

ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromların Tanı ve Tedavi Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlar Tanı ve Tedavi Görev Grubu

Basımdan önce online yayın tarihi: 14 Haziran 2007

Yazarlar/Çalışma Grubu Üyeleri, Jean-Pierre Bassand* (Başkan) (Fransa), *Christian W. Hamm** (Eşbaşkan) (Almanya), *Diego Ardissino* (İtalya), *Eric Boersma* (Hollanda), *Andrzej Budaj* (Polonya), *Francisco Fernández-Avilés* (İspanya), *Keith A.A. Fox* (İngiltere), *David Hasdai* (İsrail), *E. Magnus Ohman* (ABD), *Lars Wallentin* (İsveç), *William Wijns* (Belçika)

Uygulama Kılavuzu İçin ESC Komitesi (CPG), Alec Vahanian (Başkan) (Fransa), *John Camm* (İngiltere), *Raffaele De Caterina* (İtalya), *Veronica Dean* (Fransa), *Kenneth Dickstein* (Norveç), *Gerasimos Filippatos* (Yunanistan), *Steen Dalby Kristensen* (Danimarka), *Petr Widimsky* (Çek Cumhuriyeti), *Keith McGregor* (Fransa), *Udo Sechtem* (Almanya), *Michal Tendera* (Polonya), *Irene Hellems* (Hollanda), *José Luis Zamorano Gomez* (İspanya), *Sigmund Silber* (Almanya), *Christian Funck-Brentano* (Fransa)

Belgeyi gözden geçirenler: Steen Dalby Kristensen (CPG İnceleme Koordinatörü) (Danimarka), *Felicita Andreotti* (İtalya), *Werner Benzer* (Avusturya), *Michel Bertrand* (Fransa), *Amadeo Betriu* (İspanya), *Raffaele De Caterina* (İtalya), *Johan DeSutter* (Belçika), *Volkmar Falk* (Almanya), *Antonio Fernandez Ortiz* (İspanya), *Anselm Gitt* (Almanya), *Yonathan Hasin* (İsrail), *Kurt Huber* (Avusturya), *Ran Kornowski* (İsrail), *Jose Lopez-Sendon* (İspanya), *Joao Morais* (Portekiz), *Jan Erik Nordrehaug* (Norveç), *Sigmund Silber* (Almanya), *Philippe Gabriel Steg* (Fransa), *Kristian Thygesen* (Danimarka), *Marco Tubaro* (İtalya), *Alexander G.G. Turpie* (Kanada), *Freek Verheugt* (Hollanda), *Stephan Windecker* (İsviçre)

İçindekiler

| | | | |
|--|----|--|-----|
| Önsöz | 91 | 4.2.3 Biyokimyasal belirteçler | 96 |
| 1. Giriş ve tanımlar | 92 | 4.2.4 Ekokardiyografi ve girişimsel olmayan miyokard görüntülemesi | 98 |
| 2. Epidemiyoloji ve doğal seyir | 93 | 4.2.5 Koroner anatominin görüntülenmesi | 99 |
| 3. Fizyopatoloji | 93 | 4.3 Ayırıcı tanılar | 99 |
| 3.1 Hassas plak | 94 | 4.4 Risk skorları | 100 |
| 3.2 Koroner tromboz | 94 | 5. Tedavi | 100 |
| 3.3 Hassas hasta | 94 | 5.1 Anti-iskemik ilaçlar | 100 |
| 3.4 Endotelial vazodilatör işlev bozukluğu | 94 | 5.1.1 Beta blokerler | 101 |
| 3.5 Hızlanmış ateroskleroz | 95 | 5.1.2 Nitratlar | 101 |
| 3.6 İkincil mekanizmalar | 95 | 5.1.3 Kalsiyum kanal blokerleri | 101 |
| 3.7 Miyokard hasarı | 95 | 5.1.4 Yeni ilaçlar | 101 |
| 4. Tanı ve risk değerlendirmesi | 95 | 5.2 Antikoagülanlar | 102 |
| 4.1 Klinik ortaya çıkış ve öykü | 95 | 5.2.1 Parçalanmamış heparin | 102 |
| 4.2 Tanısal araçlar | 96 | 5.2.2 Düşük molekül ağırlıklı heparin | 102 |
| 4.2.1 Fizik muayene | 96 | 5.2.3 Faktör-Xa inhibitörleri | 104 |
| 4.2.2 Elektrokardiyografi | 96 | 5.2.4 Doğrudan trombin inhibitörleri | 105 |

*Yazışma adresi. Başkan: 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: jean-pierre.bassand@ufc-chu.univ-fcomte.fr

Eşbaşkan: Christian W. Hamm, Kerckhoff Heart 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

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Kılavuzlarının içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. İzin, European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili taraf olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurulur alınabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının klinik yargıya varırken bunların hepsini dikkate almaları tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar sağlık çalışanlarının tek tek hastalarla ve uygun durumlarda ve gerekli olduğunda, hastanın velisi veya bakıcısına danışarak doğru kararları verme konusunda bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© 2007 European Society of Cardiology (ESC) ve European Society of Hypertension (ESH). Bütün hakları saklıdır.

| | | | | | |
|--------|---|-----|-------|--|-----|
| 5.2.5 | K vitamini antagonistleri | 106 | 7.4.2 | Kontrast maddenin neden olduğu nefropati | 129 |
| 5.2.6 | ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromda perkütan koroner girişim işlemleri sırasında antikoagülanlar | 107 | 7.4.3 | Koroner arter hastalığı bulunanlarda kronik böbrek hastalığının tedavisi | 130 |
| 5.3 | Antitrombotik ilaçlar | 108 | 7.4.4 | Kronik böbrek hastalığında biyobelirteçler | 130 |
| 5.3.1 | Asetilsalisilik asit (aspirin) | 108 | 7.5 | Anemi | 130 |
| 5.3.2 | Tienopiridinler | 109 | 7.6 | Normal koroner arterler | 131 |
| 5.3.3 | Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri | 110 | 8. | Tedavi stratejileri | 131 |
| 5.3.4 | Antitrombotik ilaçlara direnç/ilacı etkileşimleri | 113 | 8.1 | Birinci basamak: başlangıç değerlendirmesi | 131 |
| 5.3.5 | Antitrombotik ilaçların kesilmesi | 114 | 8.2 | İkinci basamak: tanı geçerliliği ve risk değerlendirilmesi | 132 |
| 5.4 | Koroner revaskülarizasyon | 115 | 8.2.1 | Tanı geçerliliği | 132 |
| 5.4.1 | Koroner anjiyografi | 115 | 8.2.2 | Risk değerlendirilmesi | 132 |
| 5.4.2 | Konservatif stratejiye karşı girişimsel strateji | 115 | 8.3 | Üçüncü basamak: girişimsel strateji | 133 |
| 5.4.3 | Perkütan koroner girişim | 117 | 8.3.1 | Konservatif strateji | 133 |
| 5.4.4 | Koroner arter bypass greft | 117 | 8.3.2 | Acil girişimsel strateji | 133 |
| 5.4.5 | Perkütan koroner girişim ve koroner arter bypass greft uygulamasının endikasyonları | 118 | 8.3.3 | Erken girişimsel strateji | 133 |
| 5.5 | Uzun dönem tedavi | 118 | 8.4 | Dördüncü basamak: revaskülarizasyon yöntemleri | 133 |
| 5.5.1 | Yaşam tarzı | 118 | 8.5 | Beşinci basamak: taburcu olma ve taburculuk sonrası tedavi | 133 |
| 5.5.2 | Kilo verme | 118 | 9. | Performans ölçümleri | 135 |
| 5.5.3 | Kan basıncı kontrolü | 118 | 10. | Kısaltmalar | 136 |
| 5.5.4 | Diyabet tedavisi | 118 | 11. | Çalışma kısaltmaları | 136 |
| 5.5.5 | Lipid profili ile ilgili girişimler | 118 | | Teşekkür | 137 |
| 5.5.6 | Antitrombotik ilaçlar ve antikoagülanlar | 119 | | Kaynaklar | 137 |
| 5.5.7 | Beta blokerler | 119 | | | |
| 5.5.8 | Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri | 119 | | | |
| 5.5.9 | Anjiyotensin-II reseptör blokerleri | 120 | | | |
| 5.5.10 | Aldosteron reseptör antagonistleri | 120 | | | |
| 5.6 | Rehabilitasyon ve fiziksel aktiviteye dönüş | 120 | | | |
| 6. | Komplikasyonlar ve tedavisi | 121 | | | |
| 6.1 | Kanama komplikasyonları | 121 | | | |
| 6.1.1 | Kanama riski belirleyicileri | 121 | | | |
| 6.1.2 | Kanamının prognoz üzerindeki etkisi | 121 | | | |
| 6.1.3 | Kanama komplikasyonlarının tedavisi | 122 | | | |
| 6.1.4 | Kan transfüzyonunun etkisi | 123 | | | |
| 6.2 | Trombositopeni | 123 | | | |
| 6.2.1 | Heparinin neden olduğu trombositopeni | 124 | | | |
| 6.2.2 | Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin neden olduğu trombositopeni | 124 | | | |
| 7. | Özel popülasyonlar ve durumlar | 124 | | | |
| 7.1 | Yaşlılar | 124 | | | |
| 7.1.1 | Yaşlılarda erken tanısal değerlendirme | 125 | | | |
| 7.1.2 | Terapötik konular | 125 | | | |
| 7.2 | Cinsiyet | 125 | | | |
| 7.2.1 | Kadınlarda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri | 126 | | | |
| 7.2.2 | Kadınlarda revaskülarizasyon ve erken girişimsel strateji | 127 | | | |
| 7.3 | Diabetes mellitus | 127 | | | |
| 7.4 | Kronik böbrek hastalığı | 128 | | | |
| 7.4.1 | Koroner arter hastalığının risk belirteci olarak kronik böbrek hastalığı | 128 | | | |

Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgelerinde belli bir konuda eldeki güncel kanıtların tümü özetlenmekte ve değerlendirilmektedir. Bunun amacı, belli bir hastalığı bulunan tipik bir hasta için en iyi tedaviyi seçerken, tedavinin sonlanım üzerindeki etkisini ve özel bir tanısal ya da tedaviye yönelik aracı risk-yarar oranını dikkate almaları konusunda hekimlere yardım etmektir. Kılavuzlar, ders kitabı yerine geçmez. Tıbbi kılavuzların yasal yansımaları daha önce ele alınmıştır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ile birlikte pek çok diğer dernek ve kuruluş tarafından, çok sayıda Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri yayımlanmıştır. Klinik uygulama üzerindeki etkileri nedeniyle, tüm kararların kullanıcı için şeffaf olması amacıyla kılavuz geliştirmede kalite ölçütleri oluşturulmuştur. ESC Kılavuzları ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri oluşturma ve yayımlanmasına ilişkin öneriler ESC web sitesinde yer almaktadır (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Kısaca, ilgili alandaki uzmanlar seçilir ve belli bir patoloji tedavisi ve/veya önlenmesine ilişkin yayımlanmış kanıtların kapsamlı bir incelemesini üstlenirler. Tanısal ve tedaviye yönelik işlemlerin eleştirel değerlendirmesi yapılır ve bu değerlendirmede risk-yarar oranı dikkate alınır. Verilerin var olması durumunda, büyük topluluklar için beklenen sağlık sonuçları hesapları da dahil edilir. *Tablo 1* ve *2*'de anahatları gösterildiği üzere, kanıt düzeyi ve belli tedavi seçeneklerinin gücü değerlendirilir ve daha önce tanımlanan ölçüklere göre derecelendirilir.

Yazım grubundaki uzmanlar gerçek ya da olası çıkar çatışması kaynağı olarak algılanabilecek tüm ilişkileri açıklama bildirgesi yayımlarlar. Bu açıklama formları ESC'nin merkezi olan Avrupa Kalp Evi'ndeki dosyalarda tutulur. Yazım dönemi sırasında çıkar çatışması durumlarında ortaya çıkabilecek her türlü değişiklik ESC'ye haber verilmelidir. Çalışma Grubu bildiri-

Tablo 1 Tavsiye sınıfları

| | |
|-----------|---|
| Sınıf I | Belli bir tedavi veya işlemin kârlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı |
| Sınıf II | Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşlerin varlığı |
| Sınıf IIa | Kanıtlar/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde |
| Sınıf IIb | Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor |
| Sınıf III | Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği |

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

| | |
|----------------|---|
| Kanıt düzeyi A | Veriler birden çok sayıda rastgele yöntemli klinik çalışma ya da meta-analizden elde edilmiştir |
| Kanıt düzeyi B | Veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışma veya rastgele yöntem kullanılmayan büyük ölçekli çalışmalardan elde edilmiştir |
| Kanıt düzeyi C | Uzman görüş birliği ve/veya küçük ölçekli çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları |

mi tamamen ESC tarafından finanse edilmiştir ve endüstriden herhangi bir katılım olmadan geliştirilmiştir.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG) Çalışma Grupları, uzman grupları ve görüş birliği panelleri tarafından üretilen yeni Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgelerinin hazırlanmasında denetim ve eşgüdüm sağlar. Komite ayrıca bu Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri veya bildirelerinin onaylanma sürecinden de sorumludur. Belge son halini aldığı ve Çalışma Grubunda yer alan tüm uzmanlar tarafından onaylandığında, incelenmesi için dışarıdan uzmanlara sunulur. Belge revizyondan geçer ve son olarak CPG tarafından onaylandıktan sonra yayımlanır.

Yayımlandıktan sonra, mesajın yayılmasının önemi çok büyüktür. Hizmet noktalarında cep boyutundaki versiyonlar ve kişisel dijital yardımcı (PDA) formunda yüklenebilir versiyonlar yararlıdır. Bazı araştırmalar hedeflenen son kullanıcıların kılavuzların varlığından haberdar olmadığını veya bunları uygulamaya dönüştürmediklerini göstermektedir; bu nedenle yeni kılavuzlarda uygulama programları bilginin yayılmasında önemli bir bileşeni oluşturmaktadır. ESC tarafından üye Ulusal Derneklerin ve Avrupa'daki temel görüş önderlerini hedef alan toplantılar düzenlenmektedir. Kılavuz ESC tarafından onaylandıktan ve ulusal dile çevrildikten sonra, uygulama toplantıları ulusal düzeyde de yapılabilir. Uygulama programları gereklidir; çünkü klinik önerilerin ayrıntılı olarak uygulanması durumunda hastalık sonlanımının olumlu etkilendiği gösterilmiştir.

Böylece, Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri yazım görevi yalnızca en son araştırmaların bir araya toplanmasını değil, ayrıca öneriler için eğitim araçları ve uygulama programları yaratılmasını da içerir. Klinik araştırma, kılavuz yazımı ve bunların klinik uygulamaya aktarılması çevrimi, ancak ya-

pılan taramalar ve tutulan kayıt sistemleri gerçek yaşamdaki günlük uygulamanın kılavuzda önerilenlerle uyumlu olduğunu doğruladığı zaman tamamlanabilir. Bu tür taramalar ve kayıt sistemleri kılavuzların uygulanmasının hastaların sonlanımı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesini de olanaklı kılmaktadır. Kılavuzlar ve öneriler hekimlere günlük uygulamada karar alma konusunda yardımcı olmalıdır; ancak, her bir hastanın bakımına ilişkin son karar, hastanın bakımından sorumlu hekim tarafından verilmelidir.

1. Giriş ve tanımlar

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde ölümün önde gelen nedenlerindedir ve gelişmekte olan ülkelerde de 2020'de böyle olması beklenmektedir.¹ Bunlar arasında, koroner arter hastalığı (KAH) kardiyovasküler hastalıkların en yaygın ortaya çıkan şeklidir ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. İskemik kalp hastalığının klinik ortaya çıkış şekilleri arasında sessiz iskemi, kararlı angina pektoris, kararsız angina, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetmezliği ve ani ölüm vardır. Avrupa'da tüm akut tıbbi hastaneye yatışların çok büyük bir oranını göğüs ağrısı bulunan hastalar oluşturur. Kardiyak ağrı kuşkusuz bulunan çok büyük oran içinde akut koroner sendromu (AKS) olanların ayırt edilmesi tanısız bir güçlük oluşturmaktadır; bu güçlük, semptomları veya elektrokardiyografik özellikleri çok açık olmayan kişilerde özellikle söz konusudur. Çağdaş tedaviye karşın, AKS hastalarında ölüm, MI ve yeniden hastaneye yatış oranları çok yüksektir.

Farklı klinik ortaya çıkış şekillerinde AKS'nin büyük oranda ortak bir zemin taşıdığı kesin olarak ortaya konulmuştur. Patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemlerde, üzerine farklı düzeylerde tromboz ve distal emboli binen aterosklerotik plak yırtılması veya aşınmasının miyokardın normalden az kanlanmasına neden olduğu ve AKS'lerin çoğunda bunun temel fizyopatolojik mekanizmayı temsil ettiği gösterilmiştir.

AKS yaşamı tehdit edici bir aterosklerotik hastalık olduğu için, hekimlerin her bir hastaya özel farmakolojik tedavi ya da koroner revaskülarizasyon stratejisi geliştirmeye yönelik zamanında kararlar almasına olanak sağlamak amacıyla risk katmanlandırma ölçütleri geliştirilmiştir. Tanı ve tedavi zincirini başlatan önemli semptom göğüs ağrısıdır; fakat hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) dayalıdır. İki hasta kategorisiyle karşılaşılabılır:

(i) **Tipik akut göğüs ağrısı ve süreklilik gösteren (>20 dakika) ST segment yükselmeleri bulunan hastalar.** Bu, ST yükselmeleri bulunan AKS (STE-AKS) olarak adlandırılır ve genellikle akut tam koroner tıkanmayı yansıtır. Bu hastaların çoğu sonunda ST yükselmeli bir MI geçirir (STEMI). Tedavide amaç, primer anjiyoplasti veya fibrinolitik tedavi ile sürekli yeniden kanlanma sağlanmasıdır.²

(ii) **Akut göğüs ağrısı bulunan, ama sürekli ST segment yükselmeleri bulunmayan hastalar.** Bu hastalarda daha çok, sürekli veya geçici ST segment çökmesi veya T dalgasının tersine dönmesi, düz T dalgaları, T dalgalarının yalancı normalleşmesi görülür veya başlangıçta hiçbir EKG değişikliği gözlenmez. Bu hastalarda ilk strateji iskeminin ve semptomların hafifletilmesi, hastaların seri EKG ile izlenmesi ve kalp kası nekrozu belirteçleri-

nin yeniden ölçülmesidir. Ortaya çıkışında, ilk tanı olan STE olmayan AKS (NSTEME-AKS) troponin ölçümlerine dayanarak daha ileride ST yükselmesi olmayan MI (NSTEME) veya kararsız angina şeklinde sınıflandırılacaktır (Şekil 1). Belli sayıda hastada, daha sonra ayrıntılı tanıda KAH'ın semptomlarının nedeni olmadığı anlaşılabilmektedir. Tedavi nihai tanıya göre yönlendirilmelidir.

STEMI hastalarının tedavisi ST yükselmesi olan akut MI tedavisine yönelik olan ESC kılavuzunda ele alınmıştır.² Elinizdeki belgede kuşkulu NSTEME-AKS bulunan hastaların tedavisi ele alınmaktadır ve belge 2000'de yayımlanan ve en son 2002'de güncellenen belgenin yerini almaktadır.³ 30 Nisan 2007'den önce hakemli dergilerde yayımlanmış tüm bilimsel kanıtları içermektedir.

Bu belgedeki Sınıf A düzeyindeki öneriler, temelde ölüm ve çağdaş yardımcı tedavi ve MI gibi gözlemci yanlılığına tabi olmayan son noktalar kullanılarak yapılan yeterli büyüklükteki rastgele yöntemli, çift-kör çalışmalara dayanmaktadır. En büyük kanıt ağırlığını bu çalışmaların taşıdığı düşünülmüştür. Rastgele yöntemli olan ancak çift-kör olmayan çalışmalar ve/veya daha az somut son noktaların (refrakter iskemik veya revaskülarizasyon gereksinimi gibi) kullanıldığı çalışmaların kanıtları daha az ağırlıklı kabul edilmiştir. Yalnızca küçük ölçekli çalışmalar varsa meta-analizler kullanılmıştır. Ancak, en büyük ölçekli, kontrollü çalışmalarda bile, gerçek yaşamda görülen tüm boyutlar kapsanmamaktadır. Bu nedenle, yeterli güce sahip bağımsız çalışmalar bulunmaması durumunda, bazı öneriler, büyük ölçekli çalışmaların altgrup çözümlerinden türetilmiştir. Ayrıca, hızla değişen bu alanda, yeni çalışmalar güncel önerileri sürekli zorlayacaktır.

Pek çok ülkede sağlık hizmetlerinin maliyeti giderek bir sorun haline gelmektedir. Karar vermede bu durumun bir rol oynamaması gerekse de, günümüzde maliyet konusunda bilinçli olmak gereklidir. Bu nedenle, en önemli tedavi seçenekleri için bir olayı önlemek amacıyla tedavi edilmesi gereken hasta sayısını (NNT) saptadık. Farklı ölçekleri ve son noktaları bulunan çalışmaları karşılaştırmak için NNT en saydam yaklaşım gibi görünmektedir. Örneğin, bir ölümlü önlemek için 50 olan NNT değeri ile yeniden hastaneye yatışı önlemek için 50 olan NNT değeri farklı yorumlanır.⁴

2. Epidemiyoloji ve doğal seyir

NSTEME-AKS tanısının konulması STEMI tanısından daha güçtür ve bu nedenle yaygınlığının hesaplanması da zordur. Ayrıca, son yıllarda, hücre ölümünün daha duyarlı ve daha özgül biyobelirteçlerinin kullanımını dikkate alan yeni bir MI tanısı ortaya çıkmıştır.⁵ Bu bağlamda, STEMI'ye nazaran NSTEME-AKS yaygınlığı çoğul tarama ve kayıtlara dayanarak saptanmıştır.⁶⁻¹⁵ Genelde, veriler NSTEME-AKS yıllık görülme sıklığının STEMI'den daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. NSTEME-AKS ve STEMI arasındaki oran zaman içinde değişmiştir, çünkü STEMI'ye nazaran NSTEME-AKS oranı artmıştır; ancak, bu evrimin ardındaki nedenlere ilişkin net bir açıklama yoktur.¹⁶ NSTEME-AKS örüntüsündeki bu değişiklikler gerçekte hastalık tedavisindeki değişikliklere ve son 20 yılda KAH'tan korunmaya yönelik çabaların daha fazla olmasına bağlanabilir.¹⁷⁻²⁰ Genelde, bu kayıt ve taramalara dayanarak NSTEME-AKS için yıllık hastaneye başvuru sıklığının 1000 kişi başına 3 civarında olduğu gösterilmiştir. Bugüne kadar, merkezi sağlık istatistiği için ortak bir merkez olmadığından bir bütün olarak Avrupa'ya ilişkin net hesaplar yoktur. Ancak, hastalığın görülme sıklığı Avrupa ülkeleri arasında büyük oranda değişiklik göstermekte, batıdan doğuya gittikçe farklılaşarak, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde daha yüksek görülme sıklığı ve ölüm oranı ortaya çıkmaktadır.

Genelde, NSTEME-AKS prognozu dünya çapında 100 000'den fazla hastayı içeren taramalardan elde edilebilir. Veriler, tutarlı bir şekilde, tarama popülasyonlarındaki 1 ve 6 ay sonunda gözlenen mortalite oranının rastgele yöntemli klinik çalışmalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastanedeki mortalite STEMI hastalarında NSTEME-AKS hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite oranı çok benzerdir (sırasıyla, %12 ve %13).^{21,22} Hastaneye ulaşacak kadar yaşayan kişilerin uzun süreli izleminde ölüm oranlarının NSTEME-AKS bulunanlarda STE-AKS bulunanlara göre daha yüksek olduğu ve 4 yıl sonunda iki kat fark bulunduğu gözlenmiştir.²³ Orta ve uzun süreli dönemdeki bu fark hasta profillerinin farklı olmasına bağlı olabilir; çünkü NSTEME-AKS hastaları daha yaşlı olma eğilimi gösterir ve bu hastalarda diyabet ve böbrek yetersizliği gibi komorbiditeler daha sıktır. Bu fark ayrıca koroner arter ve damar hastalıkları yaygınlığının daha fazla olmasına veya enflamasyon gibi kalıcı tetikleyici faktörlere bağlı olabilir.^{24,25}

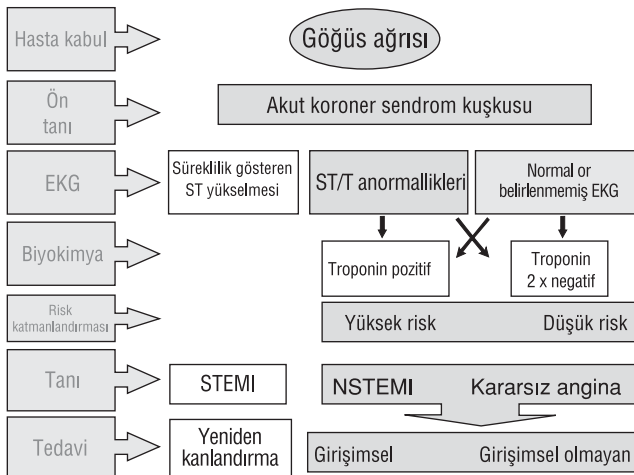
Tedaviye ilişkin yansımalar aşağıdaki gibidir.

- NSTEME-AKS, STEMI'den daha sıktır.
- Olayların başvurudan önce veya hemen sonra görüldüğü STEMI'nin tersine, NSTEME-AKS'de bu olaylar günler ve haftalar boyu sürebilir.
- 6 aydan sonra, STEMI ve NSTEME-AKS mortalitesi benzerdir.

Bu durum NSTEME-AKS için kullanılacak tedavi stratejilerinin akut faz ve uzun süreli tedavi gereksinimlerine hitap etmesi gereğini ortaya koymaktadır.

3. Fizyopatoloji

Ateroskleroz, kronik, çok odaklı immünoenflamatuvar, fibroproliferatif ve temelde yağ birikimi nedeniyle orta büyüklükteki ve büyük arterlerde ortaya çıkan bir hastalıktır.²⁶ KAH iki



Şekil 1 Akut koroner sendrom yelpazesi.

farklı süreci içerir: Sabit ve çok az tersine çevrilebilir olan, on yıllar içinde damar lümeninin aşamalı olarak daralmasına neden olan bir süreç (ateroskleroz) ve dinamik ve potansiyel olarak geriye çevrilebilir olan ve yavaş ilerlemeye ani ve beklenmedik şekilde nokta koyarak hızlı tam veya kısmi koroner tıkanmaya yol açan süreç (tromboz veya vazospazm veya her ikisi birlikte). Böylece, belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun karışımını değişken oranda içerir. Bu karışımın kesin yapısı hastada bilinemediği için, ateroskleroz terimi sık kullanılır. Genellikle, kronik kararlı anginadan sorumlu lezyonlarda ateroskleroz baskınken AKS'den sorumlu lezyonların kritik bileşenini tromboz oluşturur.^{27,28}

AKS, genellikle akut tromboz ile başlayan aterosklerozun yaşamı tehdit edici bir belirtisini temsil eder. Tromboz, yırtılan veya aşınan bir aterosklerotik plak ile başlar; birlikte vazokonstriksiyon bulunur veya bulunmaz; ancak kan akımında ani ve önemli bir azalma gerçekleşir. Plak yırtılması karmaşık süreci içinde temel fizyopatolojik unsurun enflamasyon olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ender olgularda, AKS'nin arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve kalp kateterizasyonu komplikasyonları gibi ateroskleroz dışı nedenleri olabilir. Tedavi stratejilerinin anlaşılması için önemli olan bazı temel fizyopatolojik unsurlar daha ayrıntılı ele alınacaktır.

3.1 Hassas plak

Ateroskleroz, sürekli, çizgisel bir süreç değildir. Tersine, kararlı ve kararsız evreleri birbirinin yerini alan bir hastalıktır. Semptomlardaki ani ve beklenmedik değişikliklerin plak yırtılması ile ilişkili olduğu görülmektedir. Kararlı plaklar ile karşılaştırıldığında kararsızlığa ve yırtılmaya yatkın plaklarda büyük bir lipid çekirdeği vardır, düz kas hücrelerinin yoğunluğu düşüktür, enflamatuvar hücre konsantrasyonu yüksektir ve lipid çekirdeğini örten fibröz başlık incedir.²⁹ Plak hassasiyeti plağın bulunduğu yere ve plak boyutuna, çepçevre duvar gerilimine ve luminal plak yüzeyi üzerindeki akımın etkisine de bağlıdır. Plak yırtılmasına ek olarak, plak aşınması da AKS'ye neden olan bir diğer mekanizmadır. Aşınma ortaya çıktığında trombüs plak yüzeyine yapışır; öte yandan, plak yırtılması durumunda trombüs lipid çekirdeğe kadar ulaşan daha derin katmanları içerir. Trombüse pozitif yeniden biçimlenme ile uyum sağlanmazsa bu durum plağın büyümesi ve hızlı ilerleme göstermesine katkıda bulunabilir.

Fibröz başlık genellikle yüksek konsantrasyonda tip I kollajen içerir ve yüksek çekme gerilimini kırılmadan destekleyebilir. Ancak, fibröz başlık büyüme faktörünün modüle ettiği kollajen sentezi ve eyleme geçmiş makrofajlardan köken alan proteazlar ile yıkım arasındaki sürekli denge halinde dinamik bir yapıdır. Düz kas hücrelerinin apoptozu da başlık dokusunu zayıflatır ve plak yırtılması lehine ortam hazırlar. Patolojik çalışmalarda makrofaj infiltrasyonu varlığı sürekli gösterilmiştir; yırtılmış plaklarda makrofaj oranı kararlı plaklara göre 6-9 kat daha fazladır ve yırtılmış plaklar plak yırtılma yerindeki makrofajları harekete geçirebilecek ve düz kas hücre proliferasyonunu kolaylaştıracak çeşitli sitokinleri salgılayabilecek aktive olmuş T lenfositlerinin varlığı ile karakterizedir.³⁰ Bu hücreler hücre dışı matriksi sindiren proteazları üretebilirler. *In vitro* olarak, makrofajlar insan fibröz başlıklarından elde edi-

len kollajen yıkımını başlatır ve proteaz inhibitörleri bu süreci engelleyebilir.

3.2 Koroner tromboz

AKS gelişmesinde trombozun oynadığı merkezi rol, otopsi verileri^{31,32} ve sorumlu lezyon bölgesinde trombüslerin anjiyografik ve anjiyoskopik olarak saptanması yoluyla³³ yaygın biçimde kanıtlanmıştır. Ayrıca, trombin oluşumu ve trombosit aktivasyonu belirteçlerinin saptanması³⁴ ve antitrombotik tedaviler ile sonlanımın iyileştigiğine ilişkin kanıtların bulunması AKS'de trombozun rolü ile ilgili bilgilerimize katkıda bulunmuştur.

AKS'de koroner tromboz, genellikle hassas bir plak bölgesinde gelişir. Plak yırtıldıktan sonra açıkta kalan lipidden zengin çekirdek oldukça trombojeniktir ve yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir.³⁵ Tromboz, plak yırtılması veya aşınması bulunan bölgeden başlayabilir ve damar darlığının şiddetinde hızlı değişikliklere yol açarak tama yakın veya tam damar tıkanmasına neden olabilir. Trombüs STEMI'de fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıdır. Öte yandan, NSTEMI-AKS'de trombositten zengin ve kısmen veya aralıklı tıkaçıcıdır.

Kendiliğinden ortaya çıkan tromboliz geçici trombotik damar tıkanması/yarı tıkanması ataklarını ve bununla ilişkili geçici iskemiye açıklayabilir. Plak yırtılma bölgesindeki trombositten zengin trombüs küçük parçacıklara bölünebilir ve daha aşağıdaki kan akımı bölgelerine tıkaçlık yaparak arteriyol ve kılcal damarları tıkaçabilir. Bu trombosit tıkaçları sorunlu damarın kanlandırdığı miyokarda küçük nekroz alanlarına neden olarak miyokard nekrozu belirteçlerinin salgılanmasına yol açabilir.^{31,32}

3.3 Hassas hasta

AKS hastalarında kararsız plakların yapısının difüz olduğuna ilişkin deneysel ve klinik kanıtlar artmaktadır. AKS hastalarında, koroner damar içi tromboz ile veya bu olmadan çoğul bölgelerde plak yırtılması ve buna eşlik eden çeşitli sistemik enflamasyon ve tromboz belirteçleri artışı bulunduğu kanıtlanmıştır.³⁶⁻³⁸ Hiperkolesterolemi, sigara alışkanlığı ve fibrinojen düzeyi artışının bu hastalardaki kararsızlığa katkıda bulunarak trombotik komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir.

Yaygın kararsızlık görüşünün tedaviye ilişkin önemli yansımaları vardır; çünkü belli bir odağın revaskülarizasyonunun ötesinde bu tür kişilerde yineleyen iskemik olaylara neden olan yüksek risk profilinin kararlı hale getirilmesi gereklidir.

3.4 Endotelial vazodilatör işlev bozukluğu

Koroner tonustaki küçük değişiklikler miyokarda giden kanı büyük oranda etkileyebilir ve böylece dinlenme durumunda veya egzersiz sırasında akım yetersizliğine neden olabilir. Vazospazm en sık serotonin, tromboksan A₂ ve trombin gibi lokal vazokonstriktör maddelerin trombositler ve koroner içindeki trombüsler tarafından salgılandığı aterosklerotik plakların bulunduğu yerlerde ortaya çıkar. Endotelin çok işlevli bir organ olduğu ve normal tonus değişiklikleri için yaşamsal olduğu gösterilmiştir. Endoteldeki işlev bozukluğu prognoz ile bağlantılıdır ve asetilkolin ve metakolinin neden olduğu vazokonstriksiyon ile açığa çıkarılır.^{39,40} AKS nedeni olan dinamik

koroner tıkanmanın ilk örneği Prinzmetal varyant anginadır; burada koroner vazospazm akımdaki ani azalmanın temel belirleyicisidir. Bu, genellikle kritik düzeydeki veya bunun biraz altındaki daralma bölgelerinde ortaya çıkar.⁴¹

3.5 Hızlanmış ateroskleroz

Hızlanmış aterosklerozda düz kas hücreleri çoğalmasına neden olan kritik başlatıcı olayın ağır endotel hasarı olduğu görülmektedir. Bunu yoğun trombosit aktivasyonu ve hızlı ilerleyici koroner daralmasına yol açan trombüs oluşumu izlemektedir. Perkütan koroner revaskülarizasyon için bekleme listesinde olan hastalarda yapılan bir anjiyografi çalışmasında, daha önce var olan aterosklerotik daralmaların hızlı ilerlemesinin sık olduğu ve karmaşık daralmalardan kaynaklanan riskin düz lezyonlarda beklenenden daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁴²

3.6 İkincil mekanizmalar

Bir dizi kalp dışı mekanizma, miyokardın oksijen tüketiminde sağlanan miktarın üzerinde bir artışa neden olabilir ve böylece daha önceden koroner darlık olsun veya olmasın bir AKS atağını başlatabilir. Miyokardın oksijen tüketiminde artışla ilişkili mekanizmalar arasında ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenerjik bir durum, ani duygusal gerilim ve sol ventrikül (SV) art yük artışı (hipertansiyon, aort darlığı) vardır; öte yandan, oksijen sağlanmasındaki azalma ile ilişkili durumlar anemi, methemoglobinemi ve hipoksemidir. Duygusal düş kırıklığı, zorlu fiziksel egzersiz, uykusuzluk veya aşırı yemenin de AKS başlangıcını tetiklediği gösterilmiştir.⁴³

3.7 Miyokard hasarı

NSTE-AKS hastalarında yapılan patoloji çalışmaları sorumlu damar tarafından beslenen miyokardla ilişkili bulguların geniş bir yelpazeden oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Miyokard normal olabilir veya değişken derecelerde nekroz bulunabilir. Bazı hastalarda, sorumlu arterin kan sağladığı miyokarda da hücre nekrozu odaklarının varlığı gösterilmiştir ve bunlar yineleyen trombüs embolisi ataklarına bağlanmaktadır.^{31,32} Miyokard nekrozu odaklarının enflamasyon alanlarıyla çevrili olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Klinik uygulamada, bu küçük hasarlar yalnızca kardiyak troponin T (cTnT) veya troponin I (cTnI) artışı ile saptanabilir ve ESC/AHA/ACC Görüş Birliği Belgesine göre M1 olarak sınıflandırılır.⁵ Bu görüş çok önemlidir, çünkü kısa dönemli prognoz ve tedavi rejimi seçimi bakımından temel pratik yansımaları vardır.

4. Tanı ve risk değerlendirmesi

AKS'de tanı ve risk değerlendirmesi birbiriyle yakından ilişkilidir. AKS tanısı konulması ve ayırıcı tanıların dışlanması süreci içinde, risk defalarca değerlendirilir ve tedavi açısından kılavuz olarak işlev görür. NSTE-AKS bulunan hastalar M1, M1 yinelenmesi veya ölüm açısından yüksek risk altındadırlar. Risk iki kısımlı olarak değil, çok yüksek riskli hastalardan düşük riskli hastalara doğru uzanan bir süreklilik durumu olarak görülmelidir.

4.1 Klinik ortaya çıkış ve öykü

NSTE-AKS klinik ortaya çıkış şekli çok çeşitli semptomları kapsar. Geleneksel olarak, birkaç ortaya çıkış şekli ayırt edilmektedir:

- Dinlenme durumunda uzun süreli (>20 dakika) angina ağrısı,
- Yeni başlayan (*de novo*) şiddetli angina [Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) Sınıflandırmasına⁴⁵ göre Sınıf III]
- Daha önce kararlı olan anginanın en az CCS III angina özelliği ile (*kreşendo* angina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi veya
- M1 sonrası angina.

Hastaların %80'inde uzun süreli ağrı gözlenirken, yalnızca %20'sinde *de novo* veya hızlanmış angina gözlenir.⁴⁶ ST yükselmesi olan ve olmayan AKS ayırıcı tanısının semptomlara dayanarak güvenilir biçimde ayırt edilemeyeceğinin kaydedilmesi önemlidir.

NSTE-AKS'nin klinikte tipik ortaya çıkış şekli sol kol, boyun veya çeneye yayılan aralıklı (genellikle birkaç dakika süren) veya sürekli olabilen retrosternal basınç veya ağırlıktır ("angina"). Bu semptomlara terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilir. Ancak, NSTE-AKS'nin atipik ortaya çıkış şekilleri de ender değildir.⁴⁷ Atipik semptomlar arasında epigastrik ağrı, kısa süre önce başlayan sindirim güçlüğü, batıcı göğüs ağrısı, plöretik özellikleri olan göğüs ağrısı veya nefes darlığında artış yer almaktadır. Atipik yakınmalar genellikle genç (25-45 yaş) ve yaşlı (>75 yaş) hastalarda, kadınlarda ve diyabet, kronik böbrek yetersizliği veya demans hastalarında görülür.^{47,48} Göğüs ağrısının yokluğu, hastalığın tanısının gerçekte olduğundan daha düşük oranda konulmasına ve gereğinden az tedavi edilmesine yol açar.⁴⁹ EKG normal veya normale yakını olduğunda veya tersine, ventrikül içi iletim kusurları veya SV hipertrofisi gibi altta yatan nedenlere bağlı olarak başlangıçta EKG anormal olduğunda tanı ve tedaviye ilişkin sorunlar ortaya çıkar.¹³

Semptomlara ilişkin bazı özellikler KAH tanısını destekler ve tedaviye kılavuzluk eder. Semptomların fiziksel zorlanma ile alevlenmesi veya dinlenme ya da nitrat tedavisi ile giderilmesi iskemi tanısını doğrulayıcıdır. Dinlenme durumunda görülen semptomlar, yalnızca fiziksel zorlanma durumunda görülenlerden daha kötü prognozudur. Aralıklı semptom görülürken, indeks olaydan önceki atak sayılarındaki artışın sonlanım üzerinde etkisi olabilir. Taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği semptomlarının ortaya çıkması kötü prognoz göstergevidir ve hızlı tanı ve tedavi gerektirir. Anemi, enfeksiyon, enflamasyon, ter veya metabolik ya da endokrin (özellikle tiroid) hastalıkları gibi NSTE-AKS'yi alevlendirebilecek ya da başlatabilecek klinik durumların saptanması önemlidir.

Braunwald tarafından kararsız angina ile ilişkili bir sınıflandırma geliştirilmiştir⁵⁰ ve bu sınıflandırma, ağrı şiddeti, ağrının ortaya çıktığı durumlar ve başlaması ile ilişkili başlatıcı faktörler temelinde yapılmıştır, daha sonra prognostik bir araç olarak geçerliliği kanıtlanmıştır.⁵¹ Ancak, klinik ortamdaki yararı yalnızca son 48 saatte dinlenme durumunda, özellikle troponinler artmışken, ağrı bulunan hastalarda risk artışı bulunduğu şeklindeki bulgu ile sınırlıdır.⁵²

Belirtileri bulunan bir hasta ile yüz yüze gelindiğinde, KAH ve dolayısıyla NSTE-AKS tanı olasılığını artıran bazı klinik bulgular

vardır. Bunlar ileri yaş, cinsiyetin erkek olması ve periferik veya karotis arter hastalığı gibi koroner dışı bölgelerde ateroskleroz varlığının bilinmesidir. Risk faktörlerinin, özellikle diabetes mellitus ve böbrek yetersizliğinin ve daha önce geçirilmiş MI, perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greft (KABG) gibi öncesine ait KAH bulgularının varlığı da NSTE-AKS olasılığını artırır. Ancak, tüm bu faktörler özgül değildir ve tanısal değerleri, gerçekte olduğundan fazla dikkate alınmamalıdır.

4.2 Tanısal araçlar

4.2.1 Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık bulguları hekimi hastaların tanı ve tedavisini hızlandırma yönünde zorlamalıdır. Fizik muayenenin önemli bir amacı, göğüs ağrısının kalp dışı nedenleri ve iskemik olmayan kalp hastalıklarının (örn. pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapak hastalığı) veya akut pulmoner hastalıklar (pnömotoraks, pnömoni, plevra efüzyonu) gibi potansiyel kalp dışı nedenlerin ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bu bağlamda, üst ve alt ekstremiteler arasında kan basıncı farklılığı, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonda ağrı ve karında kitle NSTE-AKS dışında bir tanıyı düşündürülebilir. Solukluk, terlemede artış veya tremor gibi diğer fizik bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi başlatıcı patolojilere doğru yönelmeyi sağlar.

4.2.2 Elektrokardiyografi

Dinlenme durumunda çekilen 12 derivasyonlu EKG, NSTE-AKS kuşkusunu bulunan hastaları değerlendirmede birinci basamak tanı aracıdır. EKG, hasta acil odasına geldikten sonra, ilk tıbbi temastan sonraki 10 dakika içinde çekilmeli ve yetkin bir hekim tarafından yorumlanmalıdır.⁵³ Kalıcı (>20 dakika) ST yükselmesi farklı tedavi gerektiren STEMI varlığını düşündürür.² ST yükselmesi yokluğunda, hasta belirti verdiğinde ek EKG çekilmeli ve belirti vermediği durumlardaki EKG ile karşılaştırma yapılmalıdır. Eğer varsa, daha önceki EKG'ler ile karşılaştırma yapılması SV hipertrofisi bulunan veya daha önce MI geçirmiş, eşzamanlı kalp hastalıkları bulunan kişilerde özellikle değerlidir. EKG kayıtları en az 6 ve 24. saatte ve göğüs ağrısının/semptomların yeniden ortaya çıkması durumunda yinelenmelidir. Taburcu olmadan önce EKG çekilmesi önerilir.

ST segment kaymaları ve T dalgası değişiklikleri kararsız KAH için EKG göstergeleridir.^{21,54} ST çökmesi gösteren derivasyon sayısı ve ST çökmesinin boyutu iskemisinin yaygınlık ve şiddetini göstermektedir ve prognoz ile bağlantılıdır.⁵⁵ Uygun klinik bağlamda, iki ya da daha fazla komşu derivasyonda ≥ 0.5 mm (0.05 mV) ST segment çökmesi NSTE-AKS varlığını düşündürür ve prognoz ile bağlantılıdır.⁵⁶ Hafif (0.5 mm) ST çökmesinin ölçülmesi klinik uygulamada güç olabilir. Bir yıl sonunda %11 ölüm ve MI oranı ile ilişkili ≥ 1 mm (0.1 mV) ST çökmesi daha anlamlıdır.⁵⁴ ST çökmesi ≥ 2 mm olduğunda, mortalite riski altı kat artar.⁵⁷ Geçici ST yükselmesi ile kombine ST çökmesi de yüksek risk grubu varlığını tanımlar.⁵⁸

ST çökmesi olan hastalarda baskın R dalgaları ile birlikte izole T dalgası tersine dönmesi (>1 mm) olan hastalara göre takipte kardiyak olayların görülme riski daha fazladır; T dalgası tersine dönmesi bulunan hastalardaki risk ise hasta kabul zamanında EKG'si normal olanlara göre daha fazladır. Bazı ça-

lışmalarda izole T dalgası tersine dönmesinin prognostik değeri kuşkuyla karşılanmıştır. Ancak, anterior göğüs derivasyonlarında T dalgalarının derin simetrik tersine dönmesinin görülmesi sıklıkla proksimal sol anterior inen koroner arterde veya ana dalda önemli darlık ile ilişkilidir.⁵⁹

Tamamen normal EKG'nin NSTE-AKS olasılığını dışlamadığı bilinmelidir. Birkaç çalışmada, acil servisten normal EKG bulguları ile taburcu edilen hastaların yaklaşık %5'inde sonunda akut MI veya kararsız angina bulunmuştur.^{60,61} Özellikle, sirkumfleks arter civarındaki iskemiyi, sıklıkla, olağan 12 derivasyonlu EKG'de gözden kaçmaktadır; fakat V₄R ve V₃R derivasyonunda ve V₇-V₉ derivasyonlarında saptanabilir. İskemik ataklar sırasında ara sıra geçici dal blokları görülebilir.

Sürekli ST segment izlenmesi

Dinlenme durumundaki standart EKG koroner trombozu ve miyokard iskemisinin dinamik yapısını yeterince yansıtmaz. Kararsızlık evresindeki iskemik atakların yaklaşık üçte ikisi klinik olarak sessizdir ve böylece konvansiyonel EKG ile saptanma olasılığı çok azdır. Online bilgisayar destekli sürekli 12 derivasyonlu ST segment izlenmesi değerli bir tanısal araçtır. Birkaç çalışmada NSTE-AKS hastalarının %15-30'unda geçici ST segment değişiklikleri artışı ve özellikle, baskın olarak ST segment çökmesi gözlenmiştir. Bu hastalarda daha sonra kardiyak olay görülme riski fazladır. ST izlenmesi dinlenme durumundaki EKG, troponinler ve diğer klinik parametrelere prognostik bilgi eklemektedir ve bunlardan bağımsız bir değeri vardır.⁶²⁻⁶⁵

Efor veya diğer stres testleri

Tipik iskemik göğüs ağrısı olan hastalarda stres testi yapılmalıdır. Ancak, stres testinin prediktif değeri vardır ve bu nedenle ağrı, kalp yetersizliği bulguları olmaması ve yinelenen testlerde biyobelirteçlerin normal bulunması koşuluyla tanı koydurucu EKG bulunmayan hastalarda taburcu olmadan önce yapılması yararlı olabilir. Erken efor testinin negatif prediktif değeri yüksektir. Kardiyak performansı yansıtan parametreler en az iskemiyi yansıtanlar kadar iyi prognostik bilgi sağlar; öte yandan, en iyi prognostik bilgi bu parametrelerin kombine edilmesi ile sağlanır.⁶⁶

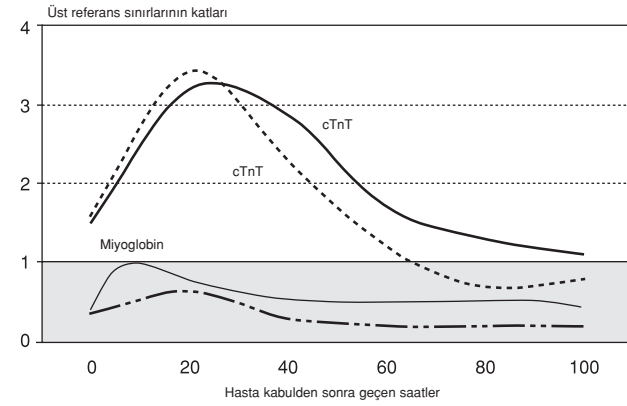
4.2.3 Biyokimyasal belirteçler

Son yıllarda tanı ve risk katmanlandırmasında kullanılmak üzere birkaç biyobelirteç araştırılmıştır. Bunlar NSTE-AKS'nin küçük miyokard hücreleri hasarı, enflamasyon, trombosit aktivasyonu veya nörohormonal aktivasyon gibi farklı yönlerini yansıtabilir. Uzun dönemli prognozda, SV ve böbrek işlev bozukluğu veya diyabet göstergeleri de önemli rol oynar.

Miyokard hasarı belirteçleri

cTnT veya cTnI miyokard hasarı için tercih edilmektedir, çünkü kreatinin kinaz (CK) veya izoenzimi MB (CK-MB) gibi genel kardiyak enzimlere göre daha özgül ve duyