektedir. AKS ve PKG ortamında hastaların kayıtları veya çalışma kohortları göz önüne alınarak kanama risk skorları geliştirilmiştir. Geniş ölçekli (71 277 hastayı kapsayan) CRUSADE (Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması ACC/AHA Kılavuzlarının Erken dönemde uygulanmasının olumsuz sonuçlarını baskılayabilir mi?) kohort çalışması kayıtlarından (derivasyon kohortu) CRUSADE kanama risk skoru (www.crusadebleedingscore.org/) geliştirilmiş ve daha sonra aynı kayıtlar göz önüne alınarak düzenlenen bir validasyon kohortunda da (17857 hastayı kapsayan) bu skorların geçerliliği doğrulanmıştır. (Tablo 6).⁸³ Risk skorlarındaki artışla birlikte önemli kanama oranları giderek artmıştır (Şekil 2). Hasta kabul ve tedavi değişkenlerini bütünleştirerek kanama riskini tahmin eden bu skor göreceli olarak yüksek bir doğruluk derecesine sahiptir. C istatistiğinin ciddi kanama modeli (derivasyon = 0,72 ve validasyon = 0,71) ve risk skoruna (derivasyon = 0,71 ve validasyon = 0,70) ilişkin sonuçları benzerlik göstermekteydi. Hasta kabul ve tedavi sırasında elde edilen değişkenleri bütünleştiren bu skor kanama riskini tahminde oldukça yüksek bir doğruluk derecesine sahiptir. Bu kanama risk skorunda öngördürücü faktörler listesi içinde yaş bulunmamakla birlikte kreatinin klirensi hesaplamalarına dahil edilmektedir.⁶³

ACUITY Akut kateterizasyon ve Acil Girişim Önceliklerini belirleme Stratejisi) ve HORIZONS⁸⁴ Miyokart enfarktüsünde revaskularizasyon ve stentleme sonuçlarının uyumlandırılması) çalışmalarında AKS'li toplam 17 421 hastalık kohorttan başka bir kanama

Tablo 6 CRUSADE kanama risk skoru kayıtları⁸³

Hastanede yatan hastalarda CRUSADE kanama skorunu belirlemek için kullanılan algoritma	
Öngördürücü faktör	Skor
İlk hematokrit değeri, %	
<31	9
31–33.9	7
34–36.9	3
37–39.9	2
≥40	0
Kreatinin klirensi ^a mL/dk	
≤15	39
>15–30	35
>30–60	28
>60–90	17
>90–120	7
>120	0
Dakikadaki kalp atım sayısı	
≤70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥121	11
Cinsiyet	
Erkek	0
Kadın	8
Başvuruda KKY tablosu	
Yok	0
Var	7
Damar hastalığı öyküsü ^b	
Yok	0
Var	6
Diabetes mellitus	
Yok	0
Var	6
Sistolik kan basıncı, mmHg	
≤90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥201	5

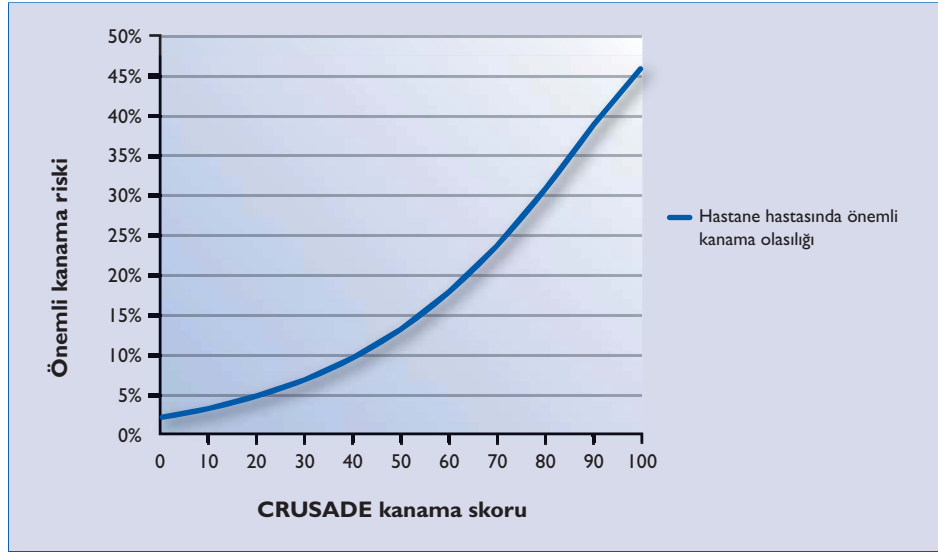
Circulation 2009. izniyle

KKY = konjestif kalp yetersizliği

CRUSADE = Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması ACC/AHA

Kılavuzlarının Erken dönemde uygulanmasının olumsuz sonuçlarını baskılayabilir mi?

risk skoru oluşturulmuştur.⁸⁴ Başlangıçta 6 bağımsız öngördürücü faktör (kadın cinsiyet, ileri yaş, yükselmiş serum kreatinin, beyaz kan hücresi, anemi NSTEMI veya STEMI) ve bir tedaviye ilişkin değişken [heparin ve bir glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör inhibitörü veya yalnızca bivalirudin] tanımlanmıştır. Bu risk faktörü KABG'ye bağlı olmayan kanama ve ardından 1 yıl içinde ölüm riski artmış hastaları tanımlamış olmasına rağmen bağımsız bir kohortta geçerliliği onaylanmamıştır. Her iki risk skoru da çoğu kez veya tamamen femoral girişin kullanıldığı kohortlardan elde edilen verilere göre



Şekil 2 CRUSADE kanama skoru spektrumunda önemli kanama riski (www.crusadebleedingscore.org/) CRUSADE = Kararsız anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması ACC/AHA Kılavuzlarının Erken dönemde uygulanmasının olumsuz sonuçlarını baskılayabilir mi?

Tanı ve risk sınıflandırmasına ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
NSTE-AKS'den kuşku edilen hastalarda tanı ve kısa vadede iskemi/kanama riski sınıflandırması, klinik öykü, semptomlar, fiziksel bulgular, EKG (yinelenebilir veya sürekli ST izlemi) ve biyolojik belirteçlerin kombinasyonuna dayanmalıdır	I	A	16, 18, 27, 30, 58, 56, 57
AKS hastaları tercihan bu hastalarla ilgilenen göğüs ağrısı veya koroner bakım ünitelerine kabul edilmelidir.	I	C	47
Prognoz ve kanama için GRACE, CRUSADE gibi belirlenmiş risk skorlarının kullanılması önerilir.	I	B	50, 83
Hasta ilk görüldüğü andan itibaren 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve deneyimli bir doktor tarafından hemen değerlendirilmelidir. Semptomlar tekrarladığında, 6-9 ve 24 saat sonra ve hasta, hastaneden ayrılmadan önce EKG yinelenebilir.	I	B	17, 18
Rutin derivasyonlarda çekilen EKG'ler kesin sonuç vermemişse V _{3R} , V _{4R} , V ₇ -V ₉ gibi ek derivasyonlarda da EKG çekilmesi önerilir.	I	C	18
Kardiyak troponin T veya I ölçümleri için hemen kan alınmalı, sonuç 60 dakika içinde gelmelidir. İlk ölçüm kesin sonuç vermemişse 6-9 saat içinde test tekrarlanmalıdır. Klinik durum yine de AKS'yi düşündürüyorsa 12-24 saat sonra testin tekrarlanması önerilir.	I	A	27, 30
Yüksek derecede duyarlı troponin testleri yapılabiliyorsa ayırıcı tanıları hemen (0-3 saat içinde) dışlama protokolünün kullanılması önerilir (bkz Şekil 5).	I	B	20, 21, 23
Bölgesel ve global SV işlevlerini değerlendirmek, bazı ayırıcı tanıları tanısal sürece dahil etmek veya dışlamak için her hastaya ekokardiyografi çekilmesi önerilir.	I	C	-
KAH veya suçlanan lezyonun yaygınlık derecesinin belirlenmesi gereken hastalarda koroner anjiyografi endikasyonu mevcuttur (bkz Bölüm 5.4).	I	C	-
KAH olasılığı düşük veya orta derecede, troponin testi ve EKG kesin sonuç vermemişse invaziv anjiyografi yerine bir alternatif koroner BT anjiyografi düşünülmelidir.	IIa	B	37-41
Ağrının yinelenemediği, EKG bulguları, troponin test sonuçlarının normal olduğu düşük risk skorlu hastalarda invaziv bir stratejiye karar vermeden önce indüklenilebilir iskemi için invaziv olmayan stres testinin yapılması önerilir.	I	A	35, 54, 55

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AKS = akut koroner sendromlar; KAH = koroner atardamar hastalığı; CRUSADE = (Kararsız Anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması. Erken ACC/AHA kılavuzlarının uygulanmasına ilişkin olumsuz sonuçları baskılayabilir mi?); BT = bilgisayarlı tomografi; EKG = elektrokardiyogram; GRACE = Akut Koroner Olayların Global Kaydı; NSTE-AKS = ST segment yükselmez akut koroner sendrom; SV: sol ventrikül

geliştirilmiştir. Öngördürücü değeri radyal girişe göre daha düşük olabilir. Hiçbir skor klinik değerlendirmenin yerini tutmamakta, aksine bireyler ve belli bir popülasyonda kanama riskini değerlendiren somut bir klinik aracı temsil etmektedirler.

4.5 Uzun dönemde risk

Erken dönemdeki risk faktörlerine ilaveten yıllar süren izlem sırasında birçok başka faktör de uzun dönemde oluşan riskle ilişkilidir. Belirlenmiş risk skorları üzerine erken risk sınıflandırmasını ayrıntılı tanımlamak için bu faktörler önem taşımakta olduğu gibi başlangıçta tedavi ve girişimsel stratejilerin yoğunlaştırılmasına yol açabilmektedir. Bu faktörler, komplike olmuş klinik süreci, sol ventrikül sistolik fonksiyonu, KAH'ın şiddet derecesini, revaskülarizasyon durumunu, girişimsel olmayan testlerle belirlenen arta kalmış iskemi kanıtlarını içerir.

5. Tedavi

5.1 Antiiskemik ilaçlar

Antiiskemik ilaçlar ya miyokardın oksijen talebini (kalp hızını, kan basıncını, önyükü düşürerek veya miyokardın kasılma yetisini zayıflatarak) azaltmakta ya da (koroner vazodilatasyonu tetikleyerek) miyokarda giden oksijen miktarını artırmaktadır.

Beta blokerler

Beta blokerler rekabet yoluyla dolaşımdaki kateşolaminlerin miyokart üzerine etkilerini engellemekte ve kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma yetisini azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmaktadır. STEMI ve kararlı anjina hastalarıyla yapılan erken dönem çalışmalardan β -blokerlerin yararlı etkilerine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir.^{85,86} İki çift-kör randomize çalışma kararsız anjinada plaseboyla β -blokerleri karşılaştırmıştır.^{87,88} Bir metaanaliz β -bloker tedavisinin, hastalığın STEMI'ye ilerlemesine ilişkin görece riskinde %13 azalmaya neden olduğunu ileri sürmüştür.⁸⁹ Bu oldukça küçük çaplı çalışmalarda NSTE-AKS'den ölüm oranları üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmemiş olmasına rağmen selektif olmayan miyokart enfarktüsü hastalarında β -blokerlerle yapılan daha geniş çaplı randomize çalışmaların verileri uyarlanabilir.⁹⁰ İki bin bir ila 2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki NSTEMI/kararsız anjina hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE kayıtlarında, doktorları tarafından akut beta blokaj tedavisi almak üzere seçilen hastaların hastanede ölüm oranları (risk için düzeltmeler yapıldıktan sonra) %34 oranında azalmıştı (% 6,9'dan % 3,9'a $P < 0.001$).⁹¹

Sistematik bir gözden geçirme, akut veya kuşku edilen miyokart enfarktüsü olgularında erken dönemde β -bloker kullanımının hastanede yatanların ölüm oranlarını düşürmede yararlı olduğuna ilişkin ikna edici kanıtlar bulamamış, mevcut kanıtların ilk 8 saat içinde AKS belirtileri gösteren hastalara β -bloker vermeyi desteklemediği sonucuna varmıştır.⁹² Beta bloker verme girişimi çoğunlukla STEMI hastalarında yürütülmüş olan bir Çin çalışmasına (COMMIT Miyokart enfarktüsünde klopidogrel ve metoprolol çalışması) dayanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna (%3,9; $P < 0.0001$)⁹³ göre metoprolol grubunda metoprolol anlamlı derecede daha yüksek (% 5.0) kardiyojenik şok oranlarına neden olmuştur.⁹³ COMMIT çalışma verilerini dışlayan bir duyarlılık analizi hastane hastalarında mortalitenin toplu görece riskini β -bloker kullanımı lehine değiştirmiştir [RR 0.86; %95 güven aralığı (GA) 0,77-0,96].⁹²

Nitratlar

Kararsız anjinada nitratların kullanılması geniş ölçüde fizyopatolojik düşünceler ve klinik deneyime dayanmaktadır. Nitratlar ve benzer ilaç sınıflarının (sindoniminler gibi) tedavideki yararları periferik ve koroner dolaşım üzerine etkileriyle ilişkilidir. Başlıca tedavi edici etkisi de olasılıkla, miyokart önyükü ve sol ventrikül diyastol sonu volümde azalmaya ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminde azalmaya yol açan venodilatör etkilerle ilişkilidir. Ayrıca, nitratlar hem normal hem de aterosklerotik koroner atardamarları genişletmekte ve koroner kollateral kan akışını hızlandırmaktadır.

Kararsız anjinada nitratlarla yapılan çalışmalar küçük çaplı ve gözlemsel tiptedir. Başlıca olumsuz kardiyak olaylar riskini azaltmada bu ilaç sınıfının etkili olduğunu doğrulayan herhangi bir randomize plasebo kontrollü çalışma mevcut değildir. TIMI-7 çalışmasının eski bir analizi kararsız anjina veya miyokart enfarktüsünün uzun süreli oral nitrat tedavisinin koruyucu etkisi olduğunu saptayamamıştır.⁹⁴ GRACE verileri kronik nitrat kullanımının STEMI'den NSTE-AKS'ye doğru gidişle ve kalp nekroz belirteçlerinin daha düşük düzeyde salınımla ilişkili olduğunu göstermiştir.⁹⁵

Hastaneye kabulü gerektiren NSTE-AKS hastalarında semptomların giderilmesi ve ST çökmesinin düzelmesi açısından intravenöz (i.v.) nitratlar dil altı nitratlardan daha etkilidir.⁹⁶ Yan etkiler oluşmadıkça (kayda değer baş ağrısı ve hipotansiyon) semptomlar (anjina ya da nefes darlığı) geçene kadar doz arttırımı yapılır. Kronik nitrat tedavisinin kısıtlanması, hem uygulanan doza hem de tedavinin süresiyle ilişkili bir tolerans sorunudur. Aşırı vazodilatasyon ve kan basıncında kritik düzeyde düşüş riski nedeniyle fosfodiesteraz -5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil veya tadalafil) alanlara nitratlar verilmemelidir.

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri damar genişletici ilaçlardır. Ayrıca, bazı kalsiyum kanal blokerleri atriyoventriküler ileti ve kalp hızını doğrudan etkilemektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin farklı kimyasal yapıda farklı farmakolojik etkilere sahip üç alt sınıfı mevcuttur [dihidropiridinler (nifedipin gibi), benzodiyazepinler (diltiazem) ve feniletaminler (verapamil gibi)]. Her bir alt sınıfına ait ilacın vazodilatasyona neden olma, miyokart kasılma yetisini azaltma ve atriyoventriküler iletiyi geciktirme dereceleri farklı farklıdır. Dihidropiridin içermeyen ilaçlar atriyoventriküler bloku tetikleyebilmektedir. Nifedipin ve amlodipin periferik atardamarlarda maksimal, diltiazem ise minimal vazodilatasyona neden olmaktadır. Alt sınıfların hepsi denk düzeyde koroner vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu nedenle vazospastik anjinada kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmektedir. Semptomların giderilmesinde diltiazem ve verapamil benzer etkinlik göstermekte ve beta blokerlere eşdeğer olduğu görülmektedir.^{97,98}

Yalnızca küçük çaplı randomize çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin NSTE-AKS hastalarının prognozu üzerine etkisi araştırılmıştır. Dihidropiridinlere ilişkin verilerin çoğu nifedipin çalışmalarından elde edilmiştir. Hiçbiri miyokart enfarktüsü veya sonrasında ikincil korunma üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir. Ancak HINT (Hollanda Üniversitelerarası Nifedipin/Metoprolol çalışması) çalışmasında, metoprolole göre nifedipinle daha fazla sayıda reenfarktüs oluşumu nedeniyle nifedipin kesilmiş, ilacın daha fazla zarar verme eğilimi erken dönemde engellenmiştir.⁸⁸ Aksine, Danimarka Çalışma Grubunun Miyokart Enfarktüsünde Verapamil Çalışmalarında (DAVIT-I ve DAVIT-II) en büyük yararı sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kişilerde gözlenmek üzere verapamilin ani ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu ve total mortalitede önemli azalmalara yol açtığı gösterilmiştir.⁹⁹ Diltiazem çalışmalarında da benzer eği-

Antiiskemik ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Anjınayı gidermek için oral veya intravenöz nitrat tedavisine gerek vardır. Yinelene anjına ya da kalp yetersizliği belirtileri olan hastalarda intravenöz nitrat tedavisi önerilmektedir.	I	C	-
Kronik β-bloker tedavisi altındayken AKS tanısıyla hastaneye kabul edilen hastalar (AKS Killip sınıfı ≥ III tanısı konmamışsa) β-bloker tedavilerine devam etmelidir.	I	B	91
SV işlevleri bozulmuş, kontrendikasyon olmayan hastalar için oral β-bloker tedavisi gereklidir (bkz Bölüm 5.5)	I	B	86, 90, 91
Halen nitrat ve β-bloker (dihidropiridinler) tedavisi alan hastalarla β-blokajın (benzodiazepin veya feniletamin türevi) sakıncalı olduğu hastalarda semptomların giderilmesi için kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması önerilmektedir.	I	B	88
Vazospastik anjinası olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir.	I	C	-
Hemodinamik durumu değişmeyen, hipertansiyon ya da taşikardisi olan (Killip sınıfı < III) hastalar için hastaneye kabul anında intravenöz β-bloker tedavisi düşünülmelidir.	IIa	C	93
β-blokerlerle birlikte verilmemişse nifedipin veya başka dihidropiridinlerin kullanılması önerilmemektedir.	III	B	88

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

AKS = akut koroner sendrom; SV = sol ventrikül.

limler görülmüştür.¹⁰⁰ Beta blokerlerin aksine kalsiyum kanal blokerleriyle bir sınıf etkisi görünmemektedir.

Diğer antianjinal ilaçlar

Bir potasyum kanal açıcısı olan nikorandil kararlı anjinali hastalarda birincil bileşik sonnoktanın sıklığını azaltmış olmasına rağmen AKS hastalarında hiçbir zaman test edilmemiştir.¹⁰¹ İvabradin sinüs düğümünde birincil ritim düzenleyici (pacemaker) iletiyi seçilikle engellediğinden beta blokerlerin kontrendike olduğu seçili hastalarda

kullanılabilmektedir.¹⁰²

Ranolazin geç dönemde oluşan sodyum akışını engelleyerek antianjinal etkiler göstermektedir. MERLIN –TIMI 36 çalışmasında (ST-yükselmez Akut Koroner Sendromlarda Daha az İskemi için ranolazinin Metabolik Etkinliği) önemli kardiyovasküler olayları azaltmada etkili olmamasına rağmen yinelenen iskemi oranlarını düşürmüştür.¹⁰³

5.2 Antitrombotik ilaçlar

Trombositlerin etkinleşmesi ve daha sonra kümeleşmesi atardamarlar içindeki trombüslerin çoğalıp yayılmasında baskın bir rol oynadığı için sonuçta AKS tedavisinin önemli hedeflerindedir. Hem akut iskemik komplikasyonlar hem de yinelene aterosklerotik olayların gelişme riskini azaltmak amacıyla NSTE-AKS tanısı konduğunda mümkün olduğu kadar erkenden antitrombotik tedaviye başlanmalıdır. Trombositler her biri farklı etki mekanizması olan üç sınıf ilaç grubu örn aspirin, P2Y₁₂ inhibitörleri ve glikoprotein IIb/IIIa ile inhibe edilebilmektedir.

Aspirin (asetilsalisilik asit) tromboksan A₂ oluşumunu engelleyip trombositlerin fonksiyonlarını kalıcı biçimde inhibe eden siklooksijenazları (COX-1) hedeflemektedir. Ancak etkili tedavi ve koroner trombozun engellenmesini sağlamak için ek tamamlayıcı trombosit kümeleşme yollarını inhibe edilmelidir. Trombosit P2Y₁₂ reseptörüne ADP'nin bağlanması, damar hasarına karşı ilk trombosit yanıtını güçlendirerek trombositlerin etkinleşmesi ve kümeleşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. P2Y₁₂ reseptör antagonistleri AKS için önemli tedavi araçlarıdır. Klopidogrel ve prasugrel gibi tiyenopiridin grubu ön ilaçlar P2Y₁₂ reseptöre geridönüşsüz bağlanan moleküller oluşturmak üzere aktif biçimde biyolojik dönüşüme uğramaktadır. Pirimidin türevi yeni bir ilaç sınıfından olan tikagrelor biyolojik dönüşüme uğramaksızın, ADP sinyal iletimini ve trombositlerin aktivasyonunu antagonize edip geri dönüşlü olarak P2Y₁₂'e bağlanır. İntravenöz yolla verilen GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri (absiksimap, eptifibatit ve tirofiban) trombosit kümeleşmesinin son ortak yolağını hedefler.

5.2.1 Aspirin

Otuz yıl önce yapılmış çalışmalara göre o zamanlar kararsız anjinali denilen hastalarda aspirin ölüm veya yinelene miyokart enfarktüsünün görülme sıklığını azaltmaktadır [görel oran (OR) 0.47; % 95 GA 0,37–0,61; P, < 0.001].^{104–106} Basit aspirinin çiğneme tabletinin yükleme dozu olarak 150-300 mg önerilmektedir.¹⁰⁷ İntravenöz yolla verilen aspirin alternatif bir uygulama olmasına rağmen çalışmalarda araştırılmamış olup her yerde uygulanmamaktadır. Günlük 75-100 mg'lık idame dozu daha yüksek dozlar kadar etkin olup, hastaların % 1'e varan bölümünde ilacın bırakılmasını gerektirebilen daha düşük bir gastrointestinal intolerans riskine sahiptir.¹⁰⁸ Nadiren (< % 0.05) aspirine karşı alerjik yanıtlar (anafilaktik şok, deri döküntüsü ve astmatik reaksiyonlar) gözlenmektedir. Seçili hastalarda duyarsızlaştırma seçeneği söz konusudur.

Aspirin COX-1'i güvenilirlikle inhibe ettiğinden, ilaca uyumsuzluğunun tedavisi planlamasına yardımcı olabileceği durumlar dışında etkilerinin izlenmesi gerekmemektedir. İbuprofen gibi steroid yapısında olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) geridönüşlü olarak COX-1'i bloke edebilir, geridönüşsüz olarak aspirini inhibe ederek COX-2 inhibisyonu yoluyla potansiyel protrombotik etkilere yol açar. Sonuçta iskemik olayların riskini artırdıkları için steroid yapısında olmayan antienflamatuar ilaçlardan kaçınılması gerekir.¹⁰⁹

5.2.2 P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri

5.2.2.1 Klopidoğrel

Tablo 7'de P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri gözden geçirilmiştir. Tiklopidin AKS'de ilk olarak araştırılan tiyenopiridin sınıfı ilaç olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle yerine klopidoğrel geçmiştir. Çapraz reaksiyonlar mümkün olmasına rağmen klopidoğrelle alerjik kişilerde bugün bile tiklopidin kullanılabilir. CURE (Kararsız Anjina'da Yenilenen Olayları Önlemek için Klopidoğrel) çalışmasında 60 yaş üstü, önceden KAH geçirmiş, kardiyak belirteçleri yüksek veya EKG'de ST-segment yükselmesi olan NSTE-AKS hastalarında klopidoğrel hidrojen sülfatın 300 mg'lık yüklemeye dozu ardından aspirine ilaveten 9-12 ay günde 75 mg'lık idame dozu, aspirinle karşılaştırıldığında kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya inme olaylarının görülme sıklığı azaltmıştır (sırasıyla, % 9,3 ve % 11,4; RR 0,80; %95 GA 0,72-0,90; P < 0,001).¹¹⁰ Miyokart enfarktüsü riskinde önemli oranda azalma olmuş, kardiyovasküler mortalite ve inme oranlarında da azalma eğilimi görülmüştür. Hasta atkümelerinin ve risk gruplarının hepsinde (yaşlılar, kardiyak biyobelirteçleri normal veya yükselmiş olanlarla PKG uygulananlar veya uygulanmayanlarda ST-segment sapmaları gösterenler, diyabet hastaları) sürekli olarak bu yararlılık gözlenmiştir. İlk 30 gün ve ardından 11 ay boyunca bu yarar gözlenmiştir.¹¹¹ Klopidoğrel kestikten sonra özellikle konservatif tedavi gören hastalarda olaylar yenelenebilir.¹¹² Ancak tedavinin 12 aydan uzun süreli devam etmesini destekleyen sağlam kanıtlar yoktur.

Klopidoğrelle önemli kanamaların oranında artış gözlenmiştir (%2,7'e karşın % 3,7; RR; 1,38; % 95 GA 1,13-1,67; P = 0,001), Yaşamı tehdit edici olaylar ve ölümcül kanamaların oranlarında ise önemsiz artışlar olmuştur.¹¹⁰ Ancak PKG veya KABG ile revaskülarizasyona gönderilen hastalar dahil olmak üzere hasta kohortunun tümünde klopidoğrel tedavisinin yararı kanama riskine göre daha fazlaydı. Bin hastanın tedavisi, transfüzyon gerektiren fazladan 7 hasta ve yaşamı tehdit edici kanama eğilimi pahasına kardiyovasküler nedenli ölümlerin sayısını görece olarak 21 adet azaltmıştır.¹¹³

Üç yüz miligram klopidoğrelle göre 600 mg'lık yüklemeye dozu daha kısa sürede daha güçlü inhibitör etki göstermektedir.^{114,115} Günlük idame dozu da (150 mg klopidoğrel) 75 mg'lık doza göre biraz daha yüksek ve daha sürekli bir inhibitör etki sağlamaktadır.¹¹⁶ (CURRENT-OASIS)¹¹⁷ (Yenilenen Olayları Azaltmak için Klopidoğrel'in Optimal Yüklemeye Dozunda Kullanılması) çalışmasında STEMI veya NSTE-AKS hastalarında konvansiyonel dozlarla 600 mg yüklemeye dozunda klopidoğrel, ardından 7 gün günde 150 mg ve daha sonra günde 75 mg klopidoğrel dozları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya uygunluk kriteri olarak iskemi veya kardiyak biyobelirteç düzeylerinde yükselme esas alınmıştır. PKG uygulama planıyla uyumlu olarak koroner anjiyografinin mümkün olduğu kadar kısa sürede randomizasyondan sonraki en geç 72 saat içinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Genellikle daha yüksek dozlu rejim konvansiyonel doz rejiminden daha etkili olmadığı gibi 30 gün içinde kardiyovasküler nedenli ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme bileşik sonnoktası da benzer oranlardaydı [sırasıyla, %4,2 ve %4,4, risk oranı (HR) 0,94; 0,83-1,06; P = 0,30]. Ancak ister CURRENT çalışması (%2,5 ve % 2,0; HR 1,24; 1,05-1,46; P = 0,01) ister TIMI çalışması kriterleriyle (% 1,7 ve %1,3; HR 1,26; 1,03-1,54; P = 0,03), değerlendirilmiş olsun 30 günde önemli kanama ve kan nakli gereksinim (%2,2 ve %1,7; HR 1,28; 1,07-1,54; P = 0,01) oranları artmıştır. PKG uygulanmış 17 263 hastada (%63,1'i NSTE-AKS'li) yapılan önceden tanımlanmış bir altgrup analizi kardiyovasküler nedenli ölüm/miyokart enfarktüsü/inmeden ibaret birincil bileşik sonnoktada azal-

ma olduğu (% 4,5'dan % 3,9'a (HR 0,86; % 95 GA 0,74-0,99; P = 0,039) daha yüksek dozlu rejimde miyokart enfarktüsü oranlarında azalmanın daha belirgin olduğu (% 2,6'ya karşın % 2,0; HR 0,69; %95 GA 0,56-0,87; P = 0,001) gösterilmiştir. Akademik Araştırma Konsorsiyumunun (ARC) tanımlamasına göre stent trombozu oranı stentin yapıldığı malzemeye bakılmaksızın önemli oranda azalmıştır (kesin veya olası stent trombozu için: HR 0,69; % 95 GA 0,56-0,87; P = 0,001) ve kesin stent trombozu için: HR 0,54; % 95 GA 0,39-0,74; P = 0,0001). CURRENT çalışmasının tanımlaması esas alındığında standart dozda klopidoğrelle göre çift-dozlu klopidoğrel rejiminde daha yüksek önemli kanama oranları saptanmıştır (% 1,1'e karşın % 1,6; HR 1,41; % 95 GA 1,09-1,83; P = 0,009). Ancak TIMI tanımlamasına göre önemli kanama oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (% 0,7'ye karşın %1,0. HR 1,36; %95 CI 0,97-1,90; P = 0,074). Daha yüksek dozda klopidoğrelle ölümcül veya intrakranial kanama veya KABG ile ilişkili kanama riskinde önemli oranda fazladan bir artış olmamıştır. STEMI ve NSTE-AKS hastalarının sonuçları arasında farklılık yoktu. Her iki altgrupta da birincil bileşik sonnokta aynı oranda azalmıştı (STEMI, % 4,2 ve % 5,0; HR 0,83; % 95 GA 0,66-1,05; P = 0,117; NSTE-AKS, % 3,6 ve % 4,2; HR 0,87; % 95 GA 0,72-1,06; P = 0,167).¹⁰⁸

Genotip polimorfizmler gibi birkaç faktöre bağlı olarak klopidoğrelle verilen farmakodinamik yanıt büyük ölçüde değişmektedir. Klopidoğrel karaciğer içinde iki aşama halinde aktif metabolitine dönüştürülür. Bu dönüşüm CYP3A4 ve CYP2C19 gibi sitokrom P450 izoenzimlerine bağımlıdır. Ayrıca, klopidoğrel'in (ve prasugrel'in) emilimi P-glikoprotein (ABCBI olarak kodlanmış) tarafından düzenlenmektedir. P-glikoprotein ATP'ye bağımlı, çeşitli molekülleri hücre dışı ve hücre içi membranlar arasından taşıyan bir dışa atım (efluks) pompasıdır. Vücudun birçok bölgesiyle birlikte bağırsak epitel hücrelerinde de ekspresyone edilmektedir. Buradaki ekspresyon veya fonksiyonunun artmış olması substrat halindeki ilaçların biyoyararlanımını da etkileyebilmektedir. Sonuçta aktif metabolitin oluşmasının sağladığı etkililik bireyler arasında geniş ölçüde değişmekte diğer faktörler (yaş, diyabet durumu ve böbrek fonksiyonu gibi) arasında P-glikoprotein ve CYP2C19'un fonksiyonunu etkileyen genetik değişkenliklerin de tesiri altında kalmaktadır. Tek nükleotitli, kısmen veya tamamen işlevlerini kaybetmiş polimorfizmlerden ABCBI ve CYP2C19'nin trombosit kümeleşmesinin inhibisyonunda azalma ve kardiyovasküler olaylarda artış riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu konuda karşıt raporlar da yayınlanmıştır.^{119,120} Klinik pratikte genetik testler rutin olarak uygulanmamasına rağmen laboratuvar ortamında (ex vivo) yürütülmüş trombosit fonksiyon testleriyle klopidoğrelle yetersiz yanıt verenlerin tanımlanmasına çalışılmıştır.¹²¹ Klopidoğrel uygulaması sonrası yüksek düzeylerde trombosit reaktivitesinin artan bir stent trombozu ve başka iskemik olaylar riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{122,123} Ancak, trombosit fonksiyon testinin klinik açıdan oynadığı rol pek iyi tanımlanmamıştır. Rezidüel trombosit reaktivitesine göre gerçekleştirilmiş tek randomize klopidoğrel doz adaptasyon çalışmasında trombosit inhibisyonunda orta derecede bir artışa rağmen yetersiz yanıt veren hastalarda klopidoğrel dozunun yükseltilmesi herhangi bir klinik avantaj sağlayamamıştır.¹²⁴ Günümüzde trombosit reaktivite analizlerinin sonuçlarına dayanarak tedaviyi düzenlemenin etkisini açıklığa kavuşturabilecek birkaç çalışma yürütülmekte olmasına rağmen şimdiye kadar klopidoğrelle tedavi edilen AKS hastalarında trombosit fonksiyon testlerinin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.

Tablo 7 P2Y₁₂ çalışmalarının gözden geçirilmesi

Çalışma	Popülasyon	Karşılaştırma	Birincil son nokta	Ölüm oranları	ME	SVO	Stent trombozu ^a	Kanama
Cure ¹¹⁰ (2001)	12 562 NSTE-AKS	Klopidogrel 75 mg (yükleme dozu 300 mg) ve plasebo	KV mortalite, ME, SVO Klopidogrel % 9,3 Plasebo % 11,4 (P < 0.001) MRA % 2,1; GRA % 20; NNT 48	KV nedenler Klopidogrel % 5,1 Plasebo % 5,5 (P = AD)	Klopidogrel % 5,2 Plasebo % 6,7 (P Veri yok)	Klopidogrel % 1,2 Plasebo % 1,4 (P Veri yok)	Veri yok	Önemli kanama ^b Klopidogrel % 3,7 Plasebo % 2,7 (P = 0.001) NNH: 100
PCI Cure ¹⁴⁶ (2001)	PKG uygulanan 2658 NSTE-AKS hastası	CURE gibi (PKG'den sonra her iki gruba 1 ay klopidogrel)	KV mortalite, ME, veya 30 gün içinde acil HDR Klopidogrel % 4,5 Plasebo % 6,4 MRA % 1,9; GRA % 30; NNT 53	Klopidogrel' % 2,4 Plasebo % 2,3 (P=AD)	Klopidogrel' % 4,5 Plasebo % 6,4 (P Veri yok)	Veri yok	Veri yok	Önemli kanama ^b Klopidogrel % 2,7 Plasebo % 2,5 (P = 0.69)
TRITON ¹³⁰ (2007)	PKG uygulanan 13 608 hasta NSTE-AKS % 74; STEMI % 26	Prasugrel 10 mg (yükleme dozu 60 mg) ve Klopidogrel 75 mg (yükleme dozu 300 mg)	KV mortalite, ME, SVO Prasugrel % 9,9 Klopidogrel % 12,1 (P < 0.001) MRA % 2,2; GRA % 27; NNT 45	KV nedenler Prasugrel % 2,1 Klopidogrel % 2,4 (P = 0.31) Herhangi bir nedene bağlı ölüm: Prasugrel % 3,0 Klopidogrel % 3,2 (P = 0.64)	Prasugrel % 7,3 Klopidogrel % 9,5 (P < 0.001)	Prasugrel % 1,0 Klopidogrel % 1,0 (P = 0.93)	Prasugrel % 1,1 Klopidogrel % 2,4 (P < 0.001)	KABG-ile ilişkili olmayan kanama ^c : Prasugrel % 2,4 Klopidogrel % 1,8 (P = 0.03) NNH: 167 KABG-ilişkili önemli kanama Prasugrel % 13,4 Klopidogrel % 3,2 (P < 0.001) NNH: 10 (KABG)
PLATO ¹³² (2009)	İnvaziv olan ve olmayan tedavi uygulanan 18 624 hasta NSTE-AKS: % 59 STEMI: % 38	Tikagrelor 90 mg b.i.d. (yükleme dozu 180 mg) ve Klopidogrel 75 mg (yükleme dozu 300-600 mg)	Damarsal nedenler, ME ve SVO nedeni ölüm Tikagrelor % 9,8 Klopidogrel % 11,7 (P < 0.001) MRA % 1,9; GRA % 16; NNT 53	Damarsal nedenler Tikagrelor % 4,0 Klopidogrel % 5,1 (P = 0.001) Herhangi bir nedene bağlı ölüm: Tikagrelor % 4,5 Klopidogrel % 5,9 (P < 0.001)	Tikagrelor % 5,8 Klopidogrel % 6,9 (P = 0.005)	Tikagrelor % 1,5 Klopidogrel % 1,3 (P = 0.22)	Aşağıya bkz.	Önemli kanama ^d Tikagrelor % 11,6 Klopidogrel % 11,2 (P = 0.43) NNH: Anlamli değil KABG ile ilişkili kanama Tikagrelor % 4,5 Klopidogrel % 3,8 (P = 0.03) NNH: 143 (KABG uygulanmamış)
PLATO Planlanmış invaziv tedaviler ¹³³ (2010)	İnvaziv strateji uygulanan 13 408 hasta NSTE-AKS % 50,9 STEMI % 49,1	PLATO gibi	Damarsal nedenler, ME ve SVO nedeni ölüm Tikagrelor % 9,0 Klopidogrel % 10,7 (P = 0.0025) MRA % 1,7 GRA % 16 NNT 59	KV mortalite Tikagrelor % 3,4 Klopidogrel % 4,3 (P = 0.025) Herhangi bir nedene bağlı ölüm: Tikagrelor % 3,9 Klopidogrel % 5,0 (P = 0.010)	Tikagrelor % 5,3 Klopidogrel % 6,6 (P = 0.0023)	Tikagrelor % 1,2 Klopidogrel % 1,1 (P = 0.65)	Tikagrelor % 2,2 Klopidogrel % 3,0 (P = 0.014)	Önemli kanama ^e Tikagrelor % 11,6 Klopidogrel % 11,5 NNH: Anlamli değil
CURRENT OASIS 7 ¹¹⁷ (2010)	İnvaziv çift doz strateji uygulanan 25 086 hasta NSTE-AKS % 63 STEMI % 37	Klopidogrel çift doz (yükleme dozu 600 mg, 2-7. günler 150 mg/gün daha sonra 75 mg) ve Standart doz 75 mg (yükleme dozu 150 mg)	KV mortalite, ME, SVO (30. günlerde) Çift doz % 4,2 Standart doz % 4,4 (P = 0.30)**	KV mortalite çift doz % 2,1 Standart doz % 2,2 Herhangi bir nedene bağlı ölüm çift doz % 2,3 Standart doz % 2,4	Çift doz % 1,9 Standart doz % 2,2 (P = 0.09)	Çift doz % 0,5 Standart doz % 0,5 (P = 0.95)	Veri yok	Önemli kanama I Çift doz % 2,5 Standart doz % 2,0 (P = 0.01) NNH: 200
CURRENT PCI ¹⁰⁸ (2010)	% 95'ine stent takılmış 17 263 PKG Hastası NSTE-AKS % 63 STEMI % 37	CURRENT gibi	KV mortalite, ME, SVO (30. günlerde) Çift doz % 3,9 Standart doz % 4,5 (P = 0.039) MRA % 0,6; GRA % 14; NNT 167	KV mortalite çift doz % 1,9 Standart doz % 1,9 Herhangi bir nedene bağlı ölüm Çift doz % 9 Standart doz % 2,1	Çift doz % 2,0 Standart doz % 2,6 (P = 0.018)	Çift doz % 0,4 Standart doz % 0,4 (P = 0.56)	Mutlak sayılar verilmemiştir (% 31 GRA standart doza karşın çift dozla)	Önemli kanama I >Çift doz % 1,6 Standart doz % 1,1 (P = 0.009) NNH: 200

^aARC olası veya kesin.

^bCURE tanımlaması.

^cRakamlar, birincil sonnokta olarak 30. günleri değil izlem süresinin tümünü gösterir.

^dTIMI kriterleri.

^ePLATO kriterleri.

^fÇalışmanın yalnızca çift-kör dönemi dahil edilmiştir (örn: yüksek ve düşük doz klopidogrel karşılaştırması).

^gCURRENT kriterleri

ARC= Academic Research Consortium (Akademik Araştırma Konsorsiyumu); MRA = mutlak risk azaltımı; b.i.d. = günde iki kez; KABG = koroner atardamar baypas greftleme; KV = kardiyovasküler; SVO = Serebrovasküler olay; ME = miyokart enfarktüsü; NA = geçerli değil; NNH = zarar vermesi gereken sayı; NNT = tedavi edilmesi gereken sayı; AD = anlamlı değil; NSTE-AKS = ST-segment yükselmez akut koroner sendrom; PKG = perkütan koroner girişim; GRA = görel risk azaltımı; STEMI = ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; HDR = hedef damar revaskülarizasyonu.

CYP2C19'u inhibe eden proton pompası inhibitörleri, özellikle omeprazol, laboratuvar ortamında klopidogrelle tetiklenmiş trombosit inhibisyonunu zayıflatmasına rağmen halen klopidogrelle birlikte proton pompası inhibitörleri verilmesinin iskemi olayları riskini artırdığına ilişkin ikna edici klinik kanıtlar mevcut değildir.^{125,126} Parasal destek sağlanmadığı için erkenden kesintiye uğrayan bir randomize çalışma PKG sonrası hastalar, AKS ve başka endikasyonları olan hastalarda başka bir deyişle ikili antitrombotik tedavi (IATT) endikasyonu olanlarda 12 ay boyunca rutin omeprazol klopidogrel kombinasyonu ile karşılaştırılmalı olarak yalnızca klopidogrelle test etmiştir. Omeprazolla iskemi olayları riskinde artış olmamasına rağmen üst gastrointestinal yol kanama oranlarında düşüş gözlenmiştir.¹²⁷ Ancak bu çalışmada iskemik olay oranı düşük düzeyde olduğundan daha yüksek riskli ortamlarda omeprazolün klopidogrelin etkinliğini azaltıp azaltamayacağı belli değildir. CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri (örn: ketokonazol) veya indükleyicilerinin (örn: rifampisin) klopidogrelin inhibitör etkisini sırasıyla anlamlı derecede azaltabilmekte veya güçlendirebilmektedir. Ancak bu ilaç NSTE-AKS hastalarında nadiren kullanılmaktadır.

Kanama, mide-bağırsak bozuklukları (diyare, karında rahatsızlık hissi) gibi klopidogrelin olumsuz etkilerine ilaveten ara sıra deri döküntüleri de görülmektedir. Nadiren trombotik trombositopenik purpura ve kan diskrazileri de oluşmaktadır. Klopidogrel alerjisi tedavisinde klopidogrelle karşı duyarsızlaştırma seçeneği kullanılır.

5.2.2.2 Prasugrel

Kimyasal yapısı klopidogrelin aktif metabolitine benzeyen prasugrel aktif metabolitinin oluşması için iki metabolizma aşamasından geçmesi gerekmektedir.¹¹⁹ Birinci metabolik aşama yalnızca plazma esterazlarına gerek duyarken, karaciğerdeki ikinci aşamaya CYP enzimleri aracılık etmektedir. Sonuçta, klopidogrelle göre prasugrel daha hızlı ve sürekliliği bir trombosit inhibisyonu sağlamaktadır.¹²⁸ Prasugrelle yanıtın proton pompası inhibitörleri dahil CYP inhibitörlerinden veya CYP2C19 geninin işlevsiz değişken formlarından ve ABCB1 fonksiyonunda azalmadan anlamlı derecede etkilenmediği görülmektedir.¹²⁹

TRITON-TIMI -38 (Prasugrel ile trombosit inhibisyonunu optimal düzeye çıkararak tedavi sonuçlarında elde edilen iyileşmenin değerlendirilmesi -Miyokart enfarktüsünde tromboliz çalışması) çalışmasında daha önce klopidogrel kullanmamış koroner anjiyografiden sonra birincil PKG uygulanacak STEMI veya yakın zamanda geçirilmiş STEMI veya orta-yüksek derecede riskli NSTE-AKS hastalarında önce 60 mg'lık yükleme dozunda, daha sonra günde 10 mg dozda verilen prasugrel ile 300 mg yükleme ve 75 mg günlük dozlarda verilen klopidogrel karşılaştırılmıştır.¹³⁰ Bu çalışmaya konservatif tedavi gören NSTE-AKS hastaları dahil edilmemiştir. Yetmiş iki saat içinde iskemi semptomları geçirmiş, TIMI risk skoru ≥ 3 , ST segment deviasyonu ≥ 1 mm veya kardiyak biyobelirteçleri yükselmiş hastalar bu çalışmaya alınmıştır. NSTE-AKS kohortunda (10 074 hasta) PKG için uygun anatomiyi tespitle kateterizasyon laboratuvarından çıktıktan 1 saat sonrasına kadar çalışma ilacı verilebilmiştir. Klopidogrel ile tedavi edilen hastaların % 11,2'si ve prasugrel hastalarının % 9,3'ünde birincil bileşik sonnokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya inme) gerçekleşmiş (HR 0,82; %95 GA 0,73-0,93; $P = 0,002$), ve esasen bunu miyokart enfarktüsü riskinde anlamlı düşüş sağlamıştır (% 9,2'den % 7,1'e; RRR % 23,9; % 95 GA 12,7-33,7; $P < 0,001$).¹³⁰ Ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler nedenli ölüm oranları arasında hiçbir farklılık yoktur. Hasta kohortunun tümünde kesin veya olası stent trombozu (ARC tarafından tanımlandığı gibi) klopidogrel grubuna kıyasla prasugrel grubunda anlamlı derecede azalmıştı (% 2,4'e karşın % 1,1; HR 0,48; %95 GA 0,36-0,64; $P < 0,001$). NSTE-AKS hastalarına ilişkin karşıt değerler mevcut değildir.

Kohortun tümünde KABG ile ilişkili olmayan TIMI kriterlerine göre önemli kanamaların oranında anlamlı bir artış olmuş (% 1,8'e karşın % 2,4; HR 1,32; % 95 GA 1,03-1,68; $P = 0,03$), bunu spontane kanama oranlarındaki anlamlı artış belirlemiştir (% 1,1'e karşın % 1,6; HR 1,51; % 95 GA 1,09-2,08; $P = 0,01$), Atardamara giriş yerindeki kanama oranlarının daha düşük olması (% 0,7'e karşın % 0,6; HR 1,18; % 95 GA 0,77-1,82; $P = 0,45$) güçlü bir pıhtı önlerici ilacı uzun zaman kullanmanın kanamayı belirleyici faktör olduğu anlamını taşımaktadır. Klopidogrelle göre prasugrelle yaşamı tehdit edici kanama (sırasıyla % 0,9 ve % 1,4; HR 1,52; % 95 GA 1,08-2,13; $P = 0,01$) veya ölümcül kanama (sırasıyla % 0,1 ve 0,4; HR 4,19; %95 GA 1,58-11,11; $P = 0,002$) anlamlı derecede artmıştı. Serebrovasküler olaylar geçirmiş hastalarda prasugrelin zararlı olduğuna ilişkin net kanıtlar vardı. Ayrıca, 75 yaş üstü hastalarla düşük kilolularda (<60 kg) net olarak belirgin bir klinik yarar sağlanamamıştır. Diyabet hastalarında kanama riskinde artış olmaksızın daha büyük bir yarar sağlanmıştır. Böbrek bozukluğu olan (CrCl <60 ml/dk) veya olmayan (CrCl >60 ml/dk) hastalar arasında ilacın etkinliği açısından herhangi bir fark yoktur.

Prasugrelin olumsuz etkileri. TRITON çalışmasında saptanan diğer olumsuz etkiler prasugrel ve klopidogrelle görülenlere benzemektedir. Her bir grupta trombositopeni eşit sıklıkla oluşurken (% 0,3) prasugrelle nötropeni daha az görülmüştür (% 0,2'ye karşın <% 0,1; $P = 0,02$).

5.2.2.3 Tikagrelor

Tikagrelor yeni bir kimyasal yapıya sahip ilaç sınıfına ait, oral yolla alınan, geridonüşlü olarak P2Y₁₂ inhibitörüne bağlanan plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir siklopentilriazolopirimidin bileşimidir. P2Y₁₂ inhibisyonunun düzeyi plazma tikagrelor düzeyi ve daha düşük oranda aktif metabolitiyle belirlenmektedir. Prasugrelle olduğu gibi klopidogrelle karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk ve tutarlı biçimde başlar. Ayrıca, etkisini daha hızlı gösterdiğinden trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır (Tablo 8).¹³¹ Tikagrelor, CYP3A inhibitörleri yoluyla metabolize edilen simvastatin gibi ilaçların düzeylerini yükseltmektedir. Buna karşın diltiazem gibi ılımlı etkili CYP3A inhibitörleri tikagrelor düzeylerinin yükselmesine ve etkisinin ortadan kalkma hızının yavaşlamasına neden olmaktadır.

PLATO (Trombosit inhibisyonu ve hasta sonuçları) çalışmasında orta-yüksek risk altında olan konservatif veya invaziv tedavi planlanmış NSTE-AKS hastaları veya birincil PKG planlanmış STEMI hastaları yükleme dozu 300 mg, günlük dozu 75 mg olan klopidogrel veya yükleme dozu 180 mg, günlük dozu günde iki kez 90 mg olan tikagrelorle randomize edilmiştir. PKG uygulananların ayrıca çift-kör yöntemiyle 300 mg yükleme dozunda klopidogrel (total yükleme dozu 600 mg) veya plasebo tikagrelor grubunda ise başlangıçtaki yükleme dozundan sonra 24 saatten uzun zaman geçmişse ilaveten 90 mg tikagrelor veya plasebosunu almaları önerilmiştir. Tedavi 12 ay kadar sürmüştür. Tedavi süresinin en az 6 ay olması ve çalışma ilacının kullanım süresinin ise ortalama 9 ay olması amaçlanmıştır. Toplamda 11 067 hastaya kesin olarak NSTEMI veya kararsız anjina tanısı konmuştur. NSTE-AKS hastalarının son 24 saat içinde atak geçirmeleri ve aşağıda belirtilen çalışmaya alınma kriterlerinden en azından ikisine sahip olmaları gerekmektedir: miyokart nekrozuna ilişkin biyolojik belirteçlerin düzeyinde yükselme; iskemik ST-segment değişiklikleri; artmış riskle ilişkili klinik özellikler (örn: yaş ≥ 60 yıl, miyokart enfarktüsü veya KABG öyküsü; en azından 2 damarın ≥ 50 'sini etkilemiş lezyonlarla karakterize KAH, önceden geçirildiği kanıtlanmış serebrovasküler hastalık, diyabet mellitus, periferik damar hastalığı veya kronik böbrek işlev

Tablo 8 P2Y₁₂-inhibitörleri

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Sınıf	Tiyenopiridin	Tiyenopiridin	Triazolopirimidin
Geridönüşlülük	Geridönüşsüz	Geridönüşsüz	Geridönüşlü
Etkinleşmesi	Ön ilaç, metabolizasyon ile sınırlanır	Ön ilaç, metabolizasyon ile sınırlanmaz	Aktif ilaç
Etki başlangıcı^a	2-4 saat	30 dakika	30 dakika
Etki süresi	3-10 gün	5-10 gün	3-4 gün
Önemli cerrahi girişim öncesi ilacın bırakılması	5 gün	7 gün	5 gün

^aTrombosit kümeleşmesinin % 50 oranında engellenmesi

bozukluğu. Hasta kohortunun tümünde birincil bileşik etkinlik sonnoktasının (damar hastalıklarından ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme) görülme sıklığı klopidogrel grubunda % 11,7 iken, tikagrelor grubunda % 9,8'e inmiştir (HR 0.84; % 95 GA 0,77–0,92; $P < 0.001$). Önceden tanımlanmış istatistiksel analiz planına göre damar hastalıklarıyla ilişkili ölüm oranı anlamlı derecede, % 5,1'den % 4'e (HR 0.79; % 95 GA 0,69–0,91; $P = 0.001$) ve miyokart enfarktüsü oranı % 6,9'dan % 5,8'e (HR 0.84; % 95 GA 0,75–0,95; $P = 0.005$) düşmüştür. İnme oranlarında hiçbir anlamlı farklılık yoktu (%1,3'e karşın %1,5; $P = 0.22$). Kesinleşmiş stent trombozu oranı %1,9'dan % 1,3'e ($P < 0.01$) ve total mortalite % 5,9'dan %4,5'a düşmüştü ($P < 0.001$). Genellikle, PLATO çalışmasında tanımlanmış önemli kanama oranları açısından klopidogrelle tikagrelor grupları arasında hiçbir anlamlı farklılık mevcut değildi (sırasıyla % 11,2 ve % 11,6; $P = 0,43$). KABG cerrahisine bağlı olmayan önemli kanama oranları klopidogrel grubunda %3,8'den tikagrelor grubunda % 4,5'e yükselmisti (HR 1.19; % 95 GA 1,02–1,38; $P = 0,03$). KABG cerrahisiyle ilişkili önemli kanama oranları tikagrelor ve klopidogrel gruplarında benzerdi (sırasıyla % 7,4 ve % 7,9; $P = 0.32$). Klopidogrelle göre tikagrelorla ufak tefek kanamaların oranı artmıştı. Tikagrelor grubunda total ölümcül intrakraniyal kanama oranları daha yüksek olmasına rağmen genellikle ölümcül kanamaların oranı açısından gruplar arasında farklılık yoktu (her iki grupta % 0,3). Başlangıçta troponin testi pozitif olanlarda klopidogrel yerine tikagrelor kullanımı ile birincil sonnokta oranlarında anlamlı bir azalma gözlenirken (% 12,3'e karşın % 10,3; HR: 0.85, GA: 0.77–0.94), başlangıçta troponin testi negatif olanlarda bu yarar gözlenmemiştir (% 7'ye karşın % 7). Yine kesin tanısı kararsız anjina olanlara (% 9,1'e karşın % 8,6; HR 0.96, GA 0,75–1,22) göre kesin NSTEMI (% 13,9'a karşın % 11,4; HR 0.83, CI 0.73–0.94) tanısı konanlarda birincil sonnokta sıklığının azaldığı görülmüştür. Tikagrelor kullananlarda stent tromboz oranlarında azalma hastalığın daha erken döneminde görülmüştür.¹³³ Miyokart enfarktüsü ve ölüm olaylarının azalması açısından en büyük yarar giderek artan oranda 12. aylarda görülmüş, olay oranı eğrileri 12. aylarda birbirlerinden uzaklaşmayı sürdürmüştür.¹³²

Tikagrelor KABG sonrası erken ve geç dönemde ölüm oranlarını azaltmıştır. KABG uygulanmış ve 7 günden kısa süre çalışma ilacı almış 1261 hastadan tikagrelor alanların % 10,6 ve klopidogrel alanların ise % 13,1'inde birincil bileşik sonnokta olayları meydana gelmiştir (HR 0.84; % 95 GA 0,60–1,16; $P = 0,29$). Tikagrelorla total mortalite % 9,7'den % 4,7'e (HR 0.49; GA 0,32–0,77; $P < 0,01$), kardiyovasküler nedenli ölüm % 7,9'dan % 4,1'e (HR 0.52; % 95 GA 0,32–0,85; $P < 0,01$), kardiyovasküler nedenlere bağlı olmayan ölüm oranı ise % 2,0'den % 0,7'e düşmüştür ($P = 0.07$). İki grup arasında KABG ile ilişkili önemli kanama oranları açısından anlamlı farklılık yoktu. Çalışma protokolüne göre kanama açısından güvenli bir ortam oluşturduğu düşünüldüğünde tikagrelorle yeniden başlanmalıdır (aşağıya bkz).¹³⁴

Tikagrelor olumsuz etkileri. Küçük çaplı veya KABG ile ilişkili olmayan önemli kanama oranlarında artış dışında tikagrelor ile oluşan olumsuz etkiler nefes darlığı, ventriküler duraksamaların sıklığında artış ve ürik asit düzeylerinde asemptomatik artışları içerir.^{132,135,136} Tikagrelorla tetiklenen nefes darlığı en büyük sıklıkla (% 15'e kadar) tedavinin ilk haftası içinde meydana gelmektedir. Nefes darlığı geçici olabildiği gibi tedavinin kesilmesine kadar devam edebilirse de nadiren tedavinin kesilmesine neden olacak derecede şiddetlenmektedir.^{132,137} Nefes darlığının kalp veya akciğer işlevlerinde bozuklukla ilişkili olmadığı görülmektedir.¹³⁷ Tikagrelorla ilişkili ventriküler duraksamalar çoğu kez gece gelen asemptomatik nokturnal sinoatriyal duraksamalar şeklindedir. Yakın zamanda kalıcı ritim düzenleyici cihazlarla (pacemaker) tedavi edilmemiş, ilerlemiş sinoatriyal hastalığı ya da ikinci veya üçüncü derecede atriyoventriküler bloku olanlarda dikkatli olunması önerilir. Nefes darlığı ve ventriküler duraksamaların mekanizması belli değildir.¹³⁷ PLATO çalışmasında klopidogrelle kıyasla tikagrelor hastalarının serum kreatinin düzeylerinde hafif bir artış görülmüş, bu farklılık tedavinin kesilmesinden 1 ay sonra düzelmiştir.¹³² Gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri döküntüleri açısından tikagrelor ve klopidogrel benzerlik göstermiştir.¹³⁶

5.2.2.4 Cerrahi için P2Y₁₂ inhibitörlerinin kesilmesi

NSTE-AKS hastalarında yararı riskinden daha fazla olduğu için ikili antitrombosite tedaviye erken dönemde başlanmalıdır. KABG'ye gerek duyulma ihtimali nedeniyle anjiyografiden önce tiyopiridinlerin kesilmesi konusu tartışılmıştır. Eskiden gerçekleştirilmiş birkaç çalışma KABG'den önce klopidogrel alan hastalar arasında önemli kanama riskinin arttığını ileri sürmüştür. CURE çalışmasında KABG'ye kadar geçen ortalama süre 26 gün, hastanede yatanlar için ise ortalama 12 gün idi.¹¹³ Klopidogrelle kesme kararı yerel uygulama rutinlerine bırakılmıştı. KABG sonrasına (RR 0.97, % 95 GA 0,75–1,26) göre KABG öncesi (RR 0.82, % 95 GA 0,58–1,16) verilen klopidogrel plaseboya kıyasla iskemi olayları riskini azaltmada belirgin derecede daha fazla yarar sağlamıştır. Klopidogrelle önemli kanama oranları daha fazla artmış (RR 1.27, % 95 GA 0,96–1,69), KABG'den 5 gün önce klopidogrel kesildiğinde bu riskin azalmış olduğu görülmüştür. Ardışık gözlemsel çalışmalar klopidogrel KABG'den önceki 5 gün içinde verildiğinde mortalitenin aksine kan transfüzyon veya yeniden cerrahi girişim oranlarının anlamlı derecede yükselmiş olduğunu göstermiştir.^{138–140} ACUITY çalışmasında KABG uygulanan 1539 hastanın % 50,9'u cerrahiden önce klopidogrel almıştı. KABG'den önce klopidogrel verilmeyenlere göre klopidogrel alan hastalar daha uzun süre hastanede yatmış (8.9

güne karşı 12 gün $P = 0.0001$); olmalarına rağmen 30. günlerde iskemik olaylarının (ölüm, miyokart enfarktüsü veya planlanmamış revaskülarizasyon) (% 17,3'e karşı % 12,7; $P < 0.01$) azaldığı gözlemlenirken, KABG ile ilişkisi olmayan (sırasıyla, %3.2 ve %3.4; $P = 0.87$) veya KABG sonrası önemli kanama olaylarında (sırasıyla, % 50,9 ve % 50,3; $P = 0,83$) artış olmamıştır. Cerrahiden önce klopidogrel kullanılması aşırı kanamanın aksine azalmış iskemik olaylarının bağımsız bir öngördürücü faktörüydü.¹⁴¹

KABG'den önce klopidogrel vermesi veya kesme zamanlamasından başka faktörler de aşırı kanama oluşumunda rol oynayabilmektedir. Elektif olan veya olmayan KABG uygulanan 4794 hastayla yapılan bir çalışmada kanamaya ilgili bileşenlerin (kanama için yeniden cerrahi girişim, eritrosit transfüzyonu veya hematokrite $> \% 15$ oranında düşme) tümüyle ilişkili bağımsız faktörler başlangıç hematokrit değeri ($P < 0,0001$), pompa eşliğinde uygulanan cerrahi ($P < 0.0001$), KABG'i gerçekleştiren cerrahın deneyimi ($P = 0,02$), kadın cinsiyet ($P < 0.0001$), düşük CrCl ($P = 0.0002$), anjina varlığı

($P = 0,0003$), KABG'den önce GP IIb/IIIa reseptör inhibitör tedavisi ($P = 0,0004$) ve hastalıklı damarların sayısını içermekteydi ($P = 0,002$).¹⁴² Diğer faktörler hesaba katıldığında 5 gün içinde klopidogrel kullanılması daha yüksek bir kanama riskiyle ilişkilendirilmemişti (OR 1.23; % 95 GA 0.52-2.10; $P = 0.45$).

Yüksek riskli anatomik patolojileri olan (örn: sol ana koroner atardamar veya proksimal çoklu damar hastalığı) iskemik durumu devam eden yüksek riskli hasta kohortlarında klopidogrel kesilmesi önerilmemektedir. Bu hastalara kanamanın azaltılmasına özellikle dikkat edilerek klopidogrel tedavisi altındayken KABG uygulanmalıdır.¹⁴³ Ancak kanama riski çok yüksek (yinelenen KABG veya kapak cerrahisiyle birlikte uygulanacak kompleks KABG) aktif iskemisi olan hastalarda bile cerrahiden 3-5 gün öncesinden itibaren klopidogrel kesilmesi ve geçiş stratejilerinin düşünülmesi makul olabilir (aşağıya bkz).

PLATO çalışmasında KABG'den 5 gün önce klopidogrel, 1-3 gün önce tikagrelor tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. KABG cerra-

Antiiskemik ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Başlangıç yüklemesi dozu 150-300 mg ve uzun dönemde idame dozu 75-100 mg olmak üzere, tedavi stratejisinden bağımsız olarak kontrendikasyonu olmayan hastaların tümüne aspirin verilmelidir.	I	A	107, 108
Aşırı kanama riski gibi kontrendikasyonlar yoksa, olabildiğince kısa sürede aspirine bir P2Y ₁₂ inhibitörü ilave edilip 12 ay devam edilmelidir.	I	A	110, 130, 132
Gastrointestinal kanaması veya peptik ülser öyküsü olan hastalarda İATT ile bir proton pompası inhibitörünün (omeprazol tercih edilmesin) birlikte kullanılması önerilir. Bu kombinasyon birçok başka risk faktörü (Helikobakter pilori enfeksiyonu, ≥ 65 yaş, birlikte pıhtıönerler veya steroid grubu ilaçların kullanımı) olan hastalar için de uygun bir seçimdir.	I	A	125-127
Klinik açıdan gerekli olmadıkça ilk olaydan sonraki 12 ay içinde P2Y ₁₂ inhibitörlerinin uzun süreli veya tamamen kesilmesi önerilmemektedir.	I	C	-
Başlangıç tedavisinin stratejisinden bağımsız olarak, daha önce klopidogrelle tedavi edilenler de dahil olmak üzere (tikagrelor başlandığında klopidogrel kesilmesi gerekir) orta-yüksek derecede iskemik olay riski altında olan hastaların (örn: troponin düzeyleri yükselmiş) tümüne tikagrelor (180 mg'lık yüklemesi dozu; günde iki kez 90 mg) önerilir.	I	B	132
Yüksek bir yaşamı tehdit edici kanama riski veya başka kontrendikasyonlar yoksa, koroner anatomisi bilinen, daha önce P2Y ₁₂ inhibitörü kullanmamış (özellikle diyabetik) PKG uygulanacak hastalarda prasugrel (yüklemesi dozu: 60-mg, günlük dozu 10 mg) kullanılması önerilmektedir. ^d	I	B	130
Tikagrelor veya prasugrel kullanamayan hastalar için klopidogrel (yüklemesi dozu 300-mg; günlük dozu, 75-mg) önerilir.	I	A	110, 146, 147
Tikagrelor veya prasugrel seçeneği düşünülmediğinde invaziv strateji planlanan hastalar için 600 mg'lık yüklemesi dozunda klopidogrel verilmesi (veya başlangıçta 300 mg'lık yüklemesi dozu ardından PKG sırasında ilaveten 300 mg klopidogrel) önerilir.	I	B	108, 114, 115
Kanama riski artmamış, PKG tedavisi uygulanmış hastalarda ilk 7 gün daha yüksek klopidogrel (150 mg/gün) idame dozunun kullanılması düşünülmelidir.	IIa	B	108
Rutin olarak trombosit fonksiyon testlerine göre klopidogrel idame dozunun yükseltilmesi önerilmemekle birlikte seçili olgularda bu yöntem düşünülebilir.	IIb	B	124
Klopidogrel kullanıldığında seçili olgularda ya genotipleme ya da trombosit fonksiyon testlerinin yapılması düşünülebilir.	IIb	B	119, 121
Daha önce P2Y ₁₂ inhibitörleriyle tedavi edilmiş, acil olmayarak önemli bir cerrahi girişim geçirmesi gereken (KABG dahil) hastalarda klinik açıdan mümkün ve hasta iskemik olaylar açısından yüksek risk altında değilse, cerrahi girişimin tikagrelor veya klopidogrel kesildikten sonra en azından 5 gün, prasugrel bırakıldıktan sonra ise 7 gün ertelenmesi düşünülmelidir.	IIa	C	-
KABG cerrahisi sonrasında güvenli olduğu düşünülür düşünülmez (yeniden) tikagrelor veya klopidogrelle başlanması düşünülmelidir.	IIa	B	134
Aspirinle steroid yapısında olmayan bir antiinflamatuar ilaç (seçici Cox-2 inhibitörleri ve seçici olmayan NSAID) kombinasyonu önerilmemektedir.	III	C	-

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

^dDaha önce klopidogrelle tedavi edilen hastalarda ve/veya koroner anatomisi bilinmeyenlerde genel endikasyon olarak prasugrel 'Revaskülarizasyon Kılavuzlarında' IIa sınıfı önerileri kategorisine dahil edilmiştir. Burada sınıf I öneriler spesifik olarak tanımlanmış bir altgrubu ifade etmektedir. KABG = koroner atardamar baypas grefti; COX= siklooksijenaz; İATT= ikili oral antitrombositler tedavisi; NSAID = steroid yapısında olmayan antiinflamatuar ilaç; PKG= perkütan koroner girişim.

hisinden önceki veya sonraki 7 gün içinde çalışma ilacı alan hastaların analizinde KABG ile ilişkili transfüzyonlar ve önemli kanamaların oranları klopidogrel veya tikagrelor ile herhangi bir farklılık göstermemekteydi.¹³⁴ Bu hasta kohortunda iki grup arasında inme ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü oranları anlamlı derecede farklı olmamasına rağmen tikagrelor grubunda ölüm oranları yarı yarıya düşmüştü (% 9,7'e karşın % 4,7; HR 0.49; % 95 GA 0,32-0,77; P <0.01). Bu farklılığın büyük bir bölümü KABG sonrası erken dönemde oluşmuştu. Bu analizde her bir grupta hastaların % 36'sı cerrahiden sonraki 7 gün içinde, % 26-27'si ise 7 günden sonra yeniden tikagrelor veya klopidogrelle başlamış, % 37-38'i bu ilaçları bir daha almamıştı. KABG cerrahisinden sonra yeniden ilaca başlanmanın en uygun zamanı hâlâ belli değildir.

5.2.2.5 İkili antitrombositer tedavinin (İATT) kesilmesi

Antitrombositer ilaçların kesilmesi nöks olaylarının artmasına yol açabilmektedir.^{112,144} Stent yerleşiminden hemen sonra bu tedavinin kesilmesi özellikle olumsuz bir prognoz taşıyan, mortalite riski 1. aylarda % 15-45 arasında değişen subakut stent trombozu riskini artırmaktadır. İlaç salan stent takılmamış hastalarda AKS'den 1 ay aşkın zaman sonra cerrahi girişimin gerekli olduğu hallerde bu ilaçların kesilmesi makul olabilir.

Acil cerrahi (örn. sinir cerrahisi) gerekliliğinde veya lokal tedaviyle kontrol altına alınamayan önemli kanamada İATT'nin kesilmesi gerekli olduğunda, yerine etkinliği kanıtlanmış alternatif bir tedavi önerilemez. Etkili olduklarına ilişkin kanıtlar olmaksızın düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH'ler) kullanılması savunulmuştur.¹⁴⁵

Üç P2Y₁₂ inhibitörünün kısa ürün bilgileri cerrahiden 7 gün önce kesilmeleri gerektiğini belirtmektedir. Ancak İATT tedavisi altındayken cerrahi girişimler için sevk edilen hastaların tedavisi hem aciliyetin derecesine hem de bireysel hastanın tromboz ve kanama risklerine bağlıdır. İATT tedavisi veya en azından yalnızca asetilsalisilik asit alırken hastalara cerrahi girişimlerin çoğu (kabul edilebilir kanama oranlarıyla) uygulanabilmektedir. Hastanın riskini belirlemek ve en iyi stratejiyi seçmek için birden çok dal uzmanını (kardiyolog, anesteziyolog, hematolog ve cerrah) ilgilendiren bir yaklaşım gerekmektedir.

NSTE-AKS hastaları için cerrahiyle ilişkili kanama riski tedavinin kesilmesiyle bağlantılı yinelenen iskemi olaylarının riskine göre değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede cerrahinin niteliği, iskemi riski, KAH'ın yaygınlık derecesi, akut ataktan itibaren geçen zaman, PKG uygulanmış hastalar için PKG'den itibaren geçen süre, PKG'nin uygulanıp uygulanmadığı, ilaç salan stentlerin kullanılıp kullanılmadığı ve stent trombozu riski unutulmamalıdır. Düşük-orta derecede kanama riski taşıyan cerrahi girişimlerde cerrahlar ikili oral antitrombositer tedavi alan hastayı ameliyat etmeleri için cesaretlendirilmelidir. Cerrahi sırasında ölçülü bir P2Y₁₂ inhibisyonunun uygun olduğu düşünüldüğünde (sıklıkla KABG uygulanan AKS hastalarında erken postoperatif dönemde olduğu gibi) ilaçlar ameliyat tarihine yaklaşıldığında kesilebilir. Prasugrel cerrahiden 7 gün, tikagrelor ise 5 gün önce kesilebilir. Cerrahiden önce (örn: stent yerleşiminden sonraki ilk haftalar içinde) antitrombositer tedaviyi kesmenin çok yüksek risk taşıdığı, çok yüksek riskli hastalarda cerrahiden önce kısa yarılanma ömrü olan geridönüşlü bir antitrombositer ilaçla tedaviye geçilmesi (örn: GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinden tirofiban veya eptifibatit) önerilmişse de bu yaklaşım henüz kanıtlara dayanmamaktadır. Güvenli olduğu düşünülür, düşünülmez yeniden

ikili antitrombositer tedaviye başlanmalıdır.

5.2.3 Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri

Klinik kullanım için onaylanmış üç GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü farklı ilaç sınıflarına ait i.v. ilaçlardır. Absiksimap bir monoklonal antikor parçacığı, eptifibatit bir siklik peptid ve tirofiban bir peptidomimetik moleküldür. İlk olarak tıbbi tedavi görmüş ve PKG planlanmış 29 570 hastanın bir metaanalizi GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile ölüm veya ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü açısından % 9'luk bir göreceli risk azaltımı olduğunu göstermiştir (% 11,5'e karşın % 10,7; P =0.02).¹⁴⁹ GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile tamamen tıbbi tedavi gören hastalarda, plaseboya göre ölüm veya miyokart enfarktüsü oranlarında herhangi bir azalma görülmemiştir. Plaseboya göre GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin tek önemli yararı PKG sırasında gözlenmiştir (sırasıyla % 10,5 ve % 13,6; OR 0,74; % 95 GA 0.57-0,96; P =0,02). GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanılması önemli kanama komplikasyonlarında artışla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen intrakranyal kanama oranları anlamlı derecede yükselmemiştir. Bu inhibitörlerle yapılan eski çalışmaların birçoğu klopidogrel veya daha yeni P2Y₁₂ inhibitörlerinin bulunmadığı yıllarda yapılmıştı.

Önceden veya girişim sırasında glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerine başlanması

Bir 2 x 2 faktöriyel tasarımlı (ACUITY) çalışmada 9207 hastada ertelenmiş selektif (yalnızca PKG sırasında) veya rutin olarak önceden verilen bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü karşılaştırmalı olarak test edilmiştir.¹⁵⁰ Ertelenmiş selektif stratejide, hastaların % 56,7'sinde 13.1 saat ve öntedavi stratejisinde ise hastaların % 98,3'ünde 18,3 saat (tedavi öncesi ortalama 4 saat) GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanılmıştır. Genelde hastaların % 64'ü anjiyografi veya PKG'den önce tiyepiridin grubu ilaçlardan almıştır. Ertelenmiş selektif strateji rutin öncel tedavi stratejisi ile kıyaslandığında iskemik olay oranlarında anlamlı bir farklılık (sırasıyla % 7,9 ve 7,1; RR 1.12; % 95 GA 0.97-1.29; P = 0.13) olmaksızın 30 günde KABG ile ilişkili olmayan önemli kanama oranlarında düşüşe yol açmıştır (sırasıyla, % 4,9 ve % 6,1; RR 0.80; % 95 GA 0,67-0,95; P = 0.009). Otuzuncu günlerde hem iskemik sonuçları hem de önemli kanamaları içeren net klinik sonuçları benzerdi (sırasıyla, % 11,7 ve % 11,7; RR 1.00; % 95 GA 0,89-1,11; P = 0.93; Eşit etkinlik için P-değeri <0,001).

EARLY-ACS (ST- segment yükselmesi akut koroner sendromda erken dönemde glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonu) çalışması invaziv strateji kapsamına alınmış 9492 hastayı eptifibatit veya plaseboya randomize etmiş, PKG için yapılan anjiyografi sonrasında gerekli görüldüğünde eptifibatit kullanılmıştır.¹⁵¹ Birincil sonnokta kriteri olarak ölüm, miyokart enfarktüsü, acil revaskülarizasyon gerektiren yinelenen iskemi veya PKG sırasında oluşan ve en geç 96. saatte acilen ortadan kaldırılması gereken trombotik komplikasyon kabul edilmiştir. Ertelenmiş seçici eptifibatit tedavisi kolunda PKG uygulanmış 5559 hastanın % 38'i aktif GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü tedavisine alınmıştır. Erken veya geç dönem seçici eptifibatit tedavi grupları arasında birincil sonuç açısından önemli bir azalma meydana gelmemiştir (sırasıyla, % 9,3 ve % 10,0; OR 0,92; % 95 GA 0,80-1,06; P = 0,23). Önemli altgruplar ve birincil sonnokta (örn: troponin pozitif veya diyabetik hastalar) arasında anlamlı etkileşimler oluşmamıştır. İkincil sonnokta (30 gün içinde herhangi bir nedenden ölüm veya miyokart enfarktüsü) açısından da iki tedavi stratejisi benzeşmekteydi (erken tedavi % 11,2 ve geç tedavi % 12,3; OR 0,89; % 95 GA 0,89-1,01; P = 0,08). Çalışmanın tıbbi

tedavi fazında da (ya PKG ya da KABG'ye kadar veya 30 güne kadar tıbbi tedavi gören hastaların tümü için) aynı sonnokta incelenmiş ve 30 günlük oranların (erken eptifibatit tedavisi, % 4,3; plasebo % 4,2) benzer çıkması tıbbi tedavi görenlerde tedavinin hiçbir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Farklı tanımlamalara göre gecikmeli seçici eptifibatit tedavisine göre erken eptifibatit tedavisinde önemli kanamalara daha yüksek oranlarda rastlanmıştır (TIMI kriterlerine göre 120. saatte önemli kanamalar: % 1,8'e karşın % 2,6; OR 1,42; % 95 GA 1,97-1,89; $P = 0,015$). O halde bu çalışma modern antitrombotik tedavi ortamında, invaviv strateji uygulananlarda rutin önceden eptifibatit tedavisi verilmesinin ertelenmiş seçici eptifibatit tedavisine kıyasla, (daha az sayıda hastaya verildiğinde bile) hiçbir avantajı olmadığını göstermiştir.

Çalışmalarda tutarlı biçimde gösterildiği gibi önceden uygulanan GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri tedavisiyle daha yüksek kanama oranlarına rastlanmıştır. O halde anjiyografi sonrasında kadar GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerini kullanmamak makul bir yaklaşımdır. PKG uygulanan hastalarda kullanımları anjiyografik sonuçlara (örn: trombus varlığı, hastalığın yaygınlığı), troponin yüksekliği, P2Y₁₂ ile öncel tedavi, hastanın yaşı ve ciddi kanama olaylarını etkileyen diğer faktörlere bağlı olabilir.^{2,152} Yüksek riskli hastalarda süregelen aktif iske mi varlığında veya İATT'nin kullanılması uygun olmadığında önceden GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanılması düşünülebilir. Anjiyografiden önce eptifibatit veya tirofiban alanlar PKG sırasında ve sonrasında aynı ilaca devam etmelidir.

Trombositopeni

Onaylanmış üç GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü değişik oranlarda trombositopeniyle ilişkilendirilmektedir (bkz Bölüm 5.5.10).

Parenteral GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalarda akut trombositopeni % 0,5-5,6 oranlarında rapor edilmiştir, bu tek başına fraksiyonlanmamış heparinle elde edilenlerle kıyaslanabilir düzeydedir.^{153,154} Beş ila 11 gün sonra geç trombositopeni de oluşabilmektedir. Hem erken hem de geç dönemde oluşan trombositopeni ilaçla bağlantılı antikorlarla meydana gelebilmektedir.¹⁵⁵ Plasebo ile karşılaştırıldığında absiksimap ile ciddi trombositopeni iki kat daha yüksek oranda görülmektedir. Trombositopeni riski eptifibatit [Kararsız Anjinada Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa: İntegrilin Tedavisiyle Reseptör Baskılama (PURSUIT) çalışmasında ciddi trombositopeni oranı % 0,2]¹⁵⁶ veya tirofiban ile daha düşüktür. TARGET (Tirofiban ve ReoPro benzer etkinlik sonuçları sağlıyor mu?) çalışmasında absiksimap ile tedavi edilenlerin % 2,4'ünde, tirofiban ile tedavi edilenlerin % 0,5'inde trombositopeni gelişmiştir ($p < 0,001$).¹⁵⁷

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin karşılaştırmalı etkinliği

Çalışma popülasyonunun üçte ikisinin NSTE-AKS hastası olduğu TARGET çalışmasında PKG ortamında absiksimap ile tirofiban karşılaştırılmıştır.¹⁵⁸ Otuz gün içinde ölüm, miyokart enfarktüsü ve acil revaskülarizasyon riskini azaltmada absiksimabın standart dozlarda tirofiban üstün olduğu gösterilmiş olmasına rağmen 6. aylara gelindiğinde farklılık anlamlı değildi.¹⁵⁹ İleri çalışmalar çeşitli klinik ortamlarda daha yüksek tirofiban dozlarını araştırmıştır. Metaanalizlerin sonuçları yüksek bolus tirofiban dozunun (25 mg/kg, ardından infüzyon) absiksimapla benzer etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir.^{160,161} Eptifibatitinkilerle karşılaştırılabilir veriler mevcut değildir.

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile aspirin ve bir P2Y₁₂ inhibitörünün kombinasyonu

NSTE-AKS varlığında aspirin-P2Y₁₂ inhibitör kombinasyonuna bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü ilavesinin yararlarına ilişkin kısıtlı sa-

yıda veri mevcuttur. ISAR-REACT-2 (Koroner atardamar stentlenmesi ve antitrombotik rejim –koroner tedavisinde erken dönemde hızlı tedavi) çalışmasında aspirin ve 600 mg klopidogrel ile ön tedavi ardından PKG sırasında absiksimap veya plaseboya randomize edilmiş yüksek riskli 2002 NSTE-AKS hastası incelenmiştir. Her bir grupta benzer oranlarda (ortalama % 24,1) diyabet hastası mevcuttu. Hastaların % 52'sinde troponin düzeyleri yükselmiş, % 24,1'i önceden miyokart enfarktüsü geçirmişti. Plasebo ile karşılaştırıldığında absiksimap ile tedavi edilen hastalarda 30 günlük ölüm, miyokart enfarktüsü veya acil hedef damar revaskülarizasyondan ibaret bileşik sonnoktanın oluşma sıklığı anlamlı derecede daha düşüktü (% 11,9'a karşın % 8,9; RR 0,75; % 95 GA 0,58-0,97; $P = 0,03$). Absiksimapla oluşan risk azaltımı çoğu kez ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ile ilişkiliydi. Özellikle troponin testi pozitif olan önceden tanımlanmış altgruplarda etkisi daha fazla belirgindi (sırasıyla, % 13,1 ve % 18,3; HR 0,71; % 95 GA 0,54-0,95; $P = 0,02$). Öncel klopidogrel tedavisinin süresi sonucu etkilememiş olduğu gibi diyabet hastaları veya troponin negatif hastalarda absiksimap tedavisinin saptanabilir belirgin bir etkisi yoktu. Ancak bu çalışmaya az sayıda diyabet hastası katılmış olduğu için çalışma herhangi bir etkiyi belirleme açısından çok zayıf bir istatistiksel güce sahip olmuş olabilir.

TRITON ve PLATO çalışmalarında sırasıyla % 55 ve % 27 oranlarında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanılmıştır. TRITON çalışmasında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri alan hastalarda TIMI tanımlamasına göre KABG ile ilişkili olmayan önemli veya küçük çaplı kanamalara daha yüksek oranda rastlanmış olmasına rağmen klopidogrel ile karşılaştırıldığında bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü prasugrelle oluşan kanamanın görece riskini etkileyememiştir (etkileşimin P-değeri, 0,19).¹⁶² Klopidogrel ile karşılaştırıldığında bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörüyle birlikte (% 6,5'a karşın % 8,5; HR 0,76; % 95 GA 0,64-0,90) veya yalnız başına (% 4,8'e karşın % 6,1; HR 0,78; % 95 GA 0,63-0,97) prasugrel ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme oranlarını daha fazla azaltmıştır. PLATO çalışmasında ti-kagrelor de bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü alan (% 10 ve % 11,1; HR 0,90; % 95 GA 0,76-1,07) veya almayan (% 9,7 ve % 11,9; HR 0,82; % 95 GA 0,74-0,92) hastalarda ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme oranlarını azaltmıştır.¹³²

Genellikle, işleme ilişkin miyokart enfarktüsü riski yüksek, ancak kanama riski yüksek olmayan PKG geçiren NSTE-AKS hastalarında bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörünün aspirin ve bir P2Y₁₂ inhibitörüyle kombinasyonu makul bir yaklaşımdır.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve ek pıhtı önler tedavi

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin yararlarını gösteren çalışmaların çoğu bir pıhtı önler ilaç kullanmıştır. Hem NSTE-AKS alanını ilgilendiren birkaç çalışma hem de gözlemsel PKG çalışmaları başlıcası enoksaparin olmak üzere DMAH'nin bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörüyle birlikte etkinliği riske atmaksızın güvenle kullanılabildiğini göstermiştir. Ancak bu kombinasyona rağmen yalnızca enoksaparin birincil PKG'de kateter trombozuna karşı yeterli korunma sağlamamaktadır.¹⁶³ OASIS-5 (İskemik sendromlara ilişkin stratejileri değerlendirme organizasyonu-5) çalışmasında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri aspirin, klopidogrel kombinasyonu ya 1308 hastada fondaparinuxla veya 1273 hastada enoksaparinle birlikte kullanılmıştır.¹⁶⁴ Genelde enoksaparinle göre fondaparinux ile kanama komplikasyonları daha düşüktü (bkz Bölüm 5.3). ACUITY çalışmasında aspirin, klopidogrel ve bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörüyle kullanılan bivalirüdin ve UFH/DMAH'in eşdeğer güvenlik ve etkinlikte olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁵ Bivalirüdinle bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörünün kombinasyonu yalnızca bivalirüdin kullanımına göre

benzer oranda iskemik olaylara yol açmakla birlikte daha yüksek oranda önemli kanamalarla ilişkilendirilmiştir.¹⁶⁶ O halde rutin kullanım açısından bu kombinasyon önerilemez.

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin dozajı

Rutin uygulamada GP IIb/ IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı birkaç kayıt çalışmasında araştırılmıştır. Kısmen aşırı doza bağlı olarak önemli kanamaların yüksek oranlarda olduğu gözlenmiştir.^{167,168} Aşırı dozlarla ilişkili faktörler yaşlılık, kadın cinsiyet, böbrek yetersizliği, düşük beden ağırlığı, diabetes mellitus ve konjestif kalp yetersizliğini içermektedir. Uygun dozları kullananlara göre aşırı dozlarda GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri alan hastalarda önemli kanamalar (düzeltilmiş oran) % 30 oranında daha fazla görülmüştür. O halde klinik çalışmalarda gözlemlenen kanama olaylarının oranı, hastalarda eşlik eden hastalıkların daha sık görülme eğiliminde olduğu gerçek yaşamdaki oranları yeterince temsil etmeyebilir.

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Oral antitrombotik ilaçlar, bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü ve pıhtıöner ilaçların kombinasyonunu kullanırken iskemi ve kanama olayları riski göz önüne alınmalıdır.	I	C	-
İOTT ile tedavi edilen hastalar arasında PKG için riski yüksek (troponin düzeyi yükselmiş, görünür trombus), kanama riski düşük olanların tedavisine bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörünün ilave edilmesi önerilir.	I	B	152, 161
P2Y ₁₂ inhibitörleriyle yüklemeye dozu verilmemiş yüksek riskli hastalarda anjiyografiden önce aspirine eptifibatit veya tirofiban eklenmesi düşünülmelidir.	IIa	C	-
Yüksek riskli hastalarda, iskemi devam etmesine karşın kanama riski düşüğe, İOTT'ye ilaveten erken dönem anjiyografiden önce eptifibatit veya tirofiban kullanılması düşünülebilir	IIb	C	-
Bir invaziv tedavi stratejisinde anjiyografiden önce rutin olarak GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanılması önerilmemektedir.	III	A	151, 170
Konservatif tedavi altında İOTT alan hastalar için GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri önerilmemektedir.	III	A	150, 151

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

İOTT = ikili oral antitrombotik tedavi; GP = glikoprotein; PKG = perkütan koroner girişim

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ve koroner atardamar baypas greftleme cerrahisi

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri alırken KABG cerrahisi geçiren hastalar yeterli kanama kontrolü, cerrahiden önce ve mümkünse cerrahi sırasında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kesilmesini temin eden uygun önlemlerin alınmasını gerektirir. Eptifibatit ve tirofiban kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduklarından (~2 saat) reseptöre geridönüşlü bağlanmaya bağımlı trombosit fonksiyonu KABG cerrahisi sonrası normale dönebilmektedir. Absiksımaz plazmada kısa bir yarılanma ömrüne (10 dk) sahip olmasına rağmen trombositten yavaş yavaş ayrışır ve yarılanma ömrü yaklaşık 4 saate ulaşır. O halde infüzyon sonlandıktan yaklaşık 48 saat sonra trombosit kümeleşme yanıtı normal veya normale yakın düzeylere ulaşmaktadır (ancak reseptöre bağımlı absiksımaz çok daha uzun süre tespit edilebilir). Aşırı kanama oluştuğunda taze trombosit transfüzyonları uygulanabilir (bkz Bölüm 5.5.9). Tirofiban ve eptifibatit uygulamasıyla ilişkili önemli hemorajik komplikasyonların tedavisinde trombosit transfüzyonuyla birlikte veya yalnız başına taze donmuş plazma veya kriyopresipitat ile fibrinojen takviyesi de düşünülebilir.

5.3 Pıhtıöner ilaçlar

Trombin oluşum ve/veya aktivitesini engellemek ve dolayısıyla trombusla ilişkili olayları azaltmak için NSTE-AKS'nin tedavisinde pıhtıöner ilaçlar kullanılır. Trombositlerin inhibisyonuna ilaveten pıhtıöner tedavinin etkili, hatta iki yaklaşımın kombinasyonunun tekil tedaviye göre daha etkili olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur. NSTE-AKS'de pıhtılaşma süreçlerinin farklı düzeylerine etkili birkaç pıhtıöner ilaç araştırılmış veya araştırma evresindedir.

Pıhtılaşmayı dolaylı yoldan engelleyenler (etkilerini tam olarak göstermek için antitrombine gerek duyarlar)

Dolaylı yoldan trombini engelleyenler: UFH

DMAH'ler

Dolaylı yoldan faktör Xa'yı engelleyenler: DMAH'ler

fondaparinuks

Pıhtılaşmayı doğrudan engelleyenler

Faktör Xa'yı doğrudan engelleyenler: apiksaban, rivaroksaban, otamiksaban

Trombini doğrudan engelleyenler (DTI'ler): bivalirudin, dabigatran
Pıhtıöner ilaçlar ve pıhtılaşma süreçlerine etkileri Şekil 3'de gözden geçirilmiştir. Pıhtıöner ilaçlara ilişkin daha ayrıntılı bilgiler için başka referanslara bakınız.¹⁷¹

5.3.1 Dolaylı yoldan pıhtılaşma süreçlerini engelleyenler

5.3.1.1 Fondaparinuks

Klinik kullanıma elverişli tek selektif etkinleşmiş faktör X (faktör Xa) inhibitörü olan fondaparinuks tüm heparin formları için ortak bir antitrombin bağlayıcı dizine yapısal olarak benzeyen yapay bir pentasakkarit türevidir. Yüksek bir afiniteyle geridönüşlü ancak kovalan olmayan bağlarla antitrombine bağlanarak pıhtılaşma faktörü faktör Xa'yı inhibe eder. Faktör Xa'nın antitrombin aracılı inhibisyonunu katalize ederek trombin oluşumunu engeller. Fondaparinuks antitrombinin faktör Xa'yı inhibe etme yetisini 300 kat güçlendirmektedir. Faktör Xa'nın bir ünitesinin inhibisyonu 50 U trombin üretimini engellemektedir.

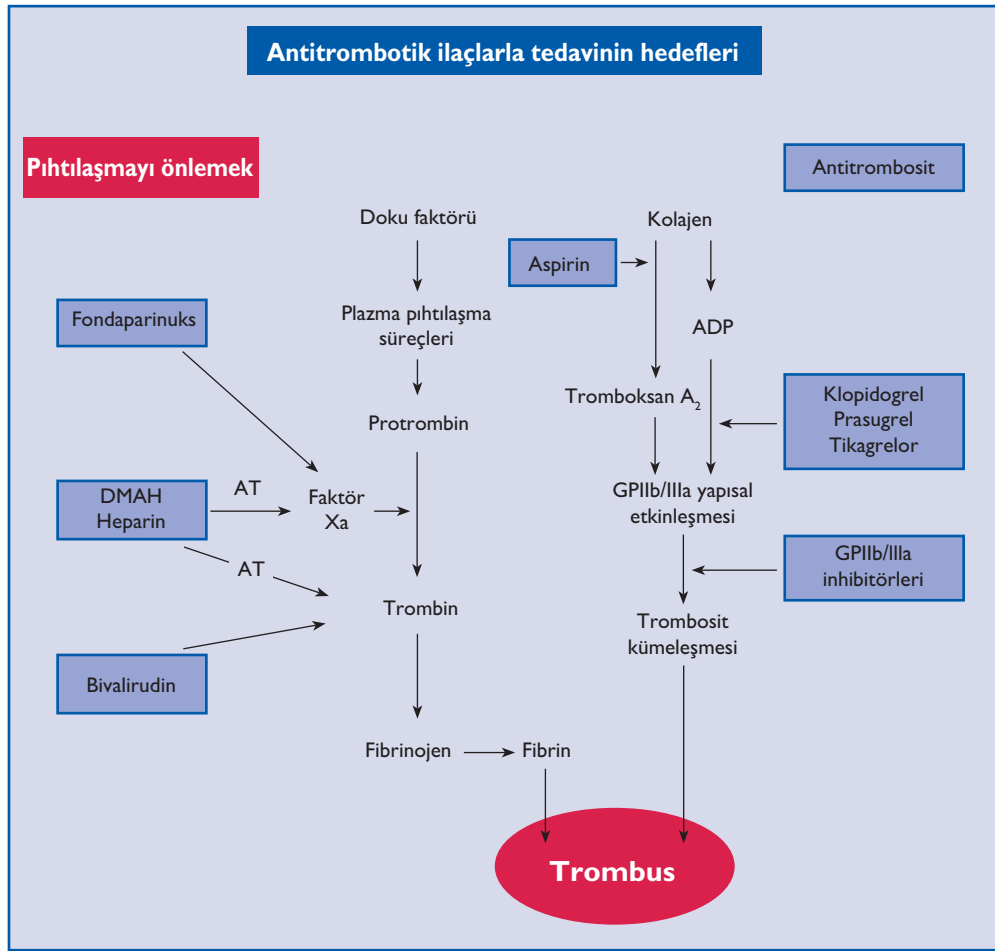
Deri altı yolla verilen fondaparinuks % 100 biyoyararlanıma ve 17

saatlik eliminasyon yarılanma ömrüne sahip olduğundan günde bir kez verilebilir. Başlıca böbrek yoluyla atıldığından $CrCl < 20$ mL/dk olduğunda kullanılması sakıncalıdır. Fondaparinuxs trombositlerden salınan heparini nötralize eden proteinlerle etkisizleştirilmeye karşı duyarlıdır. Venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi ve tedavisinde yaygın biçimde kullanılmasına rağmen bu ilaçla herhangi bir kesin heparinin indüklediği trombositopeni tanısı bildirilmemiştir. Bu nedenle trombosit sayılarının takibi gerekli değildir. Doz ayarlaması veya anti-Xa aktivitesinin izlenmesi gerekmemektedir. Fondaparinuxs pıhtılaşmayı önleyici aktivitenin izlemi için kullanılan etkinleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı (a PTT), etkinleşmiş pıhtılaşma zamanı (ACT), protrombin ve trombin zamanları gibi olağan değişkenleri etkilememektedir.

AKS'de günde sabit 2,5 mg'lık dozlarda fondaparinuxs kullanılması önerilmektedir. Bu doz fondaparinuxsün doz aralığını belirleme çalışması olan PENTUA (Kararsız Anjinada Pentasakkarit) çalışması sonuçlarına göre seçilmiş ve ayrıca, iki geniş çaplı faz III çalışmasında (OASIS-5 ve OASIS-6) test edilmiştir.¹⁷³⁻¹⁷⁵ PENTUA çalışmasında 2,5 mg'lık dozun daha yüksek dozlar kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Fondaparinuxsün i.v. 2,5 ve 5 mg'lık dozları ayrıca elektif ve acil PKG uygulama ortamında da test edilmiştir. Etkinlik ve güvenlilik açısından 2,5 mg ve 5 mg'lık dozlar, iki fonaparinuxs

dozuyla UFH kontrol grubu arasında hiçbir önemli farklılık gözlenmemiştir.¹⁷⁶ Ancak bu çalışmaya yalnızca 350 hasta alınmış olup çalışma istatistiksel güçten yoksundu. UFH grubuyla karşılaştırıldığında iki fondaparinuxs grubunda daha sık ani damar tıkanıklığı ve beklenmedik anjiyografik trombüs oluşma eğilimi mevcuttu (sırasıyla 2,5 mg'lık fondaparinuxs dozuyla % 2,5 ve % 5,1 ve 5 mg'lık dozuyla % 0 ve % 4,3; UFH kontrol grubunda sırasıyla % 0,9 ve % 0,9).¹⁷⁶

OASIS-5 çalışmasında 20 078 NSTE-AKS hastası deri altı yolla en fazla 8 gün boyunca (fondaparinuxs ve enoksaparin için sırasıyla ortalama 5,2 ve 5,4 gün) ya günde bir kez 2,5 mg fondaparinuxs ya da günde iki kez 1 mg/kg enoksaparine randomize edilmiştir.¹⁷⁵ Birincil etkinlik sonucu olarak kabul edilen ölüm, miyokart enfarktüsü veya refrakter iskemi oranlarının (9. günlere gelindiğinde) enoksaparin için % 5,7 ve fondaparinuxs için % 5,8 olması eşit etkinlik kriterlerini karşılamaktaydı (HR 1.01; % 95 GA 0,90-1,13). Aynı çalışmada önemli kanamaların oranı enoksaparine (% 4,1) göre fondaparinuxs ile (% 2,2) yarı yarıya düşmüştü (HR 0.52; % 95 GA 0,44-0,61; $P < 0.001$). Fondaparinuxsle anlamlı derecede azalmış olan önemli kanamalar uzun dönemde mortalitenin bağımsız bir öngördürücü faktörüydü (30 günlerde % 3,5'dan % 2,9'a HR 0.83; % 95 GA 0,71-0,97; $P = 0,02$ ve 6. aylarda % 6,5'den % 5,8'e HR 0.89; % 95



Şekil 3 Antitrombotik ilaçlarla tedavinin hedefleri. AT = antitrombin; GP = glikoprotein; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin

GA 0.80-1.00; $P = 0,05$). Enoksaparinle karşılaştırıldığında fondaparinux ile altıncı aylarda ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme sonnoktasının görülme sıklığı anlamlı derecede azalmıştı (sırasıyla, %12,5 ve % 11,3; HR 0,89; % 95 GA 0,82-0,97; $P = 0,007$). PKG için sevk edilen hasta popülasyonunda fondaparinux kullananlarda 9. günlerde önemli hemorajik komplikasyonların (giriş yeri komplikasyonları dahil olmak üzere) enoksaparin alanlara göre anlamlı derecede daha düşük oranda olduğu gözlenmiştir (sırasıyla, % 2,4 ve % 5,1; HR 0,46; % 95 GA 0,35-0,61; $P < 0,001$). Önemli kanamaların görülme sıklığının son fondaparinux dozu uygulandıktan sonra enjeksiyon zamanlamasına etkilenmemiş olması ilginç bir durumdur (ilk 6 saatte % 1,6 ve 6. saatten sonra % 1,3). Enoksaparin (% 0,4) göre fondaparinux ile (% 0,9) kateter trombüsü daha sık gözlenmiş olmasına rağmen PKG sırasında deneyimlere göre dozu belirlenmiş bir bolus UFH enjeksiyon ile bu sorun ortadan kaldırılmıştır. Dokuzuncu günlerde hem fondaparinux hem de heparin gruplarında iskemi olayları benzer oranlarda görüldüğü gibi fondaparinux ile ölüm, miyokart enfarktüsü, inme ve önemli kanamalar enoksaparinle göre daha düşük sıklıkta ve dolayısıyla net klinik yarar daha yüksek orandıydı (sırasıyla % 8,2 ve % 10,4; HR 0,78; % 95 GA 0,67-0,93; $P = 0,004$).

Fondaparinux ile enoksaparin rejimleri arasındaki farklılığın etki mekanizmaları açısından bir açıklaması öne sürülmüştür.¹⁷⁷ Anti-Xa aktivitesiyle değerlendirildiğinde standart dozda enoksaparinle göre günde 2,5 mg'lık fondaparinux dozunun pıhtılaşmayı önleyici etkisi yaklaşık % 50 oranında daha güçlüdür. Benzer şekilde trombin oluşturma potansiyeliyle değerlendirildiğinde gibi fondaparinuxun trombin oluşumunu önleyici etkisi iki kat daha düşük düzeydedir. OASIS-5 çalışmasında 9. günlerde fondaparinux ile enoksaparin grupları arasında birincil sonnokta açısından hiçbir farklılık olmadığını tespiti aspirin ve klopidogrel ile birlikte GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerini içeren komple antitrombotik tedavi altındaki birçok NSTE-AKS hastasında akut dönemde daha fazla iskemi olayının gelişmesini engellemede düşük düzeyde pıhtı önler tedavinin yeterli olduğunu düşündürmektedir.¹⁷⁵ Bu düşük pıhtı önler tedavi düzeyi kanama riskindeki anlamlı azalmayı açıklamaktadır. Ancak böyle bir düşük seviyede pıhtı önler tedavi trombüs gelişme riskinin yüksek olduğu ortamda örneğin PKG sırasında kateter trombozunu önlemede yeterli olamamaktadır. Bu tespit, başlangıçta fondaparinux ile tedavi edilen hastalarda PKG sırasında ek olarak UFH bolus dozunun gerekli olduğu gerçeğini doğrulamaktadır.

FUTURA /OASIS-8 çalışmasında ([Akut Koroner Sendromlarda Revaskülarizasyon Sırasında Fraksiyonlanmamış Heparinle Fondaparinux Çalışması]) başlangıçta fondaparinux ile tedavi edilmiş hastalarda PKG sırasında bolus şeklinde verilecek optimal UFH dozu araştırılmıştır.¹⁷⁸ Bu çalışmada başlangıçta fondaparinux ile tedavi edilmiş hasta tedavinin başlamasından sonraki 72 saat içinde PKG'ye alınmış 2026 hasta ya düşük doz i.v. bolus UFH (50 IU/kg) (GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri [kullanılmışsa] dozundan bağımsız olarak) veya standart dozda UFH'ye (85 IU/kg; GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanılması halinde 60 U/kg'a düşürülmüş) randomize edilmiştir. Bu dozlar ayrıca etkinleşmiş tromboplastin zamanına (ACT) göre ayarlanmıştır. Son fondaparinux dozundan sonra erken dönemde (4. saatte) PKG uygulanmıştır. PKG'den 48 saat sonra iki grup arasında birincil bileşik sonnokta (önemli kanama, küçük çaplı kanama veya önemli damar giriş yeri komplikasyonları) açısından anlamlı bir farklılık yoktu (düşük ve standart doz grubu için sırasıyla, % 4,7 ve % 5,8; OR 0,80; % 95 GA 0,54-1,19; $P = 0,27$).

İki grup arasında önemli kanamaların oranı anlamlı derecede farklı olmadığı gibi (düşük ve standart doz grubu için sırasıyla, %1,2 ve %1,4) OASIS-5 çalışmasının fondaparinux kolunda PKG'ye sevk edilmiş hastalarda gözlenenlere denk düzeydeydi (aynı kanama tanımlamasına göre 48. saatte % 1,5). Düşük doz grubunda küçük çaplı kanama olayları daha düşük sıklıkta idi (düşük ve standart doz grubu için sırasıyla, % 0,7 ve % 1,7; OR 0,40; % 95 GA 0,16-0,97; $P = 0,04$). Net klinik yarar (48. saatte önemli kanama veya 30. günlere geldiğinde hedef damar revaskülarizasyonu) standart doz grubu (düşük ve standart doz grubu için sırasıyla, % 5,8 ve %3,9; OR 1,51; % 95 GA 1,00-2,28; $P = 0,05$) lehineydi. İkincil sonnokta (ölüm, miyokart enfarktüsü veya hedef damar revaskülarizasyonu) açısından da standart doz grubu daha düşük oranlara sahipti (düşük ve standart doz grubu için sırasıyla, % 4,5 ve % 2,9; OR 1,58; % 95 GA 0,98-2,53; $P = 0,06$). Nadiren kateter trombüsü görülmüştür (düşük ve standart doz grubu için sırasıyla, % 0,5 ve % 0,1; $P = 0,15$). Bu verilerin pratik çıkarımı, daha iyi net klinik yarar, daha düşük kateter trombozu riski göz önüne alındığında önceden fondaparinux ile tedavi edilmiş hastalarda düşük UFH dozu yerine standart UFH bolus dozunun önerilmesi gerektiği şeklindedir.

5.3.1.2 Düşük molekül ağırlıklı heparinler

DMAH'ler molekül ağırlıkları 2000-10000 Da arasında değişen heparin türevli bileşikler sınıfıdır. Molekül ağırlıklarına göre dengeli anti-Xa ve anti-IIa aktiviteye sahip olan bu bileşiklerin molekül ağırlıkları arttıkça anti-IIa aktiviteleri de artmaktadır. DMAH'ler farklı farmakokinetik özelliklere ve pıhtı önler etkilere sahip olduklarından klinik açıdan birbirlerinin yerine kullanılamazlar. DMAH'ler UFH'ye göre birkaç avantaja sahiptir. Özellikle deri altı uygulamadan sonra hemen hemen tamamen emilirler, proteinlere daha az bağlanır, trombosit aktivasyonu daha düşük düzeyde olduğundan daha çok öngörülebilir doz-etki ilişkisine sahiptirler.¹⁷¹ Ayrıca, UFH ile karşılaştırıldığında HIT açısından daha düşük bir risk söz konusudur. DMAH'ler en azından kısmen böbrekler yoluyla atılmaktadır. Böbrek işlev bozukluğunun azalmasıyla birlikte ilacın birikim riski kanama riskinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. DMAH'lerin çoğu böbrek yetmezliğinde (CrCl < 30 mL/dk) kontrendikedir. Ancak, CrCl <30 mL/dk olan hastalarda enoksaparin dozunun ayarlanması savunulmaktadır (günde iki kez 1 mg/kg yerine günde tek doz 1 mg/kg).

NSTE-AKS'de kullanılan DMAH dozları hastaların kilolarına göre ayarlanmakta olup genellikle günde iki kez deri altı yolla uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastalarda başlangıçta i.v. bolus doz uygulanabilir.¹⁷⁹⁻¹⁸² Klinik uygulamada kullanılan güncel dozlarda, böbrek yetmezliği veya obezitesi olanlar gibi özel hasta popülasyonları dışında anti-Xa aktivitesinin izlenmesi gerekmemektedir. NSTE-AKS hastalarının tedavisinde optimal anti-Xa aktivitesinin düzeyi hâlâ yeterince tanımlanmamıştır. VTE için tedavi edilen hastalarda tedavi edici doz aralığı 0,6 -1,0 IU/mL olup anti-Xa aktivitesiyle klinik sonuç arasında kesin bir bağlantı yoktur. Ancak anti-Xa aktivitesi 1,0 IU/mL üstündeyse kanama riski artmaktadır.¹⁸³ NSTE-AKS'de bir doz aralığı düzenleme çalışmasında günde iki kez 1,25 ve 1 mg/kg dozda enoksaparin test edilmiştir. Yüksek dozla doruk anti-Xa aktivitesi 1,5 IU/mL, daha düşük dozla ise 1,0 IU/mL idi. Doz 1,25 mg/kg ise 14 günde % 6,5 oranında önemli kanamalar (belirgin olarak girişimler uygulanan merkezlerde) meydana gelmiştir. Doz 1,0 mg/kg ise önemli kanamaların oranı % 1,9'e düşmüştür. Önemli kanamaları olan hastaların anti-Xa aktivitesi 1,8-2 IU/mL arasınday-

di.¹⁸⁴ Kararsız anjina/NSTEMI'leri olan geniş çaplı selektif olmayan hasta kohortunda enoksaparin ile düşük anti-Xa aktivitesi (<0,5 IU/mL), hedeflenen aralıkta (0,5-1,2 IU/mL) anti-Xa düzeyleriyle karşılaştırıldığında ölüm oranlarında 3 katı aşkın artışla ilişkilendirilmiştir. Düşük anti-Xa düzeyleri (<0,5 IU/mL) bağımsız olarak 30 gün içinde mortalite ile bağlantılandırılmıştır. Bu tespit mümkünse enoksaparin ile en azından 0,5 IU/mL düzeyinde anti-Xa aktivitesinin gerçekleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, gözlemsel çalışmalarda ve PKG ortamında yapılan küçük çaplı çalışmalarda > 0,5 IU/mL düzeyindeki anti-Xa aktivitesinin daha düşük iskemi ve kanama olayları insidansıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{186,187}

NSTE-AKS'de UFH'e karşı DMAH'lerin etkinliğini inceleyen birkaç metaanaliz yayınlanmıştır. Farklı ilaçlarla toplam 17 157 hastada yapılan 12 çalışmayı inceleyen ilk metaanaliz aspirinle tedavi edilmiş NSTE-AKS hastalarında heparinlerin plaseboya göre ölüm veya miyokart enfarktüsü açısından önemli yararlar sağladığını doğrulamıştır (OR 0,53; % 95 GA 0,38-0,73; P = 0,0001). Etkinlik ve güvenlilik son noktaları açısından UFH'ye göre DMAH'ler önemli bir avantaja sahip değildi.¹⁷² Enoksaparinle UFH'yi karşılaştıran ve toplam 21 946 hastayı kapsayan tüm çalışmaların bir metaanalizi 30. günlere gelindiğinde iki bileşik arasında ölüm oranları açısından herhangi bir anlamlı farklılık olduğunu gösterememiştir (% 3,0 ve % 3,0; OR 1,00; % 95 GA 0,85-1,17; P = anlamlı değil). Otuz gün içinde ölüm veya miyokart enfarktüsü kombine son noktasında UFH'den ziyade enoksaparin lehine anlamlı bir azalma gözlenmiştir (11,0'e karşı; % 10,1 OR 0,91; % 95 GA 0,83-0,99). Daha sonra yapılan bir altgrup analizi UFH grubuyla karşılaştırıldığında randomizasyondan önce UFH almamış enoksaparin tedavisindeki hastalarda 30 günde ölüm veya miyokart enfarktüsü oranlarında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir (% 9,4'e karşı % 8,0; OR 0,81; % 95 GA 0,70-0,94). Randomizasyondan önce hasta popülasyonunun tümünde veya hiçbir pıhtıöner tedavi almamış hasta popülasyonunda 7. günlere gelindiğinde kan transfüzyonları (sırasıyla, % 7,2 ve % 7,5; OR 1,01; % 95 GA 0,89-1,14) veya önemli kanamaların oranları (% 4,7 ve % 4,5; OR 1,04; % 95 GA 0,83-1,30) açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yalnızca NSTE-AKS'de değil aynı zamanda AKS'li hastalarda da enoksaparinle yapılmış çalışmaların hepsini inceleyen bir metaanalizde de benzer bulgular elde edilmiştir.¹⁸⁸ Son olarak GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle birlikte verilen DMAH'ler ve UFH'nin etkinlik ve güvenliliği küçük çaplı çalışmalarda inceleme konusu olmuştur. Genellikle güvenlilik son noktaları açısından herhangi bir anlamlı farklılık yoktu. UFH-epifibatit kombinasyonu karşılaştırıldığında enoksaparin-epifibatit lehine anlamlı bir farklılığın gözlenmiş olduğu INTERACT (Akut koroner sendrom tedavisinde Integrilin ve enoksaparinin randomize yöntemle değerlendirilmesi) çalışması dışında bu çalışmaların hiçbiri önemli son noktalar açısından bir farklılık olduğunu gösterilememiş¹⁸⁹⁻¹⁹¹ olduğu gibi kesin sonuçlara varıracak yeterli istatistiksel güce de sahip değillerdi.

Bu çalışmaların çoğu invaziv stratejinin rutin bir uygulama olmadığı, bazılarında ise invaziv tedavinin desteklenmediği zaman diliminde yürütülmüştü. Sonuçta, bu çalışmalarda az sayıda hastaya invaziv strateji uygulanmış olup bu çalışmalardan yapılan herhangi bir çıkarımın şimdilerde eskimiş olması mümkündür. Çağdaş bir yaklaşım kullanarak enoksaparinle UFH'yi karşılaştıran tek çalışma, yüksek oranda PKG, revaskülarizasyon, stent yerleştirme işlemleri, aspirin, klopidogrel ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle pıhtıöner tedaviyi kullanan SYNERGY (Yeni Enoksiparin, Revaskülarizasyon Ve Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri Stratejisiyle Üstün Verim) çalışmasıydı.¹⁹² Bu çalışma erken invaziv değerlendirmeyle birlikte

revaskülarizasyon uygulanan, % 76'sının randomizasyondan önce pıhtıöner tedavi aldığı 10 027 yüksek riskli hastayı kapsamaktaydı. Otuzuncu günlere kadar ölüm ve miyokart enfarktüsü açısından hiçbir anlamlı farklılık gözlenmemiştir (enoksaparin ve UFH, sırasıyla % 14,0 ve % 14,5; OR 0,96; % 95 GA 0,86-1,06; P = anlamlı değil). TIMI önemli kanama kriterlerine göre enoksaparinle istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kanama olayı (sırasıyla, % 9,1 ve % 7,6; P = 0,008) meydana gelmiş, GUSTO (Tıkalı Koroner Atardamarları Açmaya Yönelik Stratejilerin Global Kullanımı) ciddi kanama olaylarında (sırasıyla, % 2,7 ve % 2, 2; P = 0,08) ve transfüzyon oranlarında ise (sırasıyla, % 17,0 ve % 16,0; P = 0,16) anlamlı derecede artış olmamıştır. Geriye dönük analizde aşırı kanama olasılıkla pıhtıöner tedavinin randomizasyon öncesinde yüksek oranda kullanılması ve olasılıkla randomizasyon sonrasında sık sık bir pıhtıöner ilaçtan diğerine geçişle ilişkilidir.

Pıhtılaşmayı önleme sürecinin kolayca takip edilemediği gerçeğine rağmen PKG ortamında başlıcası enoksaparin olmak üzere genellikle DMAH'ler kullanılmaktadır. İntravenöz enoksaparin kullanımı deri altı uygulamaya göre farklı bir farmakokinetik/farmakodinamik profile sahiptir. Elektif PKG'de enoksaparin 1 mg/kg dozda i.v. enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda daha düşük i.v. dozlar (genellikle 0,5 mg/kg) test edilmiş ve 3 dakika içinde aynı doruk anti-Xa aktivitesine ulaşılmıştır.¹⁹⁴ İntravenöz uygulama 2 saat için acil ve öngörülebilir pıhtıöner etki göstermektedir. STE-EPL (Elektif Perkütan Koroner Girişimle İntravenöz Enoksaparinin Güvenlilik ve Etkinliği-bir Uluslararası Randomize Değerlendirme) çalışmasında daha düşük dozlar test edilmiştir.¹⁹⁵ Bu AKS'ü olmayan hastalarda UFH ile karşılaştırıldığında 0,5 ve 0,75 mg/kg dozlarla daha düşük kanama oranları sağlanmıştır. Ancak, çalışma enoksaparin grupları arasında etkinlik açısından herhangi bir farklılığı saptayacak istatistiksel güce sahip değildi.

Önceden enoksaparin ile tedavi edilmiş hastalarda, en son deri altı enoksaparin dozu PKG'den önceki 8 saat içinde uygulanmışsa PKG sırasında ek enoksaparin dozunun enjeksiyonu önerilmemektedir. PKG ile en son deri altı enoksaparin enjeksiyonu arasında 8 saatten uzun süre geçmişse ilaveten 0,3 mg/kg bolus enoksaparin dozunun uygulanması önerilmektedir. PKG sırasında başka bir pıhtıöner ilaca geçişten kaçınılması kuvvetle tavsiye edilmektedir.

5.3.1.3 Fraksiyonlanmamış heparin (UFH)

UFH molekül ağırlıkları 2000-30.000 Da (çoğunlukla 15.000-18.000) arasında değişen polisakkarit moleküllerinin farklı bir karışımıdır. Standart UFH preparatı içinde bulunan moleküllerin üçte biri antitrombine bağlanan ve antitrombinin faktör Xa'yı inhibe etme sürecini hızlandıran bir pentasakkarit dizini içermektedir. Faktör IIa'nın inhibisyonu heparinin hem trombin hem de antitrombine bağlanmasını gerektirir. UFH'nin deri altı yolla emilimi yetersiz olduğundan uygulama yolu olarak i.v. infüzyon tercih edilir. Dar bir terapötik pencereye sahip olduğundan sık sık aPTT'nin izlenmesi gerekmektedir. Hedeflenen optimal aPTT düzeyi 50-75 saniye olup NÜS'nin 1,5-2,5 katına tekabül etmektedir. Daha yüksek aPTT değerlerinde, ek bir antitrombotik yararlar sağlanmasızın kanama komplikasyonları riski artmaktadır. aPTT değerleri <50 sn olduğunda antitrombotik etki kısıtlanmaktadır. UFH dozunun hastaların kilolarına göre düzenlenmesi önerilir. Başlangıçta bolus dozu 60-70 İU/kg (maksimal doz 5000 IU), ardından 12-15 IU /kg/saat dozunda ilk infüzyon (maksimal doz 1000 IU/saat) uygulanır. Bu tedavi rejimi halen hedeflenen aPTT değerlerine ulaşması en olası rejim olarak önerilmektedir. UFH kesildikten sonraki birkaç saat içinde UFH'nin pıhtılaşmayı önleyici etkisi hemen kaybolmaktadır. Tedavinin son-

lanmasından sonraki ilk 24 saat boyunca pıhtılaşma sürecinin yeni-den etkinleşmesi riski mevcut olduğundan birlikte verilen aspirin tedavisine rağmen iskemi olaylarının nüks etme riski geçici olarak artmaktadır.

Plasebo veya tedavi edilmemiş kontrol deneklere karşı kısa süreli UFH'yi inceleyen altı çalışmanın topluca analizi UFH ile ölüm ve miyokart enfarktüsü riskinde % 33 oranında bir azalma olduğunu göstermiştir (OR 0,67; %95 GA 0.45-0.99; P = 0.04).¹⁷² Yararlı etkilerinin hemen hemen tümünü miyokart enfarktüsünde risk azaltımı oluşturur. NSTE-AKS'de UFH ile aspirin kombinasyonu yalnızca aspirini karşılaştıran çalışmalarda UFH-aspirin kombinasyonu lehine, ancak kanama riskinde artış pahasına yarar sağlandığı gözlenmiştir. UFH kesildikten sonra olayların yinelenmesi, hastaya UFH kesilmeden önce revaskülarizasyon uygulanmadığı takdirde yararın niçin devam etmediğini açıklamaktadır.

PKG uygulamasında UFH, ACT kılavuzluğu altında (ACT, 200-250 sn veya bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü veriliyorsa 200-250 sn) veya hastanın kilosuna göre (genellikle 70-100 IU/kg veya bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörüyle birlikte veriliyorsa 50-60 IU/kg) düzenlenerek i.v. bolus dozu şeklinde verilir.¹⁷¹ UFH'nin biyoyararlanımı belirgin derecede değişkenlik gösterdiğinden, özellikle ek dozların gerekebildiği uzun süreli işlemler için ACT-kılavuzluğunda doz uygulanması savunulmaktadır. İşlemin sonlanmasından sonra, atardamar kateter kilifi çıkartılmadan önce veya sonrasında sürekli heparin uygulaması önerilmemektedir.

Hasta kateter laboratuvarına İV heparin infüzyonu devam etmekten önce alınırsa uygulanacak İV bolus UFH dozu ACT değeri ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü kullanımına göre ayarlanmalıdır.

5.3.2 Direkt trombin inhibitörleri (bivalirüdin)

Zamanla birkaç DTI test edilmiş olmasına rağmen PKG ve AKS klinik ortamlarında yalnızca bivalirüdin klinik kullanıma girmiştir. Bivalirüdin doğrudan trombine (faktör IIa) bağlanarak trombinle tetiklenmiş fibrinojenin fibrine çevrim sürecini engeller. Fibrine bağlanmış ve yine sıvı fazlı trombinin etkisizleştirir. Bivalirüdin böbreklerden atılmaktadır. Pıhtılaşma testleri (aPTT ve ACT) plazma konsantrasyonlarıyla iyi bir korelasyon gösterdiğinden bivalirüdinin pıhtılaşmayı engelleyen aktivitesini izlemek için kullanılabilir.

Bivalirüdin önceleri PKG ortamında test edilmiştir. REPLACE-2 çalışmasında (PKG'nin Randomize Değerlendirmesi: Angiomax'ı Klinik Olaylardaki azalmayla ilişkilendirme) PKG işlemleri sırasında iskemi olaylarına karşı korunma sağlama açısından bivalirüdin ile seçici olarak GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kombinasyonunun UFH ile GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kombinasyonuna kıyasla eşdeğer etkinlikte olduğu hatta bivalirüdinle önemli hemorajik komplikasyonların anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (% 4,1'e karşı % 2,4; P< 0.001). Birinci, 6. ve 12. aylarda ciddi sonnoktalar açısından önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Halen acil ve elektif PKG'de 0,75 mg/kg bolus ve ardından 1,75 mg/kg/saat infüzyon dozları şeklinde bivalirüdinin kullanım endikasyonu onaylanmıştır. NSTE-AKS hastalarında PKG uygulamasına kadar 0,1 mg/kg i.v. bolus, ardından infüzyon olarak 0,25 mg/kg/saat dozunda bivalirüdin verilmesi önerilmektedir.

Bivalirüdini spesifik olarak NSTE-AKS ortamında karşılaştıran tek çalışma olan ACUITY çalışması¹⁹⁶ invaziv strateji planlanmış orta-yüksek risk altındaki 13 819 NSTE-AKS hastasında yürütülmüş olan bir randomize açık- etiketli çalışma idi. Hastalar açıkça tanımlanmış

üç tedavi grubundan birine randomize edilmişti: standart UFH veya DMAH ile GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü (kontrol kolu) (n = 4603) veya bivalirüdin ile bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü kombinasyonu (n = 4604) veya yalnızca bivalirüdin (n = 4612). Bivalirüdin anjiyografi öncesinde i.v. 0,1 mg/kg bolus dozu ve 0,25 mg/kg/saat dozunda infüzyonla başlanmış, PKG öncesinde ilaveten 0,5 mg/kg bolus ve 1,75 mg/kg/saat dozunda infüzyon uygulanmıştır. İlaç PKG sonrası kesilmiştir. Otuzuncu günlerde standart UFH/DMAH'lerle GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kombinasyonu ile bivalirüdinle GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü kombinasyonu arasında bileşik iskemi sonnoktası (sırasıyla, % 7.3 ve % 7.7; RR 1.07; % 95 GA0.92-1.23; P = 0.39) veya önemli kanamalar (sırasıyla, % 5,7 ve % 5,3; RR 0,93; % 95 GA 0,78-1,10; P = 0.38) açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Bileşik iskemi sonnoktası açısından tekli bivalirüdin tedavisi, önemli kanamaların oluşma oranında anlamlı derecede daha belirgin (sırasıyla, % 7.8 ve % 7.3; RR 1.08; % 95 GA 0.93-1.24; P = 0.32) düşüşle birlikte (% 3,0 ve % 5,7; RR 0.53; % 95 GA 0.43-0.65; P <0.001) standart UFH/DMAH'lerle kombine GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri tedavisine eşdeğer etkinlik göstermiştir. Bu nedenle bivalirüdinle elde edilen 30 günlük net klinik sonuç UFH/DMAH'ler –GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kombinasyonlarına göre anlamlı derecede daha iyi idi (sırasıyla, % 10.1 ve % 11.7; RR 0.86; % 95 GA0.77-0.94; P = 0.02).¹⁹⁶

PKG'den önce klopidogrel ile tedavi edilmemiş, bileşik iskemik sonnoktalarda anlamlı bir artışın gözlenmiş olduğu hastalar (sırasıyla, % 9,1 ve % 7,1; RR 1.29, % 95 GA 1,03-1,63) dışında önceden tanımlanmış altgrupların çoğunda yalnızca bivalirüdinle tedavinin etkileri UFH/DMAH –GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kombinasyonu ile karşılaştırıldığında tutarlı biçimde net klinik sonuçlara yol açmıştır.

Genellikle, bivalirüdinle birlikte seçici olarak verilen GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü tedavisi, heparin/DMAH'ler artı sistematik GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerine benzer etkinlik gösterdiği gibi önemli hemorajik komplikasyonların riskini anlamlı derecede azaltmıştır.¹⁹⁷ Ancak ACUITY çalışmasında kısa ve uzun dönem sonuçlar açısından bu iki pıhtıönler strateji arasında herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.¹⁹⁸ Son olarak veriler PKG sırasında UFH veya DMAH'den bivalirüdinle geçişin aşırı kanamaya yol açmadığı, gerçekten kanamaya karşı koruyucu etki gösterdiğini düşündürmektedir.¹⁹⁹

5.3.3 Klinik araştırma altındaki pıhtıönler ilaçlar

Halen AKS hastalarında kullanılmak üzere yeni ilaçlar araştırılmaktadır. Bu ilaçların çoğu hastalığın başlangıç döneminden ziyade ikincil korunmayı hedeflemektedir. Faz II çalışmalarında anti-Xa ilaçlar test edilmiştir.^{200,201} Yakın zamanda AKS geçirmiş hastalarda aspirin veya İATT'ye (asetilsalisilik asit artı klopidogrel) ilaveten 6 ay boyunca farklı dozlarda direkt faktör Xa inhibitörlerinden apiksaban (Akut İskemi Olaylarından Korunmada Apiksaban) çalışması²⁰² ve rivaroksaban (ATLAS ACS-TIMI [Akut Koroner Sendrom Hastalarında Kardiyovasküler Olayları Azaltmak için Tiyenopiridinle Veya Yalnız Başına Aspirine Ek Olarak Anti –Xa Tedavisi -46] çalışması²⁰¹ test edilmiştir. Her iki çalışmada da özellikle yalnızca aspirinle tedavi edilenlerde kullanılan ilacın dozu ile ilişkili kanama oranlarında artış ve iskemik olaylarda azalmaya eğilim gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak bu ilaçlar faz III klinik çalışmalara (APPRAISE-2 ve ATLAS-2) alınmıştır. Apiksaban rejimiyle aşırı kanama nedeniyle APPRAISE-2 çalışmasına erkenden son verilmiştir.

RE-DEEM (Akut koroner sendrom hastalarında (AKS) randomize dabigatran eteksilat doz bulma çalışması) kriter alınan olay sonrası aynı zamanda aspirin ve klopidogrel alanlarda kardiyovasküler komplikasyonlar için ek risk faktörleri-yayınlanmamış çalışma) faz II doz tespit çalışmasında direkt trombin inhibitörü olan dabigatran araştırılmıştır. Bir faz II çalışmasında da²⁰³ i.v. yolla verilen bir direkt faktör Xa inhibitörü olan otamiksaban test edilmiş olup bu bileşikle bir faz III çalışması devam etmektedir.

5.3.4 Pıhtıöner ve antitrombositer tedavilerin kombinasyonu

NSTE-AKS'nin ilk dönemi boyunca birinci basamak tedavi olarak pıhtıöner tedavi ve aspirin ve bir P2Y₁₂ ile ikili antitrombositer tedavi (İATT) önerilmektedir. Pıhtıöner tedavinin süresi akut dönemle sınırlıyken PKG ve stent yerleştirme işlemleri uygulansın veya uygulanmasın 12 ay boyunca İATT önerilmektedir. NSTE-AKS belirtileri gösteren hastaların belirgin bir oranı (% 6-8), VTE, mekanik kalp kapakları, orta-yüksek emboli riski gibi değişik durumlar nedeniyle bir K vitamini antagonistisiyle (VKA) uzun süreli oral pıhtıöner tedaviye gerek duymaktadır. İkili tedavi (örn: aspirin veya klopidogrelle birlikte bir VKA) veya üçlü tedavi (İATT artı VKA) önemli kanama komplikasyonlarında üç ila dört kat artışla ilişkilidir. Hastalığın akut döneminde ve uzun vadede iyi bir pıhtıöner tedavi düzeyinin sağlanması gerekliliği bu hastaların tedavisini zorlaştırmaktadır. VKA tedavisinin kesintiye uğraması hastayı yüksek bir tromboembolik olay riskiyle karşı karşıya bırakabilmektedir. Tam dozda VKA ile pıhtıöner tedavi altında anjiyografi, PKG veya KABG gibi girişimler olasılıkla çok riskli hatta gerçekleşmesi olanaksız işlemlerdir. Hastaların uzun süre üçlü tedavi almış olması açıkça yüksek bir kanama riskiyle ilişkilidir. Buna göre güncel bir uzlaşma makalesinde özetlendiği gibi elektif koroner girişimler ve akut NSTEMI veya STEMI ortamında²⁰⁴ birkaç önlemin alınması düşünülmelidir. İlaç salın stentlerin (İSS) uygulanması kesinlikle, çıplak metal stentlere (ÇMS) göre önemli yararların beklendiği ya klinik ya da anatomik patolojilerin (uzun segment tutulumu, küçük damarlar, diyabet v.s.) olduğu durumlarda sınırlandırılmalıdır. İkili veya üçlü tedavi altında olan hastalar için anjiyografi gerektiğinde girişime ilişkin kanama riskini azaltmak için radyal giriş tercih edilmelidir. VKA tedavisine ara vermeden PKG uygulaması, geçiş tedavilerinin daha fazla kanama ve iskemik komplikasyonlara neden olabileceği riski nedeniyle savunulmalıdır.

Akut dönemde VKA tedavisinin kesilmesi, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) < 2.0 ise antitrombositer tedavi ve pıhtıöner ilaçların önerilmesi ihtiyatlı bir yaklaşımdır. Orta-uzun vadede ya klopidogrel ya da düşük doz aspirinle birlikte VKA tedavisinin verilmesi gerekiyorsa hedef değerler 2.0-2.5 aralığında olmak üzere INR'nin dikkatle izlenmesi gerekir. Üçlü tedavinin süresi klinik ortama, ÇMS veya İSS uygulanması, ya risk skorları ya da kontrolde tespit edilmiş karakteristik bulgulara göre değerlendirilmiş iskemik veya kanama riskleri göz önüne alınarak kısıtlanmalıdır (Tablo 6). Kendiliğinden oluşan kanamaların yaklaşık % 50'si gastrointestinal kaynaklı olduğundan bir proton pompası inhibitörüyle mide koruyucu tedavi uygulanmalıdır.

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hastaların hepsine antitrombositer tedaviye ilaveten pıhtıöner tedavi de önerilmektedir.	I	A	171, 172
Tercih edilen ilacın hem iskemik ve kanama riskleri, hem de etkinlik-güvenlilik profiline göre pıhtıöner tedavi seçilmelidir.	I	C	-
Pıhtıöner tedavi açısından en olumlu etkinlik-güvenlilik profiline sahip olan fondaparinux (derialtına günde 2,5 mg) önerilir.	I	A	173, 175
Pıhtıöner olarak ilk olarak fondaparinux kullanıldığında PKG sırasında tek bir bolus dozda UFH (ACT'ye göre ayarlanmış 85 IU/kg dozda UFH veya birlikte GP IIb/IIIa reseptörü kullanıldığında 60 IU) ilave edilmelidir.	I	B	178
Fondaparinux bulunmadığında enoksaparin (günde iki kez 1 mg/kg) önerilir.	I	B	175, 193
Fondaparinux veya enoksaparin yoksa, hedeflenen aPTT düzeylerine (50-70 sn) ulaşana kadar UFH veya spesifik olarak önerilen dozlarda başka DMAH'lerin kullanılması gerekir.	I	C	-
Acil veya erken dönem invaziv tedavi stratejisi amaçlanan özellikle kanama riski yüksek hastalara UFH ile GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü kombinasyonu yerine alternatif olarak bivalirudin ile birlikte seçici olarak GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanılması önerilir.	I	B	165, 196, 197
Yalnızca konservatif stratejide hastaneden taburcu olana kadar pıhtıöner tedaviye devam edilmelidir.	I	A	175, 180-182
Aksi gerekmedikçe bir invaziv işlemden sonra pıhtıöner tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.	IIa	C	-
Heparinlerin (UFH ve DMAH) birinde diğerine geçiş tedavileri önerilmektedir.	III	B	171, 183, 193

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

ACT = etkinleşmiş pıhtılaşma zamanı; aPTT = etkinleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı; GP = glikoprotein; PKG = perkütan koroner girişim; UFH = fraksiyonlanmamış heparin; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin.

5.4 Koroner revaskülarizasyon

NSTE-AKS için uygulanan revaskülarizasyon semptomları giderir, hastanede yatış süresini kısaltır ve prognozu iyileştirir. Miyokart revaskülarizasyonun endikasyonları, zamanlaması ve tercih edilen yaklaşımın seçimi (PKG veya KABG) hastanın durumu, risk faktörleri, eşlik eden hastalıkların varlığı ve koroner anjiyografi ile belirlenmiş lezyonların yaygınlık ve şiddet derecesine bağlıdır.

Yüksek riskli bireyleri mümkün olduğu kadar kısa sürede tanımlamak ve erken dönemde uygulanacak invaziv bir yaklaşımın gecikme süresini kısaltmak için risk sınıflandırması yapılmalıdır. Ancak risk ve prognoz açısından NSTE-AKS hastaları farklılıklar göstermektedir. Konservatif tedavi ve selektif bir invaziv yaklaşımdan yarar görecektir düşük riskli hastalar olduğu gibi hemen anjiyografi ve revaskülarizasyona sevkı gereken ölüm ve kardiyovasküler olay riski yüksek NSTE-AKS hastası da mevcuttur. O halde en uygun tedavi stratejisinin seçimi için risk sınıflandırması kritik önem taşımaktadır. Genellikle kabul edilebilir yüksek risk kriterlerinin değerlendirilmesi ya da GRACE risk skoru gibi önceden tanımlanmış risk skorlarını uygulayarak hastanın risk profili analiz edilebilir (bkz. Bölüm 4.4).²⁰⁵

5.4.1 İnvaziv ve konservatif yaklaşımın karşılaştırması

Birçok randomize kontrollü çalışma (RKÇ'ler) ve metaanaliz kısa ve uzun vadede rutin invaziv ve konservatif veya selektif invaziv yaklaşımın etkilerini değerlendirmiştir. Revaskülarizasyonun yararını karşılaştırmak zor olduğu gibi bu çalışmalarda konservatif koldan revaskülarizasyona geçen farklı oranlardaki hasta sayısı nedeniyle yeterince değerlendirilememesi olasıdır (tedaviler arası çapraz geçiş oranları % 28 ila % 58 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır). Genellikle invaziv ve konservatif kollar arasında revaskülarizasyon oranları yüksek derecede farklı olduğunda elde edilen yarar daha çok belirginleşmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar konservatif tedavi hastalarının tümünü, çalışmaya aldığı bazıları ise ağır ve hastalığı değişken seyir gösteren hastaları dışladığı için hastaların seçiminde yanlı davranılmış olunabilir.

Rutin anjiyografi, ardından bir selektif invaziv stratejiyle revaskülarizasyonu karşılaştıran yedi RKÇ'nin bir metaanalizi ölüm ve miyokart enfarktüsünü içeren bileşik sonnokta oranının azaldığını, rutin invaziv stratejiyle ölüm olaylarında anlamlı olmayan bir azalma eğilimi ve yalnızca miyokart enfarktüsü sıklığında anlamlı bir azalmanın varlığını göstermiştir.²⁰⁶ Ancak rutin invaziv tedavide ilk hastaneye yatış sırasında erken dönemde anlamlı derecede daha yüksek bir ölüm tehlikesi, ölüm ve miyokart enfarktüsü riski mevcuttu. Ancak bu metaanalize dahil edilen yedi çalışmanın dördü marjinal oranda stent ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanımı nedeniyle çağdaş tedaviyi temsil etmiyordu. Daha çağdaş ek ilaç tedavileri uygulanmış yedi çalışmayı inceleyen başka bir metaanaliz, konservatif yaklaşıma göre erken invaziv girişim uygulananlarda 1. aylarda fazladan ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü olayları meydana gelmeksizin 2. yıllarda herhangi bir nedene bağlı ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü riskinin önemli oranda azaldığını göstermiştir.²⁰⁷ Sekiz RKÇ'nin daha güncel bir metaanalizi 1. yıllarda AKS için uygulanan invaziv stratejiyle ölüm, miyokart enfarktüsü veya yeniden hastaneye yatış oranlarında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir.²⁰⁸ Ancak bu yararın büyük bir bölümü biyolojik belirteçleri pozitif (yüksek riskli) hastalarda sonuçların iyileşmesiyle ilişkiliydi. Bir cinsiyete spesifik analizde biyolojik belirteçleri pozitif erkekler için biyolojik belirteçleri pozitif kadınlarda da denk düzeyde yarar sağlandığı saptanmıştır. Önemli bir husus da biyolojik belirteçleri negatif kadınların erken dönem

invaziv stratejiyle daha yüksek oranda olay geçirme eğiliminin düşük riskli, troponin- negatif kadınlarda erken dönemde invaziv girişimlerden kaçınılması gerektiğini düşündürmesidir. Rutin invaziv ve selektif invaziv stratejileri karşılaştıran FRISC-2, ICTUS (Kararsız Koroner Sendromlarda İnvaziv Veya Konservatif Tedavi) ve RITA-3 (Koroner Atardamar Hastalığında Kararsızlık Durumunu Araştırma Grubu-3) çalışmalarının bireysel hasta verilerine dayanan güncel bir metaanaliz en belirgin farklılık yüksek riskli hastalarda görülmek üzere 5 yıllık izlemde ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü oranlarında bir azalma olduğunu göstermiştir.²⁰⁹ Yaş, diyabet, önceden geçirilmiş miyokart enfarktüsü, ST-segment çökmesi, hipertansiyon, beden kitle indeksi (<25 kg/m² veya > 35 kg/m²) ve tedavi stratejisinin izlem sırasında meydana gelen ölüm ve ölümcül olmayan, miyokart enfarktüsünün bağımsız öngördürücü faktörleri olduğu saptanmıştır.²⁰⁹ Düşük-orta risk gruplarında kardiyovasküler ölüm veya miyokart enfarktüsünde % 2.0–3.8, en yüksek riskli hasta grubunda ise % 11,1 oranında mutlak risk azalması görülmüştür. Bu sonuçlar rutin invaziv stratejiyi desteklemekle birlikte karar verme sürecinde risk sınıflandırmasının rolünü vurgulamaktadır.

Erken dönemde invaziv tedavinin yarar sağladığı yüksek riskli hasta altgrupları (diyabet hastaları, yaşlılar, böbrek yetersizliği olan hastalar) ilgili bölümlerde tartışılmıştır.

5.4.2 Anjiyografi ve girişimin zamanlaması

NSTE-AKS'de anjiyografi ve revaskülarizasyonun optimal zamanlaması yaygın biçimde incelenmiştir. Yaşam kurtarma potansiyeli olan tedaviden vazgeçmemek için çok yüksek riskli hastalar (örn. tedavilere yanıt vermeyen anjina, ağır kalp yetersizliği, yaşamı tehdit edici ventrikül ritim düzensizlikleri veya hemodinamik durumu değişken hastalar) genellikle bu RKÇ'lere dahil edilmemiştir. Bu hastalarda miyokart enfarktüsü gelişmiş olabileceğinden EKG veya biyolojik belirteçlerin sonuçlarına bakılmaksızın acilen (< 2 saat) invaziv değerlendirmeye alınmaları gerekir.

Ekiden erken dönemde anjiyografi ardından revaskülarizasyonun tehlikeli olup olmadığı tartışıldı.²⁰⁶ Beş prospektif RKÇ'de çok erken dönemde (0,5-14 saat içinde) invaziv stratejiyle gecikmeli (21-86 saat içinde) strateji test edilmiş olup yalnızca TIMACS (Akut Koroner Sendrom Hastalarında Girişimin Zamanlaması) çalışması yeterli örneklem büyüklüğüne sahipti (çalışmaların gözden geçirilmesi için bkz. ESC revaskülarizasyon kılavuzları¹⁴⁸). ABOARD²¹⁰ (Acil veya Geç Dönem girişime Randomize edilmiş Akut koroner sendromlarda Troponinin Yükselmesini Durdurmak için Anjiyoplasti) (ELISA)²¹¹ (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti kararsız anjinada erken veya geç girişim) ISAR-COOL¹⁷⁰ (Antitrombotik Rejimle birlikte koroner atardamar stentlemesi ve erteleme yöntem) ve TIMACS²¹² çalışmalarının metaanalizinde hastaneye yatışın ilk gününde erkenden kateterizasyonun daha düşük yinelenen iskemi riski (≈ % 41) ve hastanede daha kısa süre yatış (≈ % 28) açısından güvenli ve üstün bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir.²¹³ Sonnoktalar açısından yalnızca OPTIMA (Kararsız Anjinada optimal PKG Zamanlaması) 25 saat sonraki ertelenmiş stratejiye göre acil müdahale (30 dk) stratejisinde işleme ilişkili miyokart enfarktüsü oranlarının arttığını saptamıştır.²¹⁴ Aksine ABOARD çalışması ertesi mesai gününe ertelenen (ortalama 21 saat) stratejiye göre acil müdahale (1,2 saat) stratejisi arasında troponin salımıyla tanımlandığı gibi miyokart enfarktüsü riski açısından bir farklılık olduğunu doğrulamamıştır.²¹⁰

Farklı risk profilleri nedeniyle invaziv yaklaşımın optimal zamanlaması farklı risk kohortları arasında değişiklik gösterebilmektedir. Yüksek risk profiline sahip hastalarda 24 saat içinde müdahalenin yararlı olduğunu düşündüren kanıtlar giderek artmaktadır. TIMACS

Tablo 9 İnvaziv tedavi endikasyonu taşıyan yüksek risk kriterleri

Birincil
<ul style="list-style-type: none"> • Troponinde anlamlı artış ve düşüşler^a • Dinamik ST veya T dalga değişiklikleri (semptomatik veya asemptomatik)
İkincil
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Böbrek yetersizliği (eGFR <60 ml/dk/1.73 m²) • SV işlevinde azalma (ejeksiyon fraksiyonu <%40) • Enfarktüs sonrası erken dönemde geçirilmiş anjina • Yakın zamanda geçirilmiş PKG • Eskiden geçirilmiş KABG • Orta-yüksek GRACE risk skoru (Tablo 5)

^aAnalizin kesinlik derecesine göre troponin düzeylerinde yükselme/düşme (bkz Bölüm 3.2.3).

KABG = koroner atardamar baypas grefti; eGFR = tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GRACE = Akut Koroner Olayların Global Kayıtları; SV = sol ventrikül; PKG = perkütan koroner girişim.

çalışması, yüksek riskli hastalarda (GRACE skoru >140) ertelenmiş (≥ 36 saat) müdahale stratejisine göre erken girişimin (≤ 24 saat) ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme olaylarında anlamlı (% 38) bir azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. Düşük-orta risk profiline (GRACE skoru >140) sahip olan hastalarda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.²¹² Bu çalışmada stratejinin güvenilirliğine ilişkin herhangi bir sorundan söz edilmemiş olması önemlidir. ACUITY çalışma verilerinin analizinde PKG'de 24 saati aşkın gecikme 30 gün ve 1 yıllık mortalitenin bağımsız bir öngördürücü faktörüydü.²¹⁵ Bu artmış iskemik olay oranı TIMI risk skorlamasına göre en çok orta-yüksek riskli hastalarda son derece belirgindi.

Bir invaziv stratejide optimal ek ilaç tedavisi önemli olmasına karşın öntedavi anjiyografi ve girişimin gecikmesine neden olmalıdır.¹⁵¹ Kararlı durumun sağlanması için GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile invaziv yaklaşımı maksatlı olarak erteleme ("soğutma" stratejisi denilen) yöntemi hiçbir yarar sağlamamaktadır.^{151,170}

Özetle anjiyografi ve revaskülarizasyonun zamanlaması hastanın risk profiline göre ayarlanmalıdır. Çok yüksek risk altındaki hastalar (yukarıda tanımlandığı gibi) için acil (< 2 saat) koroner anjiyografi düşünülmelidir. GRACE risk skoru >140 veya en azından bir önemli yüksek risk kriteri olan hastalar için erken dönem invaziv strateji makul bir zamanlama ile 24 saat içinde uygulanabilir. Bu tespit kateterizasyon olanakları olmayan hastanelere kabul edilmiş hastaların acilen sevk edilmeleri anlamı taşır. Daha düşük riskli (GRACE risk skoru < 140), en azından bir yüksek risk kriteri olan hasta altgruplarında (Tablo 9) riski artırmaksızın invaziv değerlendirme geciktirilebilir. Yine de bu değerlendirme aynı hastanede tercihen hastaneye kabulden sonraki 72 saat içinde gerçekleştirilmelidir. Bu hastalarda acil sevk zorunlu olmamakla birlikte yine de 72 saat içinde (örn: diyabet hastaları) organize edilmelidir. Yineleyen semptomları olmayan diğer düşük riskli hastalarda hastaneden çıkıştan önce tetiklenebilir iskeminin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirmesini yapmak gerekir. Sonuçlar geridönüşlü iskemiyi gösteriyorsa koroner anjiyografi yapılmalıdır.

5.4.3 Perkütan koroner girişime karşın koroner atardamar baypas cerrahisi

NSTE-AKS hastalarında PKG ile KABG'yi karşılaştıran herhangi bir spesifik RKÇ yoktur. Bu çalışmaların hepsinde erken ve geç dönem stratejisi veya invaziv girişim ile tıbbi tedavi karşılaştırılmış, KABG veya PKG uygulama kararı araştırmacının sağduyusuna bırakılmıştır.

Bir AKS atağı geçirdikten sonra stabilize olmuş hastalarda revaskülarizasyon yönteminin tercihi kararlı KAH olanlar gibidir.¹⁴⁸ Hastaların yaklaşık üçte birinde anjiyografi tek damar hastalığını gösterecek ve olguların çoğunda daha sonra PKG uygulamasına olanak tanıyacaktır. Diğer % 50'sinde çoklu damar hastalığı mevcut olacaktır.^{181,182} Burada karar verme daha zordur. Suçlanan lezyona PKG, birden çok damara PKG, KABG veya bazı olgularda kombine (karma) revaskülarizasyon arasında seçim yapmak gerekir. Revaskülarizasyon stratejisi klinik duruma olduğu kadar KAH'nin şiddet derecesi, yaygınlığı ve lezyonun karakteristik özelliklerine de dayanmalıdır.

Çoklu damar hastalığı olan kişilerin çoğunda suçlanan lezyona PKG uygulaması ilk tercih olmaktadır. Birden çok damarın stentlenmesi stratejisinde uygun olgularda önemli darlıklardan ziyade suçlanan lezyona stent yerleştirilmesi randomize bir çalışmada uygun biçimde değerlendirilmemiştir. Ancak NSTE-AKS'li çoklu damar hastalığı olan 105.866 KAH olgusunda birden çok veya tek damara PKG uygulaması karşılaştırılmıştır.²¹⁶ Birden çok damara PKG daha düşük işlem başarısı, benzer hastane içi mortalite ve morbiditeyle ilişkilendirilmiş olmasına rağmen uzun süreli sonuçlar bildirilmemiştir.

ACUITY çalışmasında çoklu damar hastalığı olanlar arasında KABG ile PKG karşılaştırılmıştır.²¹⁷ PKG ile tedavi edilmiş hastalarda inme, miyokart enfarktüsü, kanama ve böbrek hasarı daha düşük, 1 ve 12 aylık ölüm oranları benzer düzeylerdeydi. Birinci ve 12 aylarda ise planlanmamış revaskülarizasyon sayısı anlamlı derecede daha yüksekti. Ancak KABG hastalarının yalnızca % 43'ü eşleştirilebilir olup KABG'ye göre PKG ile birinci yıllarda önemli olumsuz kardiyak olayların oranında güçlü bir artma eğilimi mevcuttu (%19.5'a karşın % 25,0. P = 0.05). Bu sonuçlar hem PKG hem de KABG kollarına yakın zamanda AKS geçirmiş hastaların % 28,5'ini içeren SYNTAX (Perkütan Koroner Girişimle Taxus ve Kalp Cerrahisi Arasındaki Sinerji) çalışmasının bulgularıyla uyumluydu.²¹⁸ Ancak bu çalışmaların altgrup analizleri henüz rapor edilmemiştir.

Suçlanan lezyona PKG uygulaması mutlaka bir 'Kalp Ekibi' (çok dal uzmanlı karar verme yetkisine sahip ekip) tarafından olgu temelinde incelemeyi gerektirmemektedir. Klinik ve anjiyografik açıdan PKG'nin anjiyografiden sonra gerçekleştirilmesi gerekir.¹⁴⁸ Ancak, SYNTAX skoruna dayalı protokollerin her bir sağlık kurumunda Kalp Ekibi tarafından tasarlanması gerekir. Kalp Ekibi bu protokol için spesifik anatomik kriterler ve daha sonra tedavi edilebilir veya doğrudan KABG'ye sevk edilebilir klinik rahatsızlıklar alt grubunu tanımlar.²¹⁹ Suçlanan lezyonun PKG'sinden sonra SYNTAX skalasında skorları en yüksek üçte birlik iki dilimde olanların durumu, geri kalan lezyonların fonksiyonel değerlendirmesi göz önüne alınarak Kalp Ekibi tarafından tartışılmalıdır. Bu yaklaşım eşlik eden hastalıklar ve bireysel karakteristik özelliklerin de değerlendirilmesini içerir.

5.4.4 Koroner atardamar baypas cerrahisi

İlk hastaneye yatışları sırasında baypas cerrahisi olan hastaların oranı yaklaşık % 10 civarındadır.²²⁰ NSTE-AKS hastalarında PKG'den

sağlanan yarar erken girişime bağlı olmakla birlikte bireysel riske göre hastalar sağlık durumları stabilize olduktan sonra ameliyat edildikleri takdirde KABG'den en büyük yararı sağlamaktadır. Erken ve geç dönem KABG stratejisini karşılaştıran herhangi bir randomize çalışma mevcut olmadığı için suçlanan lezyona PKG uygulanması ve ilaveten ciddi KAH'sı olan hastalarda 48-72 saat beklenmesi konusunda genel bir uzlaşma mevcuttur. AKS nedeniyle hastaneye kabul edilmiş seçilmemiş hastaların geniş veri tabanlı analizinde, yüksek riskli hastalarda bile erken dönemde KABG çok düşük hastane içi ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.²²¹ Yüksek riskli hastalarda KABG daha sık ertelenmiş olmasına rağmen CRUSADE ve ACTION [Akut Koroner Tedavi ve Girişim Sonuçları Ağı] kayıtlarındaki kılavuzların programlarında (Get With The Guidelines programmes) NSTEMI hastalarında düzeltilmemiş ve düzeltilmiş analizlerin erken dönem (< 48 saat) ve hastanede geç dönemde (> 48 saat) cerrahi geçirenler arasında hiçbir farklılık olmadığını göstermiş olması zamanlamanın birden çok dal uzmanlı klinik karar verme süreciyle uygun biçimde değerlendirilebildiğini düşündürmektedir.²²² Bu nedenle KABG için seçilmiş hastalarda zamanlama semptomlarına, hemodinamik durum, koroner anatomi, tetiklenebilir iskemiyi veya akım rezervi ölçümlerine göre bireyselleştirilmelidir. Süregelen veya yinelenen iskemiyi, ventriküler ritim düzensizlikleri veya hemodinamik kararsızlık durumunda hemen KABG uygulanmalıdır. Sol ana atardamar veya proksimal sol ön-inen atardamarı tutan üç damar hastalığı olanlara halen hastanede yatarken cerrahi uygulanmalıdır. Bu karar verme sürecinde, başlangıçta agresif antitrombotik tedavi uygulanmış ve baypas cerrahisi geçirmiş hastalarda kanama riskini göz önüne almak önem taşır.^{142,223,224} Üçlü veya ikili antitrombotik rejimle öntedavinin erken dönem baypas cerrahisi için yalnızca görece bir kontrendikasyon olduğu düşünülmelidir. Ancak bu hastalar kanamayı en alt düzeye indirmek için spesifik cerrahi önlemlere gerek duyarlar. Tiyenopridinlerin kandan temizlenme süresi tamamlanmadan acil cerrahi gereken hastalarda kanama riski ve sonuçlarını minimal düzeye indirmek için kalp pompası kullanmadan KABG veya minimize edilmiş kardiyopulmoner baypas devreleri, kan kaybını önleyici teknikler ve trombosit infüzyonu kullanılmalıdır.

5.4.5 Perkütan koroner girişim tekniği

Koroner atardamar içine stent yerleştirilmesi ve modern antitrombotik ve antitrombotik tedavilerin kullanılması NSTEMI-AKS'de PKG sonrası sonuçları iyileştirmiştir. PKG geçiren hastaların tümü açısından bu ortamda stent yerleştirilmesi aniden damarın kapanarak tıkanması ve yeniden daralma riskinin azalmasına yardımcı olur. PKG ile yapılan çalışmaların çoğuna dahil edilen hastaların % 50'ye varan bölümü yakın zamanda NSTEMI-AKS geçirmiş hastalardan oluşmasına rağmen, bu spesifik hasta popülasyonunda ilaç salan stentlerin (İSS) güvenilirlik ve etkinliği prospektif açıdan test edilmemiştir. AKS, trombositlerin etkinleşmesi ve enflamatuar süreçler temelinde meydana geldiği için İSS'lerin implantasyon sonuçları stabil hastalarinkinden farklı olabilir. Ancak, STEMI hastalarında İSS ile ÇMS'yi karşılaştıran randomize HORIZONS AMI çalışması güvenilirlik sorunlarının varlığını gösterememiş, İSS implantasyonundan sonra yeniden daralma ve planlanmamış mükerrer revaskülarizasyon oranlarında süregelen bir azalma olduğu saptanmıştır.²²⁵ NSTEMI-AKS'de randomize çalışmaların yapılmamış olması nedeniyle ÇMS veya İSS arasındaki seçim yarar ve risklerin bireysel değerlendirilmesine dayanmalıdır. Stent tipinden bağımsız olarak İATT'ye

İnvaziv değerlendirme ve revaskülarizasyon önerileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
İnvaziv stratejinin (ilk semptomların ortaya çıkışından sonraki 72 saat içinde) gerekli olduğu hastalar: • en azından bir yüksek risk kriterinin varlığı (Tablo 9); • yinelenen semptomlar.	I	A	148
İskemi riski çok yüksek hastalarda (kalp yetersizliği, yaşamı tehdit edici ventriküler aritmiler veya hemodinamik kararsızlığın eşlik ettiği refrakter anjina) acil (2 saat içinde) koroner anjiyografi önerilir	I	C	148, 209
GRACE skoru >140 olan veya en azından bir birincil yüksek risk kriteri olan kişilerde erken dönemde (24 saat içinde) invaziv strateji önerilir.	I	A	212, 215
İnvaziv değerlendirmeye karar vermeden önce semptomları nüks etmemiş düşük riskli hastalarda indüklenabilir iskemiyi invaziv olmayan yöntemlerle belgelenebilir önerilir.	I	A	54, 55, 148
Revaskülarizasyon stratejisinin (özellikle suçlanan lezyonun PKG/birçok damarda PKG/KABG'si için) klinik duruma olduğu kadar hastalığın şiddet derecesine de dayanması gerekir (yerel "Kalp Ekibinin" protokolüne göre lezyonun dağılımı ve anjiyografik açıdan lezyonun özellikleri örn: SYNTAX skoru)	I	C	-
AKS'de İSS'nin kullanımıyla ilişkili herhangi bir güvenilirlik kaygısı olmadığından hastanın başlangıçtaki karakteristik özellikleri, koroner anatomisi ve kanama riski göz önüne alınarak ilaç salan stentlerin kullanılması gerekir	I	A	225, 226
Önemli olmayan lezyonlar için PKG önerilmemektedir.	III	C	-
Düşük riskli hastalarda rutin invaziv değerlendirme önerilmemektedir.	III	A	148, 208

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AKS = akut koroner sendrom; ÇMS = çıplak metal stent;

KABG = koroner atardamar baypas greftleme; İSS = ilaç salan stent;

GRACE = Akut Koroner Olayların Global Kayıtları;

PKG = perkütan koroner girişim; SYNTAX = Perkütan koroner girişimle

Taksus ve kalp cerrahisi arasındaki sinerji.

12 ay devam edilmelidir. Mutlaka uzun süreli pıhtıöner tedavisi gerekenlerde üçlü tedaviyi 1 ayla kısıtlamak için ÇMS implantasyonu, izole balon anjiyoplastisi veya KABG'nin uygulanması düşünülebilir. NSTEMI ortamında aspirasyon trombektomi uygulanabilirse de NSTEMI-AKS hastalarında prospektif randomize çalışmalarla yararlılığı değerlendirilmemiştir.²²⁷ Darlığı önemli olmayan kolayca hassas lezyonlara mekanik girişimlerin uygulanmasının gerekli olup olmadığı henüz belirlenmemiş olup bu girişimler desteklenmemektedir. İnvaziv ultrasonografi ve FFR kullanımı için Bölüm 3.2.4'e bkz.

5.5 Özel popülasyonlar ve klinik durumlar

5.5.1 Yaşlılar

Yaşlı terimi keyfi olarak farklı yaş gruplarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Geleneksel sınıır değer 65 yaş olmasına rağmen yaşlanan toplumda 75 hatta 80 yaşın daha uygun olduğu görünecektir. Biyolojik yaşın dışında, eşlik eden hastalıklar, zafiyet, bilişsel ve fonksiyonel bozukluk ve fiziksel bağımlılık da göz önüne alınmalıdır.

Avrupa NSTEMI-AKS kayıtlarında hastaların % 27-34'ü 75'inden yaşlıdır.^{228,229} Kayıtlarda yüksek oranda yaşlı hasta bulunmasına rağmen 75 yaş üstü hastalar güncel NSTEMI-AKS çalışmalarına katılan tüm hastaların % 20'sinden fazlasını temsil etmemektedir. Klinik çalışmalara yaşlı hastalar alınsa bile randomize edilenlerde eşlik eden hastalıkların sayısı günlük klinik pratikte rastlanılan hastalara göre belirgin derecede daha azdır.²³⁰ O halde klinik çalışmalardaki bulguların rutin klinik pratikte rastlanılan yaşlı hastalara uygulanabilme durumu sorgulanabilir.

Yaşlılarda tanı ve risk sınıflandırması

Yaşlılarda NSTEMI-AKS sıklıkla atipik klinik belirtiler gösterdiği gibi hafif semptomlarla seyretme olasılığı daha yüksektir.¹⁵ Atipik belirtiler gösteren yaşlı hastalar arasında nefes darlığı önde gelen semptom olurken senkop, halsizlik ve bilinç bulanıklığı daha az görülmektedir. EKG sonuçlarının belirgin ST-segment sapması gösterme olasılığı daha düşüktür. Yaşlı hastalar STEMI'den çok NSTEMI-AKS tablosu gösterirler.

NSTEMI-AKS'de yaş riskin en önemli öngördürücü faktörlerinden biridir.⁵⁰ Yetmiş beş yaş üstü hastalarda ölüm oranları 75 yaş altı hastalara göre iki kat daha yüksektir. Kalp yetersizliği, kanama, inme, böbrek yetmezliği ve enfeksiyonlar gibi AKS ile ilişkili komplikasyonların yaygınlığı yaşla birlikte belirgin derecede artmaktadır.

Tedaviye ilişkin düşünceler

Yaşlılar tıbbi tedavinin yan etkileri açısından daha büyük bir risk taşırlar. Bu tespit özellikle antitrombotik ve pıhtıöner ilaçlarla oluşan kanama riski, hipotansiyon, bradikardi ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar için de doğrudur. Yaşlıların doğasıyla ilişkili kanama riskine ilaveten yaşlı hastalar böbreklerden atılan aşırı antitrombotik ilaç dozlarına daha sık maruz kalmaktadır.²³¹

Fraksiyonlanmamış heparin, enoksaparin, GP IIb/IIIa reseptör ve P2Y₁₂ inhibitörleri ile önemli kanama riski yaşlı hastalarda belirgin derecede artmıştır. SYNERGY çalışmasında 75 yaş üstü hastalarda 30. günlere gelindiğinde ölüm veya miyokart enfarktüsü, yine 30 günlük ve 1 yıllık ölüm oranları açısından UFH ve enoksaparin grupları arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak TIMI ve GUSTO tanımlamalarına göre enoksaparin grubu sırasıyla daha yüksek önemli ve ağır kanama oranlarına sahipti. Sonuç olarak yaşlılarda enoksaparin ihtiyatla kullanılmalı ve doz böbrek fonksiyon-

Yaşlı hastalara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Sık sık tipik olmayan belirtiler gösterdiklerinden yaşlı hastalar (> 75 yaş) pek kuşku kullanılmamakla birlikte NSTEMI-AKS açısından araştırılmalıdır.	I	C	15, 230
Yaşlı hastalarda (> 75 yaş) tedavi kararları için tahmini yaşam beklentisi, eşlik eden hastalıklar, yaşam kalitesi, hastanın arzuları ve tercihleri göz önüne alınmalıdır.	I	C	230
Olumsuz etkilerin oluşmasını engellemek için yaşlı hastalarda antitrombotik ilaçların seçimi ve dozajı ayarlanmalıdır.	I	C	230
Yaşlı hastalarda riskler ve yararları dikkatlice tartıktan sonra olası revaskülarizasyon seçeneği açısından erken invaziv stratejinin uygulanması düşünülmelidir.	IIa	B	233-235

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

NSTEMI-AKS = ST yükselmez akut koroner sendrom.

larına göre ayarlanmalıdır. Yetmiş beş yaş üstü hastalar için doz günde bir kez 1 mg/kg'a düşürülmeli ve anti-Xa aktivitesi izlenmelidir.²³² OASIS-5 çalışmasında 65 yaş üstü hastalarda enoksaparinle kanama riskinin anlamlı derecede daha düşük düzeylerde olduğu gözlenmiştir.¹⁷⁵

Yaşlı hastalara NSTEMI-AKS geçirdikten sonra invaziv strateji uygulama olasılığı belirgin derecede daha düşüktür. Ancak, bireysel çalışmalardan gelen raporlar invaziv strateji yararlarının esasen 65 yaş üstü hastalarda gözlendiğini ileri sürmüştür.^{233,234} TACTICS-TIMI 18 (Anjınayı Aggrastat ile tedavi edin, İnvaziv veya Konservatif Stratejiyle tedavinin maliyetini belirleyin) çalışmasının bir altgrup analizinde 75 yaş üstü NSTEMI-AKS hastalarının önemli kanamaların riskinde artış ve transfüzyon gereksinmesi pahasına hem görece hem de mutlak risk azaltımı açısından invaziv stratejiden en yüksek yararları sağladıkları gösterilmiştir.²³⁵ Güncel bir metaanalizle bu tespit doğrulanmıştır.²⁰⁹

Yaşlı hastaya uygulanacak tedaviye ilişkin kararlar iskemi ve kanama riski, tahmini yaşam beklentisi, eşlik eden hastalıklar, yaşam kalitesi, hastanın istekleri, revaskülarizasyonun riskleri ve yararlarına dayanmalıdır.

5.5.2 Cinsiyet faktörü

Kadın NSTEMI-AKS hastaları, erkek NSTEMI-AKS hastalarından daha yaşlı olup diyabet, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve başka eşlik eden hastalıklar daha sık görülmektedir. Nefes darlığı ve kalp

Cinsiyetlere ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hem erkekler hem de kadınlar aynı şekilde değerlendirilip tedavi edilmelidir.	I	B	246

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

yetersizliği semptomları gibi atipik belirtiler daha sık görülmektedir.^{228,239} Risk açısından başlangıçtaki farklılıklara rağmen yaşlı kadınlarda prognoz daha iyi olması dışında NSTE-AKS'li kadınlar ve erkekler benzer prognoza sahiptir. Bu tespit kısmen kadınların anjiyografilerinde obstrüktif olmayan KAH'in daha yaygın biçimde görülmesiyle açıklanabilir.²³⁸ Diğer taraftan NSTE-AKS'li kadınlarda kanama riski erkeklerle göre daha yüksektir.

Tedaviye ilişkin düşünceler

Tedavide kullanılan ilaçların çoğu için cinsiyete özgü tedavi etkisi tanımlanmamış olmasına rağmen invaziv tanısal işlemler ve koroner revaskülarizasyon dahil olmak üzere erkek hastalara göre NSTE-AKS'li kadınlara daha düşük oranda kanıtlara dayalı tedavi uygulanmaktadır.^{236,237,240}

NSTE-AKS'de invaziv stratejili tedavinin üzerine cinsiyetin etkisi konusunda çelişen sonuçlar yayınlanmıştır. Gözlemsel çalışmalar erkenden invaziv strateji uygulanan özellikle seçilmemiş kadınlarda daha iyi sonuçlar elde edildiğini düşündürmüş olmakla birlikte bir metaanaliz invaziv stratejilerden erkeklerin yarar gördüklerini 1 yıl kadar süren izlem sırasında kadınların hiçbir yarar sağlamadıklarını göstermiştir.²⁴¹ Ayrıca, birçok randomize çalışma^{233,242} erken dönemde invaziv strateji uygulanmış NSTE-AKS'li kadınlar arasında ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü oranlarının daha yüksek düzeyde olduklarını ortaya koymuştur. Beş yıllık izlem döneminde FRISC-2 çalışması sırasında anlamlı bir cinsiyet etkileşimi görülmüş kadınların aksine erkeklerde ölüm ve miyokart enfarktüsü oranları önemli derecede azalmıştır.²³⁴

Ortak Cochrane çalışma grubunun bir metaanalizi erken dönemde oluşan tehlikeler pahasına kadınların konservatif tedavinin aksine invaziv stratejiden ölüm veya miyokart enfarktüsü açısından uzun vadede önemli yararlar sağladıklarına dikkat çekmiştir (RR 0.73; % 95 GA 0,59-0,91).²⁴³ Bazı çalışmalar yalnızca yüksek riskli (örn: yüksek troponin düzeylerine sahip²⁴⁴) veya çoklu damar hastalığı olan kadın hastalarda erken dönem invaziv stratejinin yararlı olduğunu ileri sürmektedir. Kadınlarda GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanımıyla da benzer bulgular tanımlanmıştır.²⁴⁵ Gerçekten II çalışmanın toplu analizinden elde edilen 35 128 hastalık kohortu ait anjiyografik veriler, anjiyografide saptanan hastalığın şiddet derecesine göre düzeltmeler yapıldıktan sonra AKS'nin tipine bakılmaksızın kadınlarda 30 gün içinde ölüm oranlarının erkeklerinkinden anlamlı derecede farklı olmadığını göstermiştir. Başlangıçtaki karakteristik özellikler, anjiyografi bulguları ve tedavi stratejilerine göre düzeltmeler yapıldıktan sonra AKS hastalarında 30 gün içinde gözlenen cinsiyete bağlı farklılıklar belirgin derecede azalmaktadır.²⁴⁶

O halde veriler kadınlarda ve erkeklerde erken dönemde invaziv stratejinin, klinik ve EKG değerlendirmeleri, biyolojik belirteçlerin analizi, eşlik eden hastalıklar ve risk skorları göz önüne alınarak yapılan iskemi ve kanama risk sınıflandırmasından sonra aynı ilkelere göre ele alınması gerektiğini düşündürmektedir (bkz Bölüm 4).

5.5.3 Diabetes mellitus

NSTE-AKS hastalarının yaklaşık % 20-30'unun diyabetli olduğu bilinmektedir. En azından aynı oranda hastada tanı konmamış diyabet veya glikoz tolerans bozukluğu mevcuttur.²⁴⁷ Avrupa Kalp Araştırması (The Euro Heart Survey) NSTE-AKS hastalarının % 37'sinde kanıtlanmış veya yeni keşfedilmiş diyabet olduğunu ortaya koymuştur.²⁴⁸ Diyabetliler daha yaşlı ve daha sıklıkla kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi başka hastalıkları olan, daha çok atipik semptomlar gösteren, özellikle kalp yetersizliği ve kanama gibi komplikasyonlar geliştirmeye daha yatkın kişilerdir.²⁴⁸

NSTE-AKS hastaları arasında diabetes mellitus bağımsız bir öngördürücü faktördür. Diyabet hastaları iki kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir.^{249,250} Glikoz toleransı bozulmuş veya açlık kan şekeri normal düzeylerde olmayanlar glikoz metabolizması normal olanlara göre daha kötü, diyabet oldukları kanıtlanmış kişilere göre daha iyi bir prognoza sahiptir.

Hastaneye kabulde ve daha sonra hastanede yatarken gelişen hiperglisemi hasta diyabetli olsun ya da olmasın olumsuz prognozunu güçlü bir bağımsız belirleyici faktördür. Hatta hiperglisemi tanısı, diyabet tanısına göre riskin daha güçlü bir belirteci olabilir.²⁵¹

Tedaviye ilişkin düşünceler

Hasta kayıtları tutarlı biçimde NSTE-AKS'li diyabet hastalarının kısa ve uzun vadede kardiyovasküler olaylar açısından daha büyük bir risk altında olduklarını, ilaveten diyabeti olmayan hastalara göre diyabetlilere suboptimal tedavi uygulandığını göstermiştir. Avrupa hasta kayıtlarında, diyabeti olmayanlara göre diyabetlilere daha düşük sıklıkla revaskülarizasyon (herhangi bir tipi) uygulanmış, daha az sayıda tiyienopiridinler ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri reçetelendirilmiş olduğu gibi bu yaklaşım hastanede ve uzun vadede ölüm oranlarının açıkça etkilemiştir (sırasıyla, 1. aylarda % 5,9 ve % 3,2; 1. yıllarda % 15,2 ve 7,6). Ayrıca diyabeti olmayanlara göre diyabetlilere daha düşük olasılıkla reperfüzyon tedavileri veya revaskülarizasyon uygulanmaktadır.^{248,250}

Diyabetliler yüksek riskli hastalar olduğundan hem agresif farmakolojik hem de invaziv tedaviye gerek duyarlar. Ayrıca, ikincil korunmaya kapsamlı bir yaklaşım ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişikliklerini içermelidir.²⁵²

Miyokart enfarktüsünde sıkı glisemik kontrolün değerine ilişkin veriler ikna edici değildir.²⁵¹ DIGAMI (Akut Miyokart enfarktüsünde Diyabet İnsülin Glikoz İnfüzyonu) çalışmasında STEMI hastalarında i.v. insülinle sıkı kan şekeri kontrolünün 1 yıllık mortaliteyi % 30 oranında düşürdüğü gösterilmişse de DIGAMI-2 çalışmasında bu tespit doğrulanmamıştır. Güncel çalışmalar büyük çoğunluğu diyabetli, durumu stabil ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda sıkı kan şekeri kontrolünün sonuçları iyileştirmediğini, aksine sıkı glisemik kontrol altındaki hastalarda daha sık gelişen hipoglisemik ataklara bağlı olaylarda artış olduğunu göstermiştir.²⁵³ Daha fazla veri gelene kadar tedavinin hedefi ağır hiperglisemi [glikoz konsantrasyonu > 10-11 mmol/L (>180-200 mg/dL)] ve hipoglisemiden [<5 mmol/L

(< 90 mg/dL)] kaçınmak olmalıdır. Glikoz-insülin-potasyumun sonuçları iyileştirdiğine dair herhangi bir kanıt yoktur. Hatta bu uygulama hastaların sağlık durumunu kötüleştirilebilmektedir.²⁵⁴

Diyabet hastalarında revaskülarizasyon spesifik sorunlara neden olmaktadır. KAH tipik olarak diffüz ve yaygın bir hastalık olduğundan PKG ve KABG sonrasında yeniden daralma ve tıkanma daha yüksek oranlardadır. Yenilenen revaskülarizasyon işlemleri KABG'ye göre PKG'den sonra büyük bir sıklıkla görülmektedir. Bu yüksek riskli altgrupta erken dönemde uygulanan invaziv girişimin diyabeti olmayanlara göre diyabetlilerde daha yararlı olduğu gösterilmiştir.²⁵⁵

Çoklu damar hastalığı olan seçilmemiş diyabet hastalarında PKG'ye göre KABG'nin daha iyi bir sonuçlanım sağladığı görülmektedir. On randomize çalışmaya katılmış 7812 hastanın bireysel verilerinin metaanalizinde, diyabet hastalarında 5,9 yıllık izlem sonunda PKG'ye göre KABG anlamlı derecede daha düşük ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.²⁵⁶ Genellikle KABG ile PKG arasında ölüm oranları açısından hiçbir farklılık olmamasına rağmen (sırasıyla, % 15 ve % 16; HR 0,91; % 95 GA 0,82-1,02; P = 0,12), KABG uygulanan 1233 diyabet hastasında ölüm oranları anlamlı derecede daha düşüktü [sırasıyla % 23 ve % 29; HR 0,70; %95 GA 0,56–0,87; P = 0,05; tedavi edilmesi gereken hasta sayısı = 17]. BARI-2D çalışmasında (Tip 2 diyabette baypas anjiyoplasti revaskülarizasyon araştırması) kararlı anjinal diyabet hastaları ya yoğun tıbbi tedavi veya yoğun tıbbi tedaviyle birlikte KABG ya da PKG'ye (doktorun seçimi) randomize edilmiştir. Beş yıllık izlemde KABG grubunda 763 hastada yalnızca yoğun tıbbi tedaviye göre herhangi bir nedene bağlı ölüm veya miyokart enfarktüsü oranları anlamlı derecede daha düşüktü (% 29,2'e karşın % 21,1; P < 0,010). Ayrıca, kardiyak nedenli ölüm veya miyokart enfarktüsü (% 21,9'e karşın % 15,8. P < 0,03) ve miyokart enfarktüsü oranları da daha düşüktü (% 17,6'e karşın % 10. P < 0,003). Yalnızca yoğun tıbbi tedaviye göre yoğun tıbbi tedaviyle birlikte PKG uygulamasının sonuçlanımları arasında hiçbir anlamlı farklılık yoktu.^{257,258} Ana koroner damar ve çoklu damar hastalığında KABG ile PKG'yi karşılaştıran SYNTAX çalışmasında daha önce tanımlanmış diyabet kohortunda 1. yıllarda önemli olumsuz kardiyak ve serebral olaylarda çoğunlukla yinelenen revaskülarizasyonların başı çektiği iki kat farklılık vardı.²⁵⁹ Ayrıca, ölüm veya miyokart enfarktüsü oranlarında herhangi bir anlamlı farklılık yoktu. Son olarak New York hastaneleri arşiv kayıtlarında ilaç salan stent uygulamalarına göre KABG ile tedavi edilen diyabet hastalarında sonuçlarda iyileşme eğilimi (18. aylarda ölüm veya miyokart enfarktüsü için göreceli oran [OR] 0,84; % 95 GA 0,69-1,01) olduğu bildirilmiştir.²⁶⁰

Bu çalışmaların tümü diyabet hastalarında PKG'ye göre KABG'nin daha iyi sonuçlar sağladığını düşündürmektedir. Ancak, bu çalışmaların tümüyle olmasa bile çoğunlukla kronik stabil hastaları içerdiğine dikkat çekilmiş olup bu verilerin NSTE-AKS hastalarına uyarlanıp uyarlanamayacağı belli değildir.

Stent seçimine gelince, bir metaanalizde, AKS'de gerekli olduğu gibi ikili antitrombotik tedaviye 6 aydan uzun süre devam edildiği takdirde İSS'nin en azından ÇMS kadar güvenli olduğu kanıtlanmıştır.²⁶¹ ÇMS ile karşılaştırıldığında İSS ile yinelenen hedef damar revaskülarizasyonu hatırı sayılır derecede daha düşük sıklıkla görülmektedir (göreceli oranlar [OR] sirolimus salan stentler için 0,29; paklitaksel salan stentler için 0,38). AKS'li diyabet hastaları için de bu oranların benzer olduğu varsayılabilir. Damar grefti seçimine gelince, gözlemsel çalışmalar atardamar greftlerinin safen toplarda-

Diyabet hastalarına ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
NSTE-AKS olan hastaların hepsi diyabet açısından taranmalıdır. Diyabeti olduğu bilinenlerle hastaneye kabulde hiperglisemi saptananların sık sık kan şekerlerine bakılmalıdır.	I	C	-
Yükselmiş kan şekerinin tedavisi hastayı hem hiperglisemi [10-11 mmol/L (>180-200 mg/dL)] hem de hipoglisemiden [<5 mmol/L (<90 mg/dL)] korumalıdır.	I	B	251, 253
Diyabeti olmayan hastalarda olduğu gibi antitrombotik tedavi gereklidir.	I	C	-
Kontrast madde kullanıldıktan sonra böbrek işlevleri yakından izlenmelidir.	I	C	-
Erken dönemde invaziv strateji önerilir.	I	A	233, 255
Yinelenen revaskülarizasyon oranlarını azaltmak için İSS'lerin kullanılması önerilir.	I	A	148, 261
Ana damar lezyonları ve/veya çoklu damar tutulumu olan diyabet hastalarında PKG yerine KABG cerrahisi tercih edilmelidir.	I	B	259

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

KABG = koroner atardamar baypas greftleme; İSS = ilaç salan stent; NSTE-AKS = ST-segment yükselmez akut koroner sendrom; PKG = perkütan koroner girişim;

marı greftlerine göre daha iyi sonuçlar sağladığını ileri sürmektedir. Çift taraflı atardamar greftiyle revaskülarizasyonun uzun dönemli sonuçlara etkisi ve mediasten enfeksiyonları riski halen tartışmalıdır. Yinelersek, yalnızca AKS hastalarına özgü herhangi bir veri yoktur.

Diyabeti olanlarla olmayanlar arasında antitrombotik rejimin farklı olması gerektiğine ilişkin herhangi bir kanıt yoktur. Ancak TRITON-TIMI 38 çalışmasında fazladan önemli kanamalara neden olmaksızın kardiyovasküler nedenli ölüm veya miyokart enfarktüsü veya inme bileşik sonnoktasında prasugrelın klopidogrel üstün olduğu gösterilmiştir.²⁶² Benzer şekilde PLATO çalışmasında klopidogrelle karşılaştırıldığında tikagrelor AKS hastalarında, önemli kanama olaylarının sayısında artışa neden olmaksızın, glisemik kontrol ve diyabetik durumdan bağımsız olarak iskemi olaylarının oranını düşürmüştür.²⁶³ Tikagrelor hemoglobın A1c düzeyi ortalamının üstünde olan (>% 6) hastalarda herhangi bir nedene bağlı ölüm oranlarını düşürmüştür. Daha önce yürütülmüş bir metaana-

lizde GP IIb/ IIIa reseptör inhibitörlerinin (birlikte tiyepiridinler kullanılmaksızın) diyabet hastalarında sonuçları olumlu etkilediği gösterilmişse de²⁶⁴ daha yakın zamanlı EARLY-ACS çalışmasında rutin olarak ötedavinin yararlı olduğu doğrulanmamıştır.¹⁵¹ Halen yüksek dozda oral antitrombotik ilaçların kullanılması sayesinde diyabet hastalarının rutin olarak GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin tedaviye eklenmesinden yarar sağlamadığı anlaşılmaktadır.

Anjiyografi ya da PKG geçiren diyabet hastalarında kontrast maddelerin neden olduğu nefropati özellikle önemlidir (bkz Bölüm 5.5.4). Laktat asidoz riski ihmal edilebilir düzeylerde olduğundan metforminle tedavi edilen hastalarda anjiyografinin geciktirilmesini destekleyen herhangi bir veri mevcut değildir.²⁶⁵ Kontrast maddeye maruziyet sonrasında böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir..

5.5.4 Kronik böbrek hastalığı

NSTE-AKS hastalarının % 30-40'ında böbrek işlev bozukluğu mevcuttur.^{266,267} MDRD eşitliğine göre böbrek fonksiyonu en iyi, etnik köken ve yaşı da hesaba katan eGFR ile değerlendirilmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) riski taşıyan veya riski artmış hastaların tümünde eGFR hesaplanmalıdır. Ancak günlük klinik uygulamada CrCl Cockcroft-Gault formülüyle de hesaplanabilmektedir. KBH'nin tanımlanmaları için bir önceki kılavuza bakınız.³

Kronik böbrek hastaları tipik göğüs ağrıları olmaksızın görece olarak daha sık kalp yetersizliği ile başvururlar.²⁶⁸ NSTE-AKS ve KBH olanlara sıklıkla kılavuzların önerdiği tedavi uygulanmamaktadır. KBH çok olumsuz bir sonuçla ilişkili olup^{266, 268} NSTE-AKS hastalarında kısa ve uzun dönemde mortalitenin ve önemli kanamaların bağımsız bir öngördürücü faktörüdür.²⁶⁷

Tedaviye ilişkin düşünceler

NSTE-AKS ve KBH olanların klinik çalışmalarda sıklıkla yeterince temsil edilmediği gerçeğine rağmen bu hastaları tam olarak böbrek işlev bozukluğu olmayan hastalar gibi tedavi etmemenin hiçbir özel nedeni olmamakla birlikte kanama komplikasyonları açısından antitrombotik tedaviye ihtiyatla yaklaşılması gerekir.^{168,279,270} Arşiv kayıtlarından elde edilen veriler kronik böbrek hastalarına sıklıkla aşırı dozlarda antitrombotik ilaçlar özellikle pıhtıöner ilaçlar ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri verildiğini göstermekte olduğundan bu hastalar kanamaya daha fazla eğilimlidir. Tamamen veya önemli oranlarda böbreklerden atılan ilaçların dozunun kronik böbrek hastalarında azaltılması gerekecektir. Hatta bu ilaçların örn: enoksaparin, fondaparinux, bivalirudin ve küçük moleküllü GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanılması sakıncalı olabilir (Tablo 10). Fondaparinux veya enoksaparinin kontrendike olduğu ağır böbrek yetersizliği durumunda UFH kullanılmalıdır. Ancak GRACE çalışması kayıtlarına göre UFH kanama komplikasyonlarına karşı koruma sağlamamış, DMAH'da gözlenenlerde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte kanama riskinde giderek daha fazla artış gözlenmiştir.²⁶⁹ Kronik böbrek hastalarında UFH'nin diğer pıhtıöner ilaçlara göre avantajları, pıhtıöner aktivitesinin aPTT testleriyle kolayca izlenmesi ve kanama olduğunda hemen nötralize edilebilmesidir. OASIS-5 çalışmasında enoksaparine kıyasla fondaparinuxla gözlenmiş olduğu gibi KBH olanlarda enoksaparine göre fondaparinux çok daha güvenli bir profile sahiptir. PLATO çalışmasında klopidogrelle göre tikagrelor, işleme bağlı olmayan kanama olaylarında sayısal artış pahasına önemli kanama oranlarında anlamlı bir artış olmaksızın iskemi sonnoktaları ve ölüm oranlarını azaltmıştır.²⁷¹

Birçok revaskülarizasyon çalışması kronik böbrek hastalığı olan

Tablo 10 KBH'de antitrombotik ilaçların kullanımına ilişkin öneriler

İlaç	Öneriler
Klopidogrel	Böbrek işlev bozukluğu olan hastalara ilişkin hiçbir bilgi yoktur.
Prasugrel	Son dönem hastalığı olanlar da dahil olmak üzere herhangi bir doz düzenlenmesine gerek yoktur.
Tikagrelor	Doz azaltımına gerek yoktur. Diyaliz hastalarına ilişkin hiçbir bilgi mevcut değildir.
Enoksaparin	Ağır böbrek yetmezliğinde (CrCl <30 mL/dk) dozun günde bir kez 1 mg/kg şeklinde azaltılması ve anti-Xa aktivitesinin izlenmesi düşünülür.
Fondaparinux	Ağır böbrek yetmezliğinde (CrCl <20 mL/dk) kontrendikedir. Böbrek işlevleri orta derecede azalmış (CrCl 30-60 mL/dk) hastalarda tercih edilir.
Bivalirudin	Orta derecede böbrek bozukluğu (30-59 mL/dk) olan hastalara saatte 1.75 mg/kg dozda bivalirudin infüzyonu verilmelidir. Kreatinin klirensi <30 mL/dk ise infüzyon hızının saatte 1 mg/kg şeklinde olması düşünülmelidir. Bolus dozunun azaltılması gerekmez. Hasta hemodiyaliz tedavisindeyse infüzyon hızı saatte 0,25 mg/kg'a düşürülmelidir.
Absiksimab	Absiksimab kullanımı veya böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir spesifik öneri yoktur. Böbrek yetmezliğinde ilacı kullanmadan önce kanama riskinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir.
Eptifibatit	Kreatinin klirensi (CrCl) <50 mL/dk olan hastalarda infüzyon dozu 1 µg/kg/dk şeklinde düşürülmelidir. Bolus dozu (180 µg/kg) değişmez. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda eptifibatit kontrendikedir.
Tirofiban	Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir. Kreatinin klirensi (CrCl) <30 mL/dk ise bolus dozu ve infüzyon % 50 oranında azaltılır.

Bu tabloda sıralanan ilaçlara ilişkin öneriler, o ilacın kullanıldığı ülkede ilacın kullanma talimatına göre değişebilir.
CrCl = kreatinin klirensi.

NSTE-AKS'lileri dışladığı için NSTE-AKS ve KBH'lilerde invaziv stratejinin klinik sonnoktalar üzerine etkilerine ilişkin veriler mevcut değildir. Geniş bir arşiv çalışması ve NSTE-AKS ortamında yapılan altçalışmalarda invaziv tedaviyle yalnızca sondönem böbrek hastalarının değil aynı zamanda orta derecede kronik böbrek bozukluğu olanların sonuçları iyileşmiştir. Gözlemsel çalışmalarda erken dönem invaziv tedavi hafif-orta derecede böbrek yetersizliği olanlarda daha iyi bir 1 yıllık sağkalım sağlamış olmasına rağmen yararlılığı böbrek fonksiyonunun kötüleşmesiyle birlikte azalmaktadır. Böbrek yetmezliği olanlar veya diyaliz hastalarındaki yararı belli değildir.

Kronik böbrek hastaları kontrast nefropatisi riski altındadır. Bu risk yaşlılar ve diyabetlilerde artmaktadır. Acil anjiyografi gerekliliğinde kontrast madde nefropatisi ve iskemi riski karşılaştırılmalı değerlendirilmelidir. Anjiyografiden 12 saat önce başlayan ve 24 saat

Kronik böbrek hastalarına ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
NSTE-AKS hastalarında böbrek işlevleri CrCl veya eGFR ile değerlendirilmelidir. Ancak normale yakın serum kreatinin düzeyleri beklenenden daha düşük CrCl veya eGFR düzeyleriyle ilişkili olabildiğinden, özellikle yaşlılar, kadınlar, düşük kilolu hastalarda dikkatli olunmalıdır.	I	C	-
NSTE-AKS ve KBH hastalara, KBH'si olmayan hastalar gibi ilk seçenek olarak aynı antitrombotik tedavi uygulanmalı, böbrek işlev bozukluğunun şiddet derecesine göre uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır.	I	B	269, 270
Böbrek işlev bozukluğunun derecesine göre, fondaparinux, enoksaparin, bivaluridinle doz ayarlaması veya UFH tedavisine geçiş ya da küçük moleküllü GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle doz ayarlaması gerekir.	I	B	269, 270
Pıhtıöner ilaçların çoğunda CrCl <30 mL/dk veya eGFR <30 mL/dk/1.73 m ² ise (fondaparinux <20 ml/dk) aPTT düzeyine göre ayarlanmış UFH infüzyonu önerilir.	I	C	-
İnvaziv tedavi düşünülen NSTE-AKS ve KBH olanlarda hidrasyon, düşük hacimli (<4 mL/kg) hipo-veya izosmolar kontrast madde kullanılması önerilir.	I	B	148, 272
Böbrek işlev bozukluğunun şiddet derecesiyle ilişkili olarak risk/yarar oranı dikkatlice değerlendirildikten sonra revaskülarizasyona uygun hastalar için KABG veya PKG önerilir.	I	B	273

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

aPTT = etkinleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı; KABG = koroner atardamar baypas greftlemesi; KBH = kronik böbrek hastalığı; CrCl = kreatinin klirensi; eGFR = tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GP = glikoprotein NSTE-AKS = ST-yükselmez akut koroner sendrom; PKG = perkütan koroner girişim; UFH = fraksiyonlanmamış heparin.

sonrasına kadar sürdürülen hidrasyon stratejisinin bu nefropati riskinin azalmasına en büyük katkıyı sağladığı gösterilmiştir. Kontrast madde dozu 4 ml/kg'dan daha düşük düzeylerde tutulmalıdır. ESC revaskülarizasyon kılavuzlarında daha fazla ayrıntı verilmektedir.¹⁴⁸ Prospektif verilerin yokluğu nedeniyle revaskülarizasyon yöntemi

ve stent tipinin seçimi stabil KAH'de olduğu gibi yapılmalı hastanın bireysel riski ve yaşam beklentisi özellikle göz önüne alınmalıdır.

5.5.5 Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ve kalp yetersizliği

Görülme sıklığı olasılıkla azalmasına rağmen kalp yetersizliği²⁷⁴ NSTE-AKS'nin en sık görülen ölümcül komplikasyonlarından biridir.⁵⁰ Hem sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hem de kalp yetersizliği NSTE-AKS'de mortalite ve diğer önemli olumsuz kardiyak olayların bağımsız öngördürücü faktörleridir.

Kalp yetersizliği ister hasta kabulde ister hastanede yatış sırasında olsun yaşlı hastalarda daha sık görülmekte olup daha kötü bir sonlanımla ilişkilidir.²⁷⁴ Göğüs ağrısı olmaksızın kalp yetersizliğiyle gelen hastalarda, akut kalp yetersizliği nedeniyle troponin düzeyi yükseleceğinden AKS tanısı koymak zorlaşabilir. Bu hastalarda kalp yetersizliğiyle komplike olmuş NSTEMI'yi yalnızca akut kalp yetersizliğinden ayırt etmek olanaksız hale gelebilir. İki klinik durumu ayırt etmek için koroner anjiyografiye gerek duyulabilir.

Tedaviye ilişkin düşünceler

NSTE-AKS ve kalp yetersizliği olanlara daha düşük sıklıkla kanıtlara dayalı tedaviler örn: β -blokerler ve ADE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon uygulanmaktadır.^{50,274} Miyokart enfarktüsü sonrası yapılan çalışmalardan çıkarımsanan önerilerin tümü kalp yetersizliği olan NSTE-AKS hastalarına uyarlanabilir. İlgili kılavuzlar bu önerileri içermektedir.²⁷⁵

Kalp yetersizliği olan hastalara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
NSTE-AKS ve kalp yetersizliği belirtileri olan ve olmayan SV işlev bozukluğu hastalarında dozları uygun biçimde ayarlanmış β -blokerler ve ADE inhibitörleri/ARB'ler kullanılır.	I	A	275
NSTE-AKS, SV işlev bozukluğu ve kalp yetersizliği olan hastalarda aldosteron inhibitörleri, tercihan eplerenon endikedir.	I	A	275-277
NSTE-AKS, SV işlev bozukluğu veya kalp yetersizliği olan hastalar için (uygunsa) koroner revaskülarizasyon önerilir.	I	A	209
NSTE-AKS ve ağır SV işlev bozukluğu olan hastalar için I ay sonra gerektiğinde optimal tıbbi tedaviye ilaveten KRT ya da implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör uygulanması düşünülmelidir.	IIa	B	275, 278

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

ADE = anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB = anjiyotensin reseptör blokeri; KRT = kardiyak resenkronizasyon tedavisi; SV = sol ventrikül; NSTE-AKS = ST yükselmez akut koroner sendrom.

5.5.6 Çok düşük ve çok yüksek kilolu hastalar

Düşük vücut ağırlığı artan ölüm, miyokart enfarktüsü ve sıklıkla antitrombotik ilaçların uygun olmayan dozlarıyla özellikle kanama ile ilişkilidir.²⁷⁹ Düşük kilolu hastalarda normal kreatinin düzeyleri böbrek yetersizliğini maskeleyebilmektedir. Bu durum özellikle yaşlılarda böbreklerden atılan ilaçların ikincil etkileri veya toksisite riskini artırabilmektedir. O halde düşük kilolu hastalarda CrCl'nin hesaplanması ve i.v. ilaç dozlarının buna göre düzenlenmesi önerilir.

Obezite toplumda daha yüksek bir koroner olaylar riskiyle ilişkili olmasına rağmen NSTE-AKS'li obez hastalar hastanede yatarken ve 1. yıllarda 'obezite paradoksu' denilen daha düşük kanama riski dahil daha iyi sonuçlar göstermektedir.^{279,280} Obez hastalar risk faktörleri daha fazla olmasına rağmen daha genç kişilerdir. Genellikle bu hastaların, daha iyi sonuçları açıklayabilir tarzda kanıtlara dayalı tedavileri görme olasılıkları daha yüksektir.²⁸⁰

5.5.7 Tıkaçıcı tipte olmayan koroner atardamar hastalığı

NSTE-AKS hastalarının önemli bir bölümü (yaklaşık % 15'i) normal koroner atardamarlar veya tıkaçıcı tipte olmayan lezyonlara sahiptir. NSTE-AKS'nin fizyopatolojisi homojen değildir. Olası mekanizmalar koroner atardamar spazmı (Prinzmetal anjinası), akut trombozla komplike olmuş bir intramural plak ve ardından rekanalizasyon, koroner emboli ve 'X sendromunu' içerir.

NSTE-AKS kuşkusıyla hastaneye kabul edilen hastalarda anjiyografide normal veya normale yakın koroner atardamarlar tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Ancak, tipik göğüs ağrısı önemli stenotik lezyonları olmayan koroner atardamarları açık hastalarda ST segment değişiklikleri ve biyolojik belirteçlerin serbestleşmesi yanlış pozitif sonuçlardan çok gerçek nekroza bağlı olabilmektedir. Bu durum kadınlarda daha sık meydana gelme eğilimindedir. Anjiyografide önemli darlıkların yokluğuna rağmen ateroskleroz mevcut olabilir. Gerçekten ateroskleroz çok yaygın olabildiği gibi duvarın kalınlaşması lümen baskı yapmaksızın dışı doğru genişlemesine, başka bir deyişle atardamar duvarının yeniden biçimlenmesine yol açabilir. Bu hastaların prognozunun önemli koroner aterosklerozu olan hastalardan daha iyi olduğu görülmektedir. Bu hastalar optimal tedavi, antitrombotik ilaçlar ve statinlerle ikincil korunmayı hak ederler.²⁸¹

Prinzmetal anjinası sıklıkla farkına varılmayan, fiziksel efor veya duygusal strese ağırlaşmayan, geçici ST-segment yükselmesiyle ilişkili göğüs ağrısı sendromunu ifade eder. Altta yatan patolojik mekanizma ciddi fokal darlık alanlarında oluşabilen epikard koroner atardamarının spazmı olmasına rağmen tipik olarak anjiyografide minimal aterosklerotik hastalık alanlarında da görülmektedir. Prinzmetal anjinası belirtileri olan hastalar klasik NSTE-AKS hastalarından daha genç oldukları gibi sıklıkla çok sigara kullanan kişilerdir. Semptomlar sıklıkla şiddetli derecede olup tabloya senkop eşlik edebilmektedir. Prinzmetal anjinası atakları gece yarısıyla sabah saat 8 arasında kümeleşmektedir. Spazm kendiliğinden oluşabildiği gibi asetilkolin "soğuk baskı" testi veya hiperventilasyonla tetiklenebilmektedir. Prinzmetal anjinasında asıl tedavi, koroner spazmı önlemede yalnız başına veya nitratlarla birlikte etkili olduğu gösterilmiş olan kalsiyum antagonistleriyle yapılır. Bu ilaçlar tolere edilebilen maksimal dozlarda önerilmektedir.

Egzersizle tetiklenen göğüs ağrısı, stres testinde ST-segment çökmesi, anjiyografide koroner atardamarları açık olan hastaları tanımlamak için 'X sendromu' terimi kullanılmaktadır. Göğüs ağrısının sıklığı veya yoğunluğu artabilir veya istirahatte oluşabilir. Hastalar tipik kararsız anjina belirtileriyle başvurabilir. Prognozu genellikle mükemmeldir. Bu sendromun gerçek nedeni belirlenmemiş olmakla birlikte en büyük sıklıkla endotele bağımlı atardamar genişlemesi, nitrik oksit üretiminde azalma ve sempatik uyarıya artan duyarlılıkla ilişkilidir. Bu hastaların sıklıkla ağrıya şiddetli reaksiyon gösterdiğine ilişkin giderek artan kanıtlar mevcuttur. Prognoz mükemmel olduğu için en önemli tedavi hastanın teskin edilmesi ve etkili olduğu saptanmış nitratlar, β-blokerler ve kalsiyum antagonistleriyle semptomların giderilmesidir.

Apikal balonlaşma (Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi) klinik olarak STEMI veya NSTE-AKS'ye benzemekte olup anjiyografide normal koroner atardamarlar, koroner atardamar dağılımıyla ilişkisiz olarak ventrikülün apikal, bazen de orta ve bazal bölümlerinin akinezisinin eşlik ettiği görülür. Sol ventrikül işlev bozukluğu genellikle geridönümlü olup günler -haftalar içinde durum düzeldir. Arteriyogramları normal veya normale yakın olan NSTE-AKS, nadiren AF veya atriyal flutter nedenli koroner emboliyle ilişkilendirilmektedir. AF'nin klinik açıdan sıklıkla farkına varılmadığı için NSTE-AKS'nin bu oluş mekanizması yeterince değerlendirilememiş olabilir.

5.5.8 Anemi

AKS spektrumu içinde anemi kötü bir prognozla (kardiyovasküler nedenli ölüm, miyokart enfarktüsü veya yinelenen iskemi) ilişkilidir.⁶⁹ Hastaneden çıktıktan sonra süregelen veya kötüleşen anemi, hiç anemisi olmayan veya iyileşmiş hastalara göre artan ölüm oranları veya kalp yetersizliğiyle ilişkilidir.²⁸² Anemiye kısmen olumsuz prognozdan sorumlu olabilen yaşlılık, diyabet, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler sistem dışı rahatsızlıklar (kanama diyatezi veya maliniteler) gibi daha fazla sayıda patolojik durum eşlik etmektedir. Başlangıçtaki hemoglobin değerinin de kanama riskinin bağımsız bir

Anemiye ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Başlangıç hemoglobin değerlerinin düşüklüğü iskemi ve kanama olayları riskinin bağımsız bir belirteci olduğundan risk sınıflandırması için hemoglobinin ölçülmesi önerilir.	I	B	69,283
Kan nakli sadece hastanın hemodinamik durumu risk altında, hematokrit < % 25 veya hemoglobin < 7 g/dL ise önerilir.	I	B	287

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

öngördürücü faktörü olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta hemoglobin değeri ne kadar düşüğe yapılan işleme bağlı olan ve olmayan kanama riski o kadar yüksektir.²⁸³

NSTE-AKS ve anemi ampirik (görgül) yöntemlerle tedavi edilmektedir. Özellikle gizli kanamaya bağlı aneminin nedenini tanımlamak önemlidir. Antitrombotik tedaviye özellikle dikkat edilmelidir. Uzun süreli ikili antitrombotik tedaviye (İATT) gereksinme olduğundan ilaç salan stentlerin (İSS'ler) kullanılması kısıtlanmalıdır. Daha fazla kan kaybını önlemek için anjiyografi endikasyonu ve giriş yeri (radial yaklaşım) tartışılıp kararlaştırılmalıdır.^{284,285} Transfüzyonların NSTE-AKS hastalarında ölüm oranlarının artışına neden olduğuna ilişkin kanıtlar olduğu için kesin gereklilik varsa eritrosit transfüzyonları yapılmalıdır. Gözlemsel çalışmalar aneminin iyi tolere edildiği hastalarda hematokrit % 25'in üstünde olduğu müddetçe transfüzyonlardan kaçınılması gerektiğini ileri sürmektedir.²⁸⁶

5.5.9 Kanama ve transfüzyon

NSTE-AKS'nin tedavisinde olduğu kadar STEMI, PKG ve kalp cerrahisi benzeri klinik ortamlarda da kanama en sık gözlenen iskemi dışı komplikasyondur. Önceki kılavuzda³ kanamanın önemi ayrıntılı olarak ele alınmış ve yeni çalışmalarla bulgular doğrulanmıştır. O halde bu kılavuz yeni bulgulara odaklanacaktır.

Kanamanın genel olarak kabul edilmiş bir tanımlaması olmadığından çalışmalar ve arşiv araştırmalarında kanamanın gerçek sıklığını belirlemek zorlaşmaktadır. Akademik Kanama Araştırma Konsorsiyumu tarafından teklif edilen "Evrensel Tanım" ilerde kanamanın daha somut biçimde değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.²⁸⁸ Daha agresif ilaç tedavilerinin (ikili veya üçlü antitrombositer ilaçlarla birlikte pıhtıöner ilaçlar), tanı ve tedavi amacıyla daha invaziv stratejilerin sık sık kullanılmasına rağmen hasta kayıtlarında görülen kanama oranlarının son 7 yılda azalmış olduğunun bildirilmiş olması ilginç bir durumdur.²⁸⁹ Bu tespit birçok klinisyenin AKS tedavisinin yol açtığı kanamaların daha çok bilincinde olması ve buna göre tedavi stratejilerini adapte etmelerine işaret edebilir.

Kanamayı değerlendirmek için kullanılan skalaya bakılmaksızın birçok rapor kanama ile ölüm ve diğer iskemik olayların riskinin doza bağımlı olduğunu doğrulamıştır. Otuz günde önemli kanamaların ölüm riskinde 4, yinelenen miyokart enfarktüsü riskinde 5 ve inme riskinde ise 3 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir.²⁹⁰ GRACE kayıtlarının ayrıntılı analizleri, OASIS²⁹¹ ve AUCITY²⁹² klinik çalışmalarında bu veriler doğrulanmıştır. Daha düşük ölçekte olmakla birlikte küçük kanamalar da sonucu etkileyebilmektedir.

AKS'nin başlangıç fazında (örn: ilk 30 gün içinde) kanama yaygın biçimde incelenmiştir. Uzun süreli güçlü pıhtıöner tedavinin neden olduğu kanama riski ise (30. günlerden izlem süresinin sonuna veya 1. yıla kadar) iyice analiz edilmemiştir. CURE çalışmasında¹¹¹ ilk 30 günde herhangi bir önemli kanama riski plasebo grubunda % 1,54, klopidogrel grubunda ise % 2,01 idi. Otuzuncu günlerle 1. yıla kadar karşıt veriler plasebo için % 1,18 ve klopidogrel grubunda % 1,75 idi. TRITON çalışmasında invaziv protokolda 30. günle 450. günler arasında önemli kanamaların oranı klopidogrel ile % 1,23, prasugrelle % 1,71 idi.²⁹³ PLATO çalışmasında karşıt veriler mevcut değildir. Genellikle önemli kanamaların oranları arasında hiçbir farklılık olmamasına rağmen zamanla KABG ile ilişkili olmayan önemli kanamaların oranlarında giderek daha fazla artış olmuştur (1. yıllarda

HR = 1.19 (% 95 GA 1,02-1.38; P<0,03),¹³² Stabil damar hastalığında plaseboya göre klopidogrelle kanama riskinde 1. yıllık izlemede benzer oranda giderek daha fazla artış olduğu gözlenmiştir (HR = 1.88; %95 GA 1,45-2,45; P = 0,001).²⁹⁴ O halde, ilk 30 günde kanama riski en yüksek düzeydedir, fakat uzun süre güçlü etkili antitrombositer tedavinin kullanılması kanama riskinde ısrarcı bir artışa yol açmaktadır.

Çalışmalar ve arşiv kayıtlarından önemli kanamaların, hastanın karakteristikleri, özellikle yaş, kadın cinsiyet, kanama öyküsü, başlangıç hemoglobin düzeyi, diyabet ve böbrek yetersizliği gibi öngördürücü faktörleri belirlenmiştir. Azalan böbrek işlevleri (özellikle CrCl düzeylerinin azalması, <60 mL/dk) kanama riskini önemli oranda etkilemektedir. Tedavi yöntemleri de önemli bir rol oynamaktadır. Pıhtıöner ilaçlar, aspirin, P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri, özellikle GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri gibi antitrombotik ilaçların sayısı ve radial yaklaşımdan çok femoral yaklaşımın kullanılmasıyla birlikte kanama riski de artmaktadır.^{284,285} İlaveten ilaçların aşırı dozlarda kullanılması, sıklıkla kanama riski maksimal düzeyde olan kadınlar, yaşlılar, böbrek yetmezliği olanlarda kanama riskini önemli derecede etkilemektedir.¹⁶⁸ İlaveten AKS hastalarında sıklıkla gerekli olan İATT ve VKA'ların kombinasyonu kanama riskini artırma potansiyeline sahiptir.²⁹⁵ Kanama risk skorları için Bölüm 4.4'e bkz.

Kanamanın sonuç üzerine olumsuz etkisine aracılık eden mekanizmalar halen belli değildir. Riskte ana sorun kanama oluştuğunda antitrombositer ve antitrombotik ilaçları kesme gerekliliğidir. Bu ilaçların kesilmesi özellikle PKG sonrası stent trombozu gibi iskemi olayları riskinin yükselmesine yol açar. Kanama ve iskemi olaylarının risk faktörleri geniş ölçüde örtüştüğünden daha yüksek riskli hastaların her iki riske de maruz kalması, en agresif tıbbi ve invaziv stratejilerin uygulanmış olması mümkündür. GRACE kayıtlarında böbrek fonksiyonlarında azalmayla birlikte kanama riskinde artış ölüm riskiyle paralel gider. OASIS-5 çalışmasının ardışık analizinde bu bulgu doğrulanmış, kanama riskinin GRACE skorunda artışı yansıttığı gösterilmiştir.²⁹⁶ O halde kanamanın oluşması zaten kırılan doğası olan toplumlarda kötü sonlanımı çabuklaştıran bir faktör olabilir. Kanaması olan hastalarda daha yüksek orandaki ölüm riskine, kanamanın hemodinamik sonuçları, kan transfüzyonunun potansiyel zararlı etkileri, kanamanın tetiklediği protrombotik ve proenflamatuar durum gibi başka faktörler de katkıda bulunabilmektedir.^{297,298}

Kanama komplikasyonlarının tedavisi

Kanamanın önlenmesi, iskemi olaylarının önlenmesi kadar önemli bir hedef haline gelmiştir. Bu nedenle NSTE-AKS hastalarında risk değerlendirmesinin hem trombotik hem de kanama komplikasyonlarını ele alması gerekir. Kanamanın engellenmesi daha güvenli ilaçlar, uygun dozaj, (yaş, cinsiyet ve CrCl göz önüne alınarak), antitrombotik tedavi süresinin kısaltılması, kanıtlanmış endikasyonlara göre antitrombotik ve antitrombositer ilaçların kombinasyonu, invaziv bir stratejide femoral yaklaşım yerine radial yaklaşımın kullanılmasını gerektirir.²⁹⁹ AUCITY ve HORIZONS çalışmalarının toplu analizinde konvansiyonel pıhtıöner ilaçlarla birlikte GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinden ziyade kapatıcı cihazlar ve bivalirüdin kullanımının kanama riskini azalttığı gösterilmiştir.³⁰⁰

AKS'nin ilk evresi sırasında gastrointestinal kanamalar kendiliğinden oluşan tüm kanamaların yaklaşık % 50'sini oluşturmaktadır. O

halde AKS'nin ilk evresi sırasında, özellikle gastrointestinal kanama veya peptik ülser öyküsü olan hastalarda proton pompası inhibitörleri gereklidir. Diğer proton pompası inhibitörleriyle daha düşük oranda olmak üzere klopidogrel omeprazole potansiyel etkileşiminin klinik açıdan önemli olmadığı görülmektedir (bkz. Bölüm 5.2.2).

Direngen olmadıkça küçük çaplı kanamalara aktif tedavilerle müdahale edilmesi gerekmemektedir. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniyal kanamalar veya başka kan kayıpları, uygun girişimlerle kanama kontrol altına alınamazsa hem antitrombotikler hem de antitrombotik tedaviye ara verilmesi ve bu tedavilerin nötralizasyonunu gerektirir. Lokal önlemlerle kanama tam olarak kontrol altına alınıyorsa antitrombotik ilaç tedavisine müdahale etmek gerekemeyebilir. Klinik uygulamada, özellikle stent takılan hastalarda antitrombotik ilaçlara ara vermenin yaratacağı trombotik olay riski kanama riski ile birlikte değerlendirilmelidir.

UFH, eş molar konsantrasyonda protamin sülfatla inhibe edilebilir. Protamin sülfat enoksaparinin nötralizasyonu üzerine daha az etki gösterdiği gibi, fondaparinux veya bivalirüdini hiçbir şekilde etkilememektedir. Bivalirüdin çok kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğundan nötralizasyonu gerekemeyebilir. Fondaparinux için ise rekombinan faktör VIIa önerilmiş olmasına rağmen bu yaklaşım artan trombotik komplikasyonlar riskiyle ilişkilidir.³⁰¹ Aspirin, klopidogrel veya prasugrel gibi geridönüşsüz ilaçların bilinen bir antidotu yoktur. Bu nedenle etkileri yalnızca taze trombosit transfüzyonuyla nötralize edilebilir. Tikagrelorun kesilmesinden sonra kısa bir süre için (<3 gün) de durum büyük ölçüde aynıdır.

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri etkilerinin geri döndürülebilirliğini değerlendirirken göz önüne alınması önemli farmakolojik özelliklere sahiptirler. Küçük moleküller (tirofiban ve eptifibatit) geridönüşlü olarak reseptöre bağlanır ve hızla böbreklerden atılır. Sonuçta, infüzyon kesildikten 4-8 saat sonra trombosit fonksiyonlarının normale dönmesi beklenir. Absiksimap kesildikten yaklaşık 48 saat sonra trombosit fonksiyonları normale dönmektedir.

En azından 24 saat kesin kanama kontrolü sağlanana kadar antitrombotikler ve pıhtıöner ilaçlar yeniden kullanılmaya başlanmamalıdır.

Kan transfüzyonunun etkisi

AKS, PKG, kalp cerrahisi ve akut kritik tedavi gibi birçok klinik uygulama ortamında kan transfüzyonları zararlı etkilere (fazladan ölüm ve miyokart enfarktüsü ve akciğer enfeksiyonları) sahiptir.^{286,298} Kan transfüzyonlarının neden olduğu zararlı etkilerin mekanizmaları yalnızca kan depolama koşullarına değil aynı zamanda birçok faktöre de bağlıdır. Kan transfüzyonlarının sonuçları üzerine olumsuz etkisi geniş ölçüde transfüzyon yapılan kişinin minimal hematokrit veya hemoglobin düzeyine bağlıdır. Hematokrit değerleri % 25'in altı değerlere sahip kişilere verildiğinde kan transfüzyonu olumlu, daha yüksek hematokrit değerlerine sahip olanlarda ise olumsuz etkiler gösterir.^{286,298} Bu açıdan liberal bir transfüzyon politikası yerine 7 g/dL hemoglobin düzeyi için planlanan ancak 9-10 g/dL hemoglobin düzeyinin hedeflendiği kısıtlayıcı bir kan transfüzyon politikasıyla acil tedavi ortamında daha iyi klinik sonuçlar alındığı gösterilmiştir.^{287,302} Hemodinamik

Kanama komplikasyonlarına ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Başlangıçtaki karakteristik özellikler (risk skorlarını kullanarak) ilaç tedavisinin tipi ve süresine göre bireysel kanama riskini değerlendirin.	I	C	83
Kanama riski yüksek hastalarda, kanama riski düşük olduğu bilinen ilaçlar veya ilaç kombinasyonları ile, farmakolojik olmayan işlemlerin (damar girişi) kullanılması endikedir.	I	B	196, 285, 299
Önemli kanama olgusu spesifik hemostatik önlemlerle yeterince kontrol altına alınamazsa hem pıhtıöner hem de antitrombotik tedavilerin kesilmesi ve/veya nötralizasyonu gerekir.	I	C	-
Gastrointestinal kanama riski artmış hastalarda proton pompa inhibitörlerinin antitrombotik ilaçların birlikte kullanılması önerilmektedir.	I	B	125-127
Hafif kanamalar tercihen aktif tedavileri kesilmeden yönetilmelidir.	I	C	-
Söz konusu ilaçlar ve kanamanın şiddet derecesine bağlı olarak antitrombotik ilaçların kesilmesi ve aktivitelevlerinin trombosit transfüzyonuyla önerilir.	I	C	-
Kan transfüzyonları sağlık sonuçlarını olumsuz etkilediğinden yalnızca bireysel değerlendirme sonuçlarına göre uygulanmaları gerekir. Hemodinamik açıdan stabil, hematokriti > % 25 veya hemoglobin düzeyi > 7 g/dL olan hastalar için kan transfüzyonundan kaçınılmalıdır.	I	B	287, 298
Anemi veya kan kaybı tedavisi için eritropoietin endike değildir.	III	A	303

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

açıdan stabil hastalarda kontrol düzeyleri <7 g/dL olduğu takdirde kan transfüzyonunun düşünülmesi giderek daha fazla önerilmekle birlikte hemodinamik durumu kararsız kişiler için hiçbir kısıtlama söz konusu değildir.

Demir ve eritropoietin tedavisi

Demir eksikliği veya yoğun kaybının eşlik ettiği aneminin demir takviyesiyle tedavisi gerekir. Demir eksikliğinin tedavisi demir takviyelerinin uzun süre oral yolla verilmesini içerir. Ağızdan demir alımı tolere edilemediği takdirde i.v. yolla demir uygulaması denenebilir. Derin ven trombozu, inme ve akut koroner olayların riskinde artış nedeniyle AKS ortamında ayrıca eritropoietin veya türevleri verilmemelidir.³⁰³

5.5.10 Trombositopeni

NTSE-AKS tedavisi sırasında trombositopeni oluşabilmektedir. Trombositopeni trombosit sayısının 100.000/μL altına düşmesi veya başlangıca göre sayısında % 50'yi aşkın düşüş olması şeklinde tanımlanmaktadır. Trombosit sayısı 20.000-50.000/μL arasında ise orta derecede, < 20.000/μL ise ağır trombositopeni olduğu düşünülür.

AKS ortamında, her birinin farklı sonlanımı olmak üzere başlıca iki tip ilaca (HIT ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri) bağlı trombositopeni mevcuttur. Her bir trombositopeniye ilişkin tam bilgi önceki kılavuzlarda bulunabilir.³

Trombosit sayılarında % 50'yi aşkın düşme olduğunda, ya da trombosit sayısı 100.000/μL altına düştüğünde HIT'ten kuşku lanılmadır. Trombositopeni UFH ile tedavi edilen hastaların % 15'e varan bölümünde oluşmakta, DMAH alanlarda daha az görülmekte, fondaparinuxla hiç görülmemektedir. HIT'den kuşku lanır kuşku lanmaz UFH veya DMAH tedavisinin hemen kesilmesi gerekir. Trombotik komplikasyonlar mevcut olmasa bile alternatif antitrombotik tedavi kullanılmaya başlanmalıdır. Danaparoit sodyum gibi heparinoidler kullanılabilmesine rağmen açıkça tromboza neden olmamakla birlikte laboratuvar ortamında UFH veya DMAH ile çapraz reaksiyonlar gözlenmiştir. Alternatif olarak herhangi bir trombositopeni riski taşımayan aPTT ile izlenebilen sürekli ve kontrol altına alınabilen antitrombotik aktivitenin oluşmasını mümkün kılan argatroban, hirudin veya türevleri gibi trombin doğrudan engelleyen ilaçlar kullanılır. Ancak bu ilaçlarla doz-yanıt eğrisi doğrusal bir eğilim göstermediği gibi yüksek dozlarda düzleşir. Fondaparinux da trombositlerle çapraz reaksiyona girmeden bu ortamda kullanılma potansiyeli taşıyan güçlü antitrombotik etkili bir ilaç olmasına rağmen bu endikasyon için onay almamıştır.

Klinik çalışmalarda kullanılan ilaca bağlı olarak GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle % 0,5-% 5,6 arasında değişen trombositopeni olguları bildirilmiştir. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle oluşan ciddi ve yoğun trombositopeni belirti vermeyebilir, giriş yerinde önemsiz kanama veya ufak sızıntılar şeklinde ortaya çıkabilir. Büyük çaplı kanamalar seyrek görülmekle birlikte yaşamı tehdit edici olabilir. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle tedavi edilen hastaların tümünde ilacın infüzyonu başladıktan sonraki 8 saat içinde veya kanamalar başladığında trombosit sayımı yaptırılmaları önerilir. Trombosit sayısı 10.000/μL altına düşerse GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri, UFH veya enoksaparinin kesilmesi önerilir. Kanama olduğunda trombosit transfüzyonları gereklidir. Trombosit transfüzyonuyla birlikte veya yalnız başına taze fibrinojen takviyeli donmuş plazma veya kriyopresipitat verilmesi savunulmuştur.

Trombositopeniye ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Tedavi sırasında oluşan ciddi trombositopeni varlığında (trombosit sayısı <100 000/μL veya >% 50 azalma) hemen GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ve/veya heparinin (UFH veya DMAH) kesilmesi gerekir.	I	C
GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin tetiklediği ciddi trombositopeni (<10.000/μL) varlığında fibrinojen eklemesi yapılmış veya yapılmamış taze donmuş plazma veya kriyopresipitat ile birlikte trombosit transfüzyonu endikedir.	I	C
Kanıtlanmış veya kuşku lu HIT olgusunda heparini (UFH veya DMAH) kesip trombotik komplikasyonlar oluştuğunda heparin yerine DTI kullanılması endikedir.	I	C
Hiçbir HIT riski olmayan veya HIT riski düşük pıhtıöner ilaçlar (fondaparinux veya bivalirudin gibi) kullanın. Heparinlerin tercih edildiği olgularda HIT oluşumunu önlemek için ancak kısa süreli heparin (UFH veya DMAH) kullanılması önerilmektedir.	I	C

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

DTI = direkt trombin inhibitörü; GP = glikoprotein; HIT = heparinle indüklenmiş trombositopeni; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin; UFH = fraksiyonlanmamış heparin.

5.6 Uzun süreli tedavi

Akut dönemden sonra iskemi olayları yüksek oranda artmaya devam ettiğinden ikincil korunma çok büyük önem taşımaktadır. Bir çalışmada 16 321 AKS hastasının veri tabanı incelenmiş, tipik iskemi atağından sonraki 1 yıl içinde hastaların % 20'sinin yeniden hastaneye yattığı, 40 yaş üstü erkeklerin % 18 ve kadınların % 23'ünün öldüğü saptanmıştır.³⁰⁴

Bu bağlamda ikincil korunma uzun dönemli sonuçları önemli oranda etkilemektedir. Kılavuzların önceki sürümünde NSTEMI-AKS'nin halen geçerli olan uzun süreli tedavisi ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.³ Klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya ilişkin ESC kılavuzlarında ikincil korunma üzerine ayrıntılı önerilerde bulunulmuştur.²⁵² ESC kılavuzları kardiyovasküler hastalık riski olanlarla klinik kardiyovasküler hastalığı olanların hepsini ele almıştır. Kardiyovasküler hastalığı kanıtlanmış hasta yüksek riskli gruba aittir. Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kalp Kolejinin (AHA/ACC) ikincil korunmaya ilişkin kılavuzları spesifik olarak akut bir kardiyak olay geçiren hasta grubuna hitap etmektedir (ikincil korunma).³⁰⁵ O halde bu bölüm yalnızca bu alandaki yeni gelişmelere odaklanacaktır. Daha ayrıntılı bilgiler için yukarıda sözü edilen dökümanlara bakınız. Kardiyovasküler risk faktörlerinde ikincil korunma ve tedavide spesifik hedefler için lütfen kılavuzun sanal ortam Ek'inde sunulan Tablo'ya bkz. (www.escardio.org/guidelines).

İkincil korunmada kullanılan ilaçlara ilişkin öneriler (her bir antitrombotik tedaviye ilişkin önerilere bakınız)

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
SV sistolik işlevi (SVEF \leq % 40) azalmış hastaların hepsi için β -blokerler önerilmektedir.	I	A	314
Kontrendikasyon yoksa SVEF'si \leq % 40 olan hastaların tümüyle, kalp yetersizliği, diyabet, hipertansiyon veya KBH olanlar için 24 saat içinde ADE inhibitörlerinin kullanılması gereklidir.	I	A	315,316
Etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlar ve dozların tercih edilmesi koşuluyla iske mi olaylarının nüksünü engellemek için diğer hastaların tümüne ADE inhibitörleri önerilmektedir.	I	B	309,310
ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalar için etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlar ve dozların tercih edilmesi koşuluyla ARB'lerin kullanılması önerilmektedir.	I	B	311,317
Miyokart enfarktüsü geçirmiş ve halihazırda ADE inhibitörleri ve β -blokerlerle tedavi edilmekte olup SVEF'leri \leq % 35 olan ve diyabet ya da kalp yetersizliği bulunan hastalarda önemli böbrek işlev bozukluğu veya hiperkalemi yoksa (serum kreatinin erkeklerde: >221 $\mu\text{mol/L}$; >2.5 mg/dL ve kadınlarda: >177 $\mu\text{mol/L}$; >2.0 mg/dL) eplerenonla aldosteron blokajı endikedir.	I	A	276,277
Hastaneye kabulden sonra erken dönemde hedeflenen LDL-K düzeylerine ($<1,8$ mmol/L ; <70 mg/dL) ulaşmak üzere statin tedavisine başlanması önerilmektedir.	I	B	313

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

ADE = anjiyotensini dönüştürücü enzim; ARB = anjiyotensin reseptör blokleri; KBH = kronik böbrek hastalığı; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; SV = sol ventrikül; SVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

İkincil korunma için etkinlikleri kanıtlanmış, yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörlerinin kontrol altına alınması, aspirin, P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri, β -blokerler, statinler, ADE inhibitörleri veya ARB'ler ve eplerenon gibi etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ilaç sınıflarının reçetelendirilmesi gibi her önlem ve tedavi uygulanmalıdır. Yakın zamanda kardiyak biyobelirteçleri yükselmemiş NSTEMI- AKS hastalarının (kararsız anjina) NSTEMI hastalarıyla karşılaştırıldıklarında kılavuzların yönlendirdiği ikincil korunma sağlayan ilaçları

alma olasılıklarının daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Bu nedenle tüm AKS hastalarının kapsamlı ikincil korunma yaklaşımından yarar sağlaması gerektiği vurgulanmalıdır.

Etkin oldukları kanıtlanmış bir kardiyak rehabilitasyon/ikincil korunma programına kaydolma tıbbi tedaviye hastanın uyumunu artırdığı gibi özellikle birden fazla sayıda değiştirilebilir risk faktörleri olanlarla gözetim altında yönlendirilmeleri gerekli orta-yüksek risk altındaki hastalar için de önerilmektedir. OASIS-5 çalışması hastalarının bir izlem çalışmasında ikincil korunma önlemleriyle sağlanan yararın derecesi belgelenmiştir. Bu çalışmada NSTEMI-AKS hastalarının semptomlar ortaya çıktıktan sonraki 30 gün boyunca sağlıklı diyet, düzenli fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması önerilerine uymaları teşvik edilmiştir. Hem diyet hem de egzersiz önerilerine uyan hastalarda miyokart enfarktüsü, inme veya ölüm olayları açısından % 54 oranında görece risk azaltımı sağlanmıştır (OR 0.46; %95 GA 0,38-0,57; $P < 0.0001$). Sigarayı bırakanlarda ise görece risk azaltımı miyokart enfarktüsü açısından % 43 düzeyine erişmiştir (OR 0,57; % 95 GA 0,36-0,89; $P = 0,0145$).³⁰⁶ Başka iki çalışma AKS'den sonra ikincil korunma önlemlerinin uygulanmasıyla en azından akut dönemde verilen tedaviyle eş sayıda hastanın yaşamının kurtarıldığını doğrulamıştır.^{307,308}

İkincil korunmada ADE inhibitörleri ve ARB'lerin rolü iyice belirlenmiş olup^{309,310} bu ilaçlar özellikle sol ventrikül işlevi bozulmuş hastalar için gereklidir. ADE'yi tolere edemeyen hastalarda, ARB'nin alternatif tedavi olduğu belirlenmiştir. Geniş çaplı bir çalışmada telmisartanın ADE inhibitörlerine göre daha az yan etki avantajıyla ramiprile eşdeğer etkinlikte olduğu kanıtlanmıştır.³¹¹ ADE inhibitörleriyle ARB'lerin kombinasyonu genellikle önerilmemektedir. ADE inhibitörleriyle olduğu gibi ARB'lere ilişkin çıkarımların yakın zamanda NSTEMI-AKS geçirmiş hastalar için geçerli olduğu varsayılmalıdır.

Aldosteron antagonistlerinin, örneğin eplerenonun sol ventrikül işlevi azalmış (LVEF \leq % 35) hastalarda, hatta yalnızca hafif derecede semptomatik hastalarda bile kardiyovasküler nedenli mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.²⁷⁷ O halde bu sonuçlar sol ventrikül işlevi azalmış NSTEMI-AKS hastalarına da uyarlanabilir.

Tablo 11 NSTEMI hastalarında performans ölçümleri

• Aspirin kullanımı
• Klopidoğrel/prasugrel/tikagrelor kullanımı
• UFH/enoksaparin/fondaparinux/bivalirüdin kullanımı
• SV işlev bozukluğu olan hastalarda hastaneden çıkış sırasında verilen β -Blokör tedavisi
• Statin kullanımı
• ADE-inhibitörü veya ARB kullanımı
• Orta-yüksek derecede riskli hastalarda erken dönemde invaziv işlemlerin kullanılması
• Sigaranın bırakılması önerileri/ilişkin danışmanlık hizmetleri
• Bir ikincil korunma/kardiyak rehabilitasyon programına katılım

ADE = anjiyotensini dönüştürücü enzim; ARB = anjiyotensin reseptör blokleri; SV = sol ventrikül; UFH = fraksiyonlanmamış heparin; NSTEMI = ST-segment yükselmez miyokart enfarktüsü.

Kolesterol düzeylerine bakılmaksızın NSTE-AKS hastalarının hepsi için kontrendikasyonlar yoksa hastaneye kabulden sonraki 1-4 gün içinde başlamak üzere statin tedavisi önerilmektedir. Burada amaç düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerini 2,6 mmol/L (100 mg/dL) altına düşürmektir. Bu yaklaşım birkaç geniş çaplı atorvastatin ve pravastatin çalışmasına dayanmaktadır. Bir metaanaliz erken dönemde statin tedavisinin ilk 4 ay içinde sonuçlar üzerine yararlı bir etki gösterdiğini ortaya koyamamıştır.³¹² Ancak izlem süresi 2 yıla uzatıldığında ölüm ve kardiyovasküler olaylarda % 19'luk bir azalma gösterilebilmiştir. LDL-K düzeylerini 1,81 mmol/L (70 mg/dL) altına düşürerek olayların daha çok azaldığı gösterilmiştir.³¹³ Maksimal yararın yüksek dozlarda (örn: 80 mg atorvastatin) sağlandığı görülmektedir. Bu etkinin statinlerin antienflamatuvar etkilerinden bağımsız olduğu ve bu etkiye katkıda bulunduğu (yd-CRP'de azalma) görülmektedir. Atorvastatin ve pravastatinle gözlenen etkilerin bir ilaç sınıfı etkisini temsil edip edmediği bilinmemektedir.

6. Performans ölçümleri

Kanıtlara dayalı stratejilerin uygulanmasındaki değişiklikler sonlanımda farklılıklara neden olmaktadır. Birkaç geniş çaplı arşiv çalışması güncel kılavuzların önerileriyle karşılaştırıldığında NSTEMI hastalarının tedavisinde yetersizlikler olduğunu göstermiştir. Kanıtlara dayalı tedaviler genellikle yeterince kullanılmamaktadır. Kılavuzlara uyum ölüm oranlarında azalma dahil olmak üzere AKS sonuçlarında iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir.³¹⁸

O halde kanıtlara dayalı kılavuzlardan yararlanma oranını artırmaya öncelik verilmesi gerekmektedir.

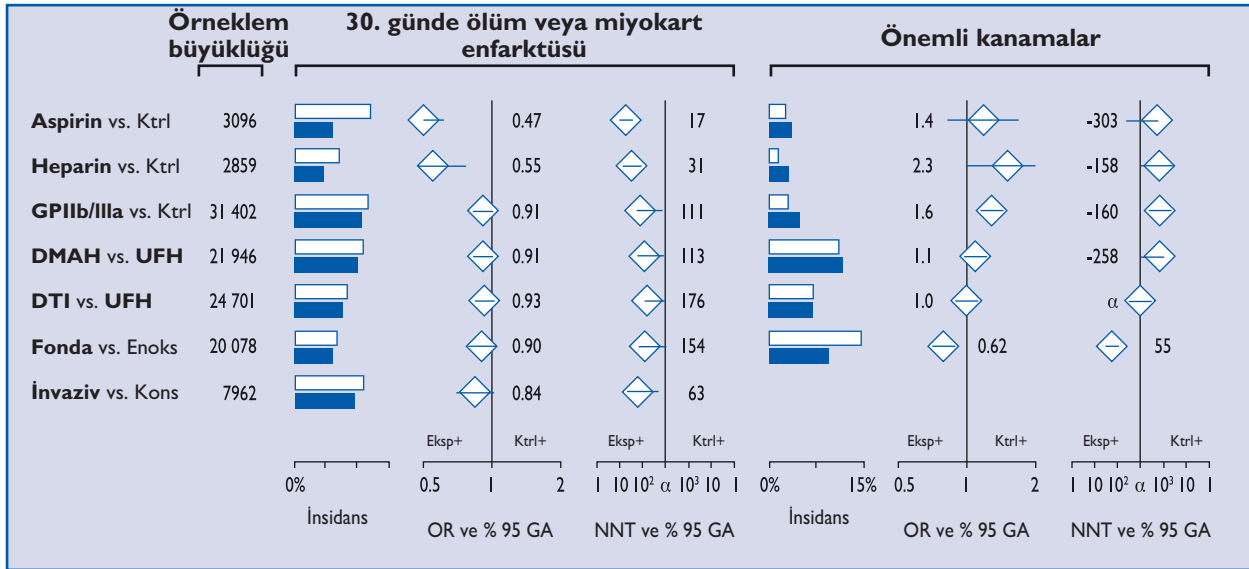
Şekil 4'de gösterildiği gibi önerilen tedavilerin, tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ile tedavinin zararlı olduğunu kanıtlamak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı açısından risk/yarar oranları değerlendirilebilir.

Tedavinin kalitesini artırmak ve kanıtlara dayalı hasta bakımında gereksiz değişiklikleri en alt düzeye indirmek için performans göstergelerinin sürekli izlenmesi kuvvetle teşvik edilmektedir. Güçlü kanıtlara dayalı tedavilerin tutarlı biçimde uygulanmasıyla, özellikle birkaç etkili tedavi yönteminin birlikte uygulanmasıyla seçili çalışma popülasyonlarında görülenlere göre gerçek yaşam koşullarında kardiyovasküler sağlık açısından daha geniş çaplı etkiler (Şekil 4) elde edilebilir. Bu programlar İsveç (RIKS-HIA [İsveç Kardiyak Yoğun Bakım Servisine Kabullere İlişkin Kayıtlar hakkında Bilgiler ve Bilinenler] çalışması), Birleşik Krallık (MINAP [Ulusal Miyokart Enfarktüsü İnceleme Projesi] çalışması), Almanya, İtalya ve İsrail'de

Performans ölçümlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Performans göstergelerinin sistematik biçimde ölçümü ve tek tek hastanelere geribildirim sağlamak için bölgesel ve/veya ulusal programların geliştirilmesi önerilir.	I	C

^aÖneri sınıfı.
^bKanıt düzeyi.



Şekil 4 Farklı tedavi yöntemlerinin yararları ve riskleri. GA = güven aralığı; Kons = konservatif; Ktrl = kontrol; DTI = direkt trombin inhibitörü; Enoks = enoksaparin; Eksp+ = deneysel tedavi; Fonda = fondaparinux; GP = glikoprotein; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin; NNH = tedavinin zararlı olduğunu kanıtlamak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı; NNT = tedavi edilmesi gereken hasta sayısı; OR = görel oran; UFH = fraksiyonlanmamış heparin.

bölgesel bazda veya birçok başka ülkede kesintili olarak başarıyla uygulanmıştır. Avrupa Kalp Araştırmaları Programı (Euro Heart Survey Programme) bağlamında süregelen AKS kayıtlarından yararlanan ESC bu performans ölçüm programlarını öne sürmüş ve geliştirmiştir.

NSTEMI'de tedavi standartlarının izlemi ve iyileştirilmesi açısından en yararlı performans göstergeleri *Tablo 11*'de listelenmiştir.

7. Tedavi stratejisi

Bu bölüm önceki bölümlerde ayrıntılı olarak tartışılmış tanı ve tedavi aşamalarını özetlemekte önemli hususları kontrol listeleri ve akış çizelgeleri şeklinde sunmaktadır. Böylece klinik rutin araştırmaların standart hale getirilmesine olanak tanıyarak tedavinin kalitesini iyileştirmektedir. NSTEMI-AKS, ölüm, miyokart enfarktüsü veya nöksü açısından farklı risk düzeylerindeki heterojen bir hasta grubunu ilgilendirdiğinden bireysel hastalarda spesifik bulgular nedeniyle önerilen stratejiden uygun sapmalar oluşabilir. Her hasta için doktor bireysel temelde kararlar almalı, hastanın özgeçmiş (eşlik eden rahatsızlıklar, yaş vs), klinik durumu, ilk başvuru sırasındaki değerlendirilmede elde edilen bulgular, var olan ilaç tedavisi veya başka tedavi seçenekleri hesaba katılmalıdır.

Birinci aşama: Başlangıç değerlendirmesi

Bölüm 3.1'de tanımlandığı gibi AKS'yi düşündüren göğüs ağrısı veya sıkıntısı veya başka semptomlar hastayı tıbbi bakım aramaya veya hastanede yatmaya sevk edecektir. NSTEMI-AKS'den kuşku edilen hasta hastanede değerlendirilmeli ve hemen bir uzman doktor tarafından görülmelidir. Konusunda uzmanlaşmış göğüs ağrısı veya koroner bakım üniteleri en iyi tedaviyi en çabuk sunan sağlık kuruluşlarıdır.⁴⁷

İlk adım gecikmeksizin rahatsızlığa tedavi stratejisinin dayandırılacağı bir geçerli tanı koymaktır. Değerlendirme kriterleri:

- Göğüs ağrısının niteliği ve semptomların yönlendirdiği fizik muayene;
- KAH olasılığının değerlendirilmesi (örn. yaş, risk faktörleri, öncel MI, KABG, PKG);
- EKG (ST-segment sapmalarını veya başka anormallikleri saptamak için).

İlk tıbbi yardım başvurusundan sonraki 10 dakika içinde elde edilmesi gereken bu bulgulara dayanarak hastada başlıca üç tanı düşünülebilir:

- STEMI;
- NSTEMI-AKS;
- AKS (yüksek olasılıkla) olanaksız

STEMI hastalarının tedavisi ilişkin kılavuzlarda ele alınmıştır.² Tanının "olanaksız" kategorisine dahil edilmesi ihtiyatla ve yalnızca rahatsızlığın başka bir belirgin açıklaması (örn. toraks travması) varsa mümkündür. Başlangıç tedavisinde alınacak önlemler *Tablo 12*'de özetlenmiştir.

Hasta, hastaneye geldiğinde kan örneği alınır. İkinci aşamada kullanılmak üzere sonuçların 60 dakika içinde çıkması gerekir. İlk

Tablo 12 Tedavinin ilk aşamasında yapılacaklar

Oksijen	Oksijen doygunluğu <% 90 ise 4-8 L/dk dozunda oksijen verin (insüflasyon)
Nitratlar	Dil altı veya intravenöz yolla (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg ise dikkatli olun)
Morfin	Ağrı şiddetliyse intravenöz veya deri altı yolla 3-5 mg

olarak standart biyokimyasal testlere ilaveten en azından troponin T veya I, kreatinin, hemoglobin, kan şekeri ve hücre sayımı gibi kan testleri istenmelidir. Hasta NTSE-AKS kategorisine dahil edilmişse ikinci aşamaya- tanının doğrulanması ve risk değerlendirmesi- geçilecektir.

İkinci aşama: Tanının doğrulanması ve risk değerlendirmesi

Hasta NSTEMI-AKS grubuna dahil edildikten sonra *Tablo 10*'a göre i.v. ve oral antitrombotik tedaviye başlanacaktır. Hastanın daha sonraki tedavisi ilave bilgilere/verilere göre düzenlenecektir:

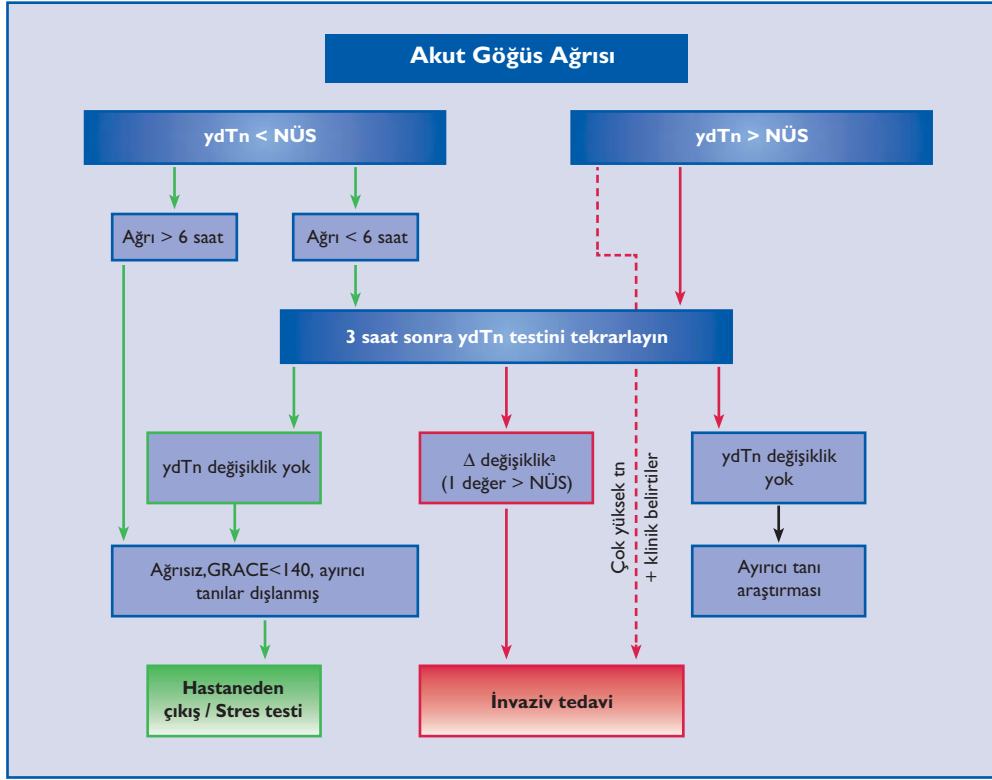
- Antianjinal tedaviye yanıt verilebilirlik;
- Özellikle troponinler (hastayı ilk görüşte ve 6-9 saat sonra) olmak üzere rutin klinik biyokimya testleri ve incelenen tanıya göre diğer belirteçler (örn: D-dimerler, BNP/ NT-proBNP). Yüksek duyarlılıklı troponin testleri yapılıyorsa hızlı bir ayırıcı tanıları dışlama (3 saat içinde) protokolü uygulanabilir (mümkünse) (*Şekil 5*).
- Mümkünse yinelenen veya sürekli ST- segment monitorizasyonu
- İskemi risk skorunun değerlendirilmesi (GRACE skoru);
- Ekokardiyogram;

Tablo 13 AKS tanısı olasılığında mevcut tedavilerin listesi

Aspirin	Bağırsaklarda emilmeyen aspirin formülasyonunun başlangıç dozu 150-300 mg, ardından günde 75-100 mg (i.v. uygulaması kabul edilebilir)
P2Y₁₂ inhibitörü	Tikagrelor veya klopidogrel'in yükleme dozu
Pıhtıöner tedavi	Stratejiye göre farklı seçenekler arasında tercih yapın: • Fondaparinux 2.5 mg/gün deri altı yolla • Enoksaparin 1 mg/kg günde iki kez deri altı yolla • UFH i.v. bolus 60-70 IU/kg (maksimum 5000 IU) ardından kontrol aPTT değeri 1,5-2,5 katına çıkacak şekilde ayarlanmak üzere saatte 12-15 IU/kg infüzyon (saatte en fazla 1000 IU) • Bivalirudin yalnızca invaziv stratejinin planlandığı hastalarda endikedir.
Oral β-Bloker	Kalp yetersizliğinin olmadığı taşikardik veya hipertansif hastalarda

aPTT = etkinleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı; IU = uluslararası birim; i.v. = intravenöz; UFH = fraksiyonlanmamış heparin.

⁴⁷Invaziv stratejiye başlamadan önce tıbbi tedavi olarak onay almadığı için prasugrel listeye katılmamıştır. Prasugrelle anjiyografiyle kalp anatomisi bilindikten sonra kullanılmak üzere onay verilmiştir.



Şekil 5 Yüksek duyarlıklı troponinle AKS tanısını hızlı dışlama algoritması. GRACE, GRACE = Akut Koroner Olayların Global Kayıtları; ydTn = yüksek duyarlıklı troponin; NÜS = normalin üst sınırı; sağlıklı kontrollerin 99. yüzdeliği. ^aΔ değişiklik, analize bağımlı değişiklik (bkz Bölüm 3.2.3. ve 4.3). Bu aşamanın sonunda hastanın kalp kateterizasyonuna sevk edilmemesi gerektiğine karar verilmelidir (Şekil 6).

- İsteğe bağlı tetkikler: ayırıcı tanılar için akciğer filmi, BT, MRG veya nükleer görüntüleme (örn: aort diseksiyonu, akciğer embolisi).

- CRUSADE skoruna göre kanama risk değerlendirmesi
İkinci aşama sırasında akciğer embolisi ve aort anevrizması gibi başka tanılar da doğrulanabilir veya dışlanabilir (Bkz. Tablo 4 ve Bölüm 3.3).

Bireysel hastanın tedavisi ileride oluşacak istenmeyen olayların riskine göre düzenlenir. Bu risk ilk değerlendirmeler sırasında erken dönemde, daha sonra klinik biyokimyasal testler veya görüntüleme tetkiklerinden gelen ilave bilgiler, sürekli veya yinelenen semptomlar göz önüne alınarak tekrarlanan değerlendirmelerle belirlenmelidir.

Risk değerlendirmesi karar verme sürecinin önemli bir bileşeni olup sürekli değerlendirmelere tabidir. Risk değerlendirmesi iske mi ve kanama riskini de kapsar. Kanama ve iskemik olayların risk faktörleri hatırı sayılır derecede örtüşür, eninde sonunda iskemik olaylar riski artmış hastalarda kanama riski de yükselir. Bu nedenle, ilaçların dozajı ve anjiyografik uygulamanın giriş yeri kadar ilaç tedavisinin seçimi (ikili veya üçlü antitrombositler tedavi, pıhtıönlü ilaçlar) de önem taşır. Özellikle yaşlı hastalar ve diyabet hastalarında sık sık gösterildiği gibi böbrek işlev bozukluğuna da özellikle dikkat edilmelidir. İlaç tedavisi seçenekleri Tablo 13'de özetlenmiştir.

Üçüncü aşama: invaziv strateji

- Kalp kateterizasyonunu takip eden revaskularizasyonun iske mi nüksünü önlediği ya da kısa ve uzun vadede sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bir invaziv stratejinin uzun dönemdeki yararını öngörmek için birkaç risk faktörünün varlığı (troponin yüksekliği, diyabet, ST çökmesi, böbrek yetersizliği vs) tanımlanmıştır. Riskin ivediliğine göre anjiyografinin zamanlaması dört kategoriye ayrılabilir: (Şekil 6):

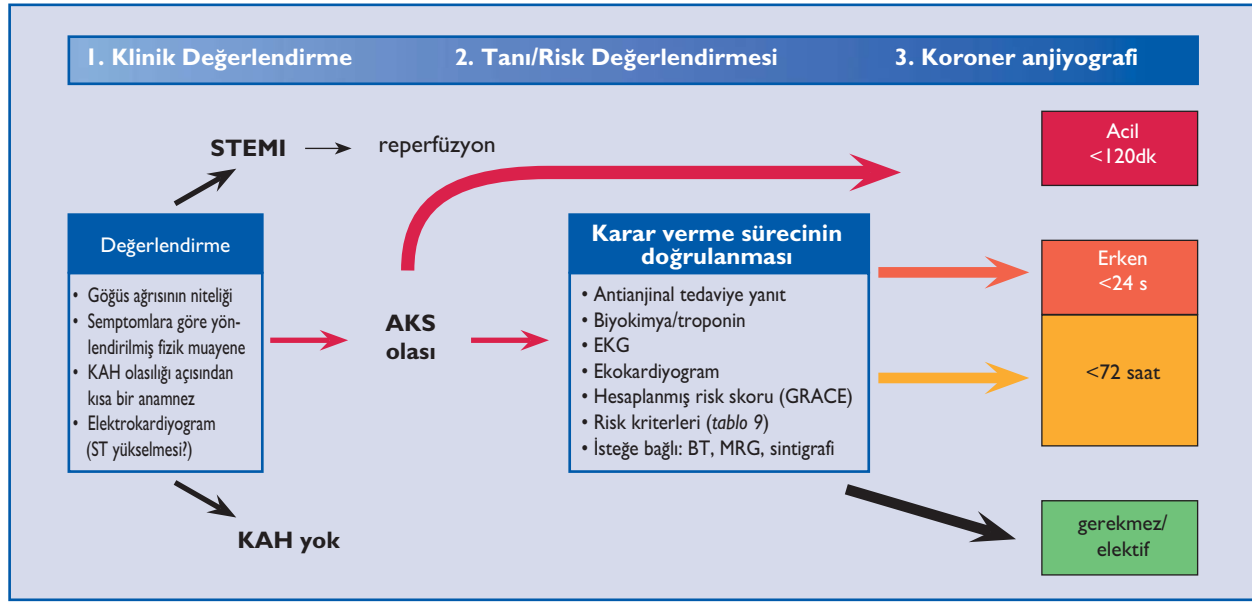
- **invaziv** (<72 s);
 - **acil invaziv** (<120 dk);
 - **erken invaziv** (<24 s);
- birincil olarak **konservatif**

Optimal zamanlama hastanın bireysel risk faktörüne bağlı olup birkaç değişkenle değerlendirilebilir.

Acil invaziv strateji (ilk tıbbi yardım başvurusundan sonraki 120 dakika içinde)

Çok yüksek risk altındaki hastalar için düşünülmelidir. Bu hastaların karakteristik özellikleri:

- Refrakter anjina (ST anormallikleri olmaksızın miyokart enfarktüsü gelişmesi).



Şekil 6 AKS'de karar verme sürecinin algoritması: AKS = akut koroner sendrom; KAHS = koroner atardamar hastalığı; BT = bilgisayarlı tomografi; GRACE = Akut Koroner Olayların Global Kayıtları; MRG= manyetik rezonans görüntüleme; STEMI = ST-yükselmeli miyokart enfarktüsü.

Tablo 14 PKG'den önce uygulanabilen antitrombotik tedavileri kontrol listesi

Aspirin	PKG'den önce verilecek doğru yükleme dozunun verildiğinden emin olun
P2Y₁₂ inhibitörü	PKG'den önce verilecek tikagrelor veya klopidogrel'in doğru yükleme dozunun belirleyin. P2Y ₁₂ verilmedik hastada prasugrel (yaş <75 yıl, >60 kg, inme veya GIA geçirmemiş) kullanmayı düşünün
Pıhtıöner tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • Önceden fondaparinuxla tedavi edilmiş: PKG için UFH ekleyin • Önceden enoksaparinle tedavi edilmiş: gerekirse ekleyin • Önceden UFH ile tedavi edilmiş: ACT >250 sn olacak şekilde dozu ayarlayın veya bivalirüdine geçin (0,1 mg/kg bolus ardından 0,25 mg/kg/saat)
GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek riskli koroner anatomisi varlığında veya troponin düzeyi yüksek kişilerde tirofiban veya eptifibatit kullanmayı düşünün • Absiksimap sadece yüksek riskli hastalarda PKG'den önce

ACT = etkinleşmiş pıhtılaşma zamanı; GP = glikoprotein;
PKG = perkütan koroner girişim; GIA = geçici iskemik atak;
UFH = fraksiyonlanmamış heparin.

- Yoğun antianjinal tedaviye rağmen ST çökmesi (2 mm) veya derin negatif T dalgalarıyla birlikte yinelenen anjina atakları
- Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlığı ('şok') klinik semptomları
- Yaşamı tehdit edici kalp ritmi düzensizlikleri (ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi)

Bu özellikleri taşıyan hastalar için kateterizasyona geçiş süreci sırasında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörünün (eptifibatit veya tirofiban)

kullanılması düşünülebilir. PKG öncesi uygulanabilecek antitrombotik tedavilerin listesi *Tablo 14*'te verilmektedir.

Erken invaziv strateji (ilk tıbbi yardım başvurusundan sonraki 24 saat içinde)

Hastaların çoğu başlangıçta antianjinal tedaviye yanıt vermelerine karşın giderek artan bir risk altında olduklarından anjiyografi ve ardından revaskülarizasyona gerek gösterirler. GRACE skorlarının 140 üstü ve/veya en azından bir birincil yüksek risk kriterine sahip oldukları belirlenmiş hastalar (*Tablo 9*) 24 saat içinde invaziv değerlendirmeden geçmelidir.

İnvaziv strateji (ilk tıbbi yardım başvurusundan sonraki 72 saat içinde)

Tablo 9'a göre semptomları yinelenmemiş, aciliyeti o kadar fazla olmayan hastalara 72 saat içinde anjiyografi uygulanabilir. O halde bu hastalar yerel koşullara göre ilk fırsatta elektif invaziv değerlendirmeye alınmalıdır.

Konservatif strateji (endikasyon olmaması veya elektif anjiyografi seçenekleri)

Aşağıdaki kriterleri tümünü yerine getirmiş hastaların düşük riskli oldukları düşünülebilir. Bu hastalar rutin olarak erkenden invaziv değerlendirmelere tabi tutulmamalıdır:

- Göğüs ağrısı yinelenmemişse;
- Herhangi bir kalp yetersizliği belirtisi yoksa;
- İlk ve daha sonra çekilen EKG'de (6.-9. saatte) hiçbir anormallik yoksa;
- Troponin düzeyi yükselmemişse (hastaneye başvuruda ve 6.-9. saatlerde)
- Tetiklenebilir iskemi yoksa

Risk skoruyla değerlendirilen düşük risk (bkz Bölüm 4.4) konservatif strateji lehine karar verme sürecini desteklemelidir.

Stabil KAH'nın değerlendirilmesi sonucuna göre bu hastalara ileri tedavi uygulanır.³¹⁹ Hastaneden taburcu olmadan önce tetiklenebilir iskemi için yapılan stres testi elektif anjiyografiden önce tedavi planlaması için gerekli ve yararlı bir testtir.

Dördüncü aşama: revaskülarizasyon seçenekleri

Anjiyografi, kritik önemde lezyonlar olmaksızın ateroskleroz varlığını gösteriyorsa, hastalar tıbbi tedaviye yönlendirilecektir. Yeniden NSTE-AKS tanısı düşünülebilir, hasta taburcu edilmeden önce başvuru semptomlarının diğer olası nedenlerine özellikle dikkat edilir. Ancak, klinik tablo iskemi göğüs ağrısını düşündürüyor ve biyolojik belirteçler pozitif çıkmışsa kritik koroner lezyonların yokluğu tanıyı dışlamaz. Bu durumda hastalar NSTE-AKS önerilerine göre tedavi görmelidir.

NTSE-AKS'de revaskülarizasyon işleminin seçimine ilişkin öneriler elektif revaskülarizasyon girişimlerinde olduğu gibidir. Tek damarın tutulduğu hastalarda ilk olarak suçlanan lezyonun stentlenmesiyle birlikte PKG uygulanır. Çoklu damar tutulumu olan hastalarda PKG veya KABG kararı, 'Kalp Ekibinin' tasarladığı kurumsal protokol uyarınca hastaya göre düzenlenmelidir. PKG ile suçlanan lezyonun tedavisi ardından iskeminin kanıtlanmasını takiben elektif KABG ve/veya diğer lezyonların işlevsel açıdan değerlendirilmesi (FFR) gibi bir ardışık yaklaşım bazı hastalar için avantajlı olabilmektedir.

PKG sırasında pıhtıöner ilaç değiştirilmemelidir. Önceden fondaparinuxla tedavi edilmiş hastalarda, PKG'den önce tedaviye UFH eklenmelidir. Troponinler yükselmişse ya da anjiyografide trombus saptanmışsa bir GP IIb/IIIa inhibitörünün kullanılması düşünülmelidir. KABG planlanmışsa P2Y₁₂ inhibitörleri kesilmeli klinik durum ve anjiyografi bulguları izin verdiği takdirde cerrahi ertelenmelidir.

Anjiyografi, lezyonların yaygınlığı ve/veya distalden yetersiz dışakım (run-off) nedeniyle revaskülarizasyon seçeneğinin asla söz konusu olmadığını gösteriyorsa istirahat sırasında oluşan göğüs ağrısından kurtulmak için tıbbi tedavi yoğunlaştırılmalı ve ikincil korunma önlemleri alınmalıdır.

Beşinci aşama: Hastaneden çıkış ve çıkış sonrası

NSTE-AKS'de olumsuz olayların çoğu hastaneden çıkış sonrası erken dönemde oluşursa da miyokart enfarktüsü veya ölüm riski birkaç ay yüksek düzeyde kalmaktadır. Erken dönemde revaskülarizasyon ile tedavi edilen hastalarda yaşamı tehdit edici ritim

Tablo 15 Hastaneden taburcu olurken kontrol edilecek hususlar

Aspirin	Yaşamınız boyunca devam edin
P2Y₁₂ inhibitörü	Yüksek bir kanama riski yoksa 12 ay devam edin
β-bloker	SV işlevleri baskılanmışsa
ACE inhibitörü/ARB	SV işlevleri baskılanmışsa SV işlevleri baskılanmamış hastalar için düşünün
Aldosteron antagonist / epirenon	Önemli böbrek işlev bozukluğu yok, SV işlevleri baskılanmış (SVEF ≤ % 35) diyabet veya kalp yetersizliği varsa
Statin	Hedeflenen LDL-K (<1,8 mmol/L (<70 mg/dL) düzeylerine ulaşana kadar dozu ayarlayın
Yaşam tarzı	Risk faktörlerini azaltmaya ilişkin öneriler; kardiyak rehabilitasyona sevk/ikincil korunma programı

ADE = anjiyotensini dönüştürücü enzim; ARB = anjiyotensin reseptör blokleri; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; SV = sol ventrikül; SVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

düzensizlikleri riski (% 2,5) düşük olup % 80'i semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk 12 saat içinde oluşmaktadır. O halde hastaların izlemelerine 24-48 saatten sonra rutin olarak devam etmek gerekmemektedir. Suçlanan lezyona başarıyla stent yerleştirildikten sonra NSTE-AKS hastalarının en azından 24 saat hastaneye yatırılmaları gerekir.

NSTE-AKS tanısı ardından tüm hastalarda yoğun risk faktörü modifikasyonu ve yaşam tarzı değişikliğinin yapılması gerekir. Hastaneden çıktıktan sonra bir kardiyak rehabilitasyon programına katılım hastanın tıbbi rejime uyumunu artırabildiği gibi risk faktörü modifikasyonunu destekleyici işlev görebilir. Hastaneden çıkarken alınacak gerekli önlemlerin listesi Tablo 15'de verilmektedir.

Teşekkür

Bu kılavuzun hazırlanması sırasında paha biçilmez desteği ve editorial yardımı için Dr Sebastian Szardien'e teşekkür ederiz.

Avrupa Kardiyolojide Akreditasyon Kurulu (European Board for Accreditation in Cardiology [EBAC] ESC/EAS'ın İsrarcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzunun CME metnini akredite etmiştir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları Birliğinin (European Union of Medical Specialists [UEMS]) Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi (European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarıyla uyumlu çalışan bir kuruluştur. EBAC/EACCME kılavuzlarıyla uyum içinde bu programa katılan yazarlar makalede yanlığa neden olabilecek potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmişlerdir. Organizasyon Komitesi, CME aktivitelerinden önce katılımcılara programla ilgili tüm potansiyel çıkar çatışmalarını açıklama sorumluluğunu taşır.

European Heart Journal Dergisi (http://cme.oxfordjournals.org/cg/hierarchy/oup_cme_node;ehj) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin (European Society of Cardiology <http://www.escard.org/guidelines>) ilişkin internet sitelerinde CME akreditasyon soruları bulunabilir.

Kaynaklar

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498–1504.
- Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction

in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909–2945.

- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598–1660.

4. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362:2155–2165.
5. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101.
6. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrić A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
7. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293.
8. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
9. Hamm CW, Mo'ilmann H, Bassand JP, Van deWerf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lu'ischer TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
11. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
12. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
13. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
14. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012–1017.
15. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.
16. Lev El, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.
17. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.
18. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
19. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
20. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–877.
21. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Binggisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
22. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642–650.
23. Weber M, Bazzino O, Estrada JN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81–88.
24. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2538–2547.
25. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–2512.
26. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010;159:972–978.
27. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31: 2197–2204.
28. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941–2945.
29. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052.
30. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653.
31. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104–1121.
32. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soerianata S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377:1077–1084.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
34. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Illegel B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073.
35. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537.
36. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.
37. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK,

- Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. 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: 1642–1650. ESC Guidelines Page 47 of 56
38. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115:1762–1768.
 39. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1386–1392.
 40. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009;16:693–698.
 41. Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008;156:375–383.
 42. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIb Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556.
 43. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.
 44. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
 45. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.
 46. Hasdai D, Lev El, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629.
 47. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676–1682.
 48. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
 49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
 50. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
 51. Carrillo X, Curoso A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244–1250.
 52. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
 53. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
 54. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131–142.
 55. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251–256.
 56. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1411–1421.
 57. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997–2006.
 58. Antman EM, Tanasevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
 59. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J* 2010;160:819–825.
 60. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
 61. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122:107–108.
 62. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011;10.1093/eurheartj/ehq509.
 63. Heeschen C, Hamm CW, Bruegger J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535–1542.
 64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI IIA substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.
 65. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragsmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
 66. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.
 67. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013–1017.
 68. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111:754–760.
 69. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–2049.
 70. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf

- RM. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;23: 310–316.
71. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:974–980.
72. Baldus S, Heesch C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440–1445. ESC Guidelines Page 48 of 56
73. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishebor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlan ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349: 1595–1604.
74. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115: 962–971.
75. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096–1102.
76. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivanathan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2590–2598.
77. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010;159:570–576.
78. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.
79. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872.
80. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
81. Eggers KM, Kempf T, Yenge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010;160:88–94.
82. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
83. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. 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;119:1873–1882.
84. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556–2566.
85. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371.
86. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-I. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57–66.
87. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225–1228.
88. Lubens J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A–25A.
89. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260: 2088–2093.
90. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199–226.
91. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr., Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685–692.
92. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* 2010;17:1–10.
93. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–1632.
94. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998;81:678–681.
95. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kennelly BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:430–438.
96. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, Simovitz A, Miller R, Schlezinger Z, Golik A. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16:219–224.
97. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717–722.
98. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899–906.
99. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991;42 Suppl 2:43–53.
100. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991;68:429–433.
101. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
102. Borer JS. Therapeutic effects of (f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;53:440–445.
103. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297: 1775–1783.
104. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–1111.
105. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045–2048.
106. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostok WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Staley BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369–1375.
107. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A.

- Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
108. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
 109. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906–2913.
 110. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502. ESC Guidelines Page 49 of 56
 111. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966–972.
 112. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299: 532–539.
 113. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
 114. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet J-P, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.
 115. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.
 116. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet J-P, Montalescot G, Cazenave J-P, Dickele M-C, Monassier J-P, Gachet C. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:631–638.
 117. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
 118. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.
 119. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–1319.
 120. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.
 121. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harmsze A, van der Heyden J, Rensing B, Suttrop M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754–762.
 122. Geisler T, Langer H, Wydymier M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420–2425.
 123. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1925–1934.
 124. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillablower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
 125. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997.
 126. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.
 127. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917.
 128. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
 129. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–484.
 130. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
 131. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
 132. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
 133. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi N, Kontny F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L, the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.
 134. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–684.
 135. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047.
 136. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.
 137. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving

- ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185–193.
138. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693–1701.
 139. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576–583.
 140. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Pollack CV Jr., Smith SC Jr., Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281–286.
 141. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW, Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965–1972. ESC Guidelines Page 50 of 56
 142. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, Jolicoeur EM, Rao SV, Becker RC, Mark DB, Granger CB. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886–892.
 143. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, Brister S, Graham JJ, Gupta M, Karkouti K, Lee A, Love M, McArthur R, Peterson M, Verma S, Yau TM. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;25:683–689.
 144. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361–2367.
 145. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–818.
 146. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527–533.
 147. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
 148. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. 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). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
 149. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. *Eur Heart J* 2002; 23:1441–1448.
 150. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591–602.
 151. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
 152. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
 153. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206–211.
 154. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999;61:205–208.
 155. Lajus S, Clofent-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb Haemost* 2010;103 651–661.
 156. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436–443.
 157. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203–2206.
 158. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLuca PT, Demopoulos L, the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888–1894.
 159. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355–360.
 160. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668–1673.
 161. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35–49.
 162. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678–685.
 163. Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, Welsh R. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol* 2006;22:511–515.
 164. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468–476.
 165. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:807–814.
 166. Lincoff AM, Steinhubl SR, Manoukian SV, Chew D, Pollack CV Jr, Feit F, Ware JH, Bertrand ME, Ohman EM, Desmet W, Cox DA, Mehran R, Stone GW. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUITY (Acute

- Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:639–648.
167. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly B, Granger CB, Goodman SG, Dabbous O, Agnelli G. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2007;153:960–969.
 168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294: 3108–3116.
 169. Li Y, Spencer F, Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002;143:725–732.
 170. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593–1599.
 171. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S–707S. ESC Guidelines Page 51 of 56
 172. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942.
 173. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183–2190.
 174. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
 175. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464–1476.
 176. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005;111:1390–1397.
 177. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikelboom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010;8:243–249.
 178. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339–1349.
 179. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial. *Circulation* 1999;100:1593–1601.
 180. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
 181. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:701–707.
 182. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease *Lancet* 1996;347:561–568.
 183. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:188S–203S.
 184. TIMI IIA Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI IIA. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIA Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474–1482.
 185. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110:392–398.
 186. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1943–1950.
 187. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103: 658–663.
 188. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, Mahaffey K, Cohen M, McCabe C, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077–2086.
 189. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55–64.
 190. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470–477.
 191. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003;107: 238–244.
 192. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
 193. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89–96.
 194. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:364–373.
 195. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–1017.
 196. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.
 197. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis

- from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907–919.
198. Stone G, Ware J, Bertrand M, Lincoff A, Moses J, Ohman E, White H, Feit F, Colombo A, McLaurin B, Cox D, Manoukian S, Fahy M, Clayton T, Mehran R, Pocock S. For the ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298:2497–2506.
 199. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr., Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1734–1741.
 200. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119: 2877–2885.
 201. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
 202. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox K, Goodman S, Harrington R, Huber K, Husted S, Lewis B, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. For the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor ESC Guidelines Page 52 of 56 Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–2885.
 203. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saïman A, Polasek R, Contant CF, McCabe CH, Braunwald E. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787–795.
 204. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311–1318.
 205. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916.
 206. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–2917.
 207. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319–1325.
 208. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71–80.
 209. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. 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: 2435–2445.
 210. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947–954.
 211. van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1401–1405.
 212. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.
 213. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;32:32–40.
 214. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttrop MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;95:807–812.
 215. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1416–1424.
 216. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;155:140–146.
 217. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1059–1067.
 218. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
 219. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
 220. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.
 221. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:1467–1472.
 222. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Briklakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. 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;3:419–427.
 223. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536–1541.
 224. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005;103:44–47.
 225. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310–2319.
 226. Greenhalgh J, Hockenfull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004587.
 227. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:937–942.

228. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789–795.
229. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28: 2873–2878.
230. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549–2569.
231. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.
232. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827–1833.
233. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000;356:9–16.
234. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998–1004.
235. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186–195.
236. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:663–670. ESC Guidelines Page 53 of 56
237. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93:1357–1362.
238. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thyssen P, Sindby E, Hojbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 2010;31:684–690.
239. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160:80–87 e83.
240. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:160–166.
241. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;93: 830–835.
242. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360:743–751.
243. Hoening MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004815.
244. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124–3129.
245. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002;360: 342–343.
246. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874–882.
247. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990–1997.
248. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;22: 1542–1550.
249. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
250. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:772–778.
251. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;31:1557–1564.
252. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpfton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte po Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
253. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297.
254. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose–insulin–potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399–2405.
255. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
256. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary intervention for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.
257. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120:2529–2540.
258. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360: 2503–2515.
259. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1067–1075.
260. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331–341.
261. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka

- P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schlij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1331.
262. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–1636.
263. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016.
264. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 2767–2771.
265. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.
266. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201.
267. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Benderly M, Guetta V, Behar S, Marrugat J. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010;170:888–895.
268. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40–49. ESC Guidelines Page 54 of 56
269. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005;26:2285–2293.
270. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
271. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
272. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765–2779.
273. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;120:851–858.
274. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–499.
275. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687.
276. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
277. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
278. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
279. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr., Kirk JD, Gibler WB, Ohman EM, Smith SC Jr., Boden WE, Peterson ED. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;152:140–148.
280. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the 'obesity paradox' in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol* 2007;100:1331–1335.
281. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:147–152.
282. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:486–491.
283. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:50–58.
284. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinkle WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94: 1019–1025.
285. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:349–356.
286. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:1047–1053.
287. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002042.
288. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation* 2011;123:2736–2747.
289. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J* 2010;31:667–675.
290. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–782.
291. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655–661.
292. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV,

- Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457–1466.
293. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028–2033.
294. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhilb SR, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575–2583.
295. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–1974.
296. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, Granger CB, Franzosi MG, Flather M, Budaj A, Bassand JP, Yusuf S. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J* 2009;157:502–508.
297. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793–2801.
298. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555–1562.
299. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010;121:1960–1970.
300. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;303:2156–2164. ESC Guidelines Page 55 of 56
301. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, Sundaram V, McMahon D, Olkin I, McDonald KM, Owens DK, Stafford RS. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 2011;154:529–540.
302. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetsis E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–417.
303. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085–2098.
304. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2008;24:461–468.
305. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363–2372.
306. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
307. Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart* 2009;95:1844–1850.
308. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
309. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
310. Danchin N, Chucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787–796.
311. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
312. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814–1821.
313. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
314. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
315. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
316. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet* 1999; 354:9–12.
317. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
318. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007;297:1892–1900.
319. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
320. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006;27:1706–1711.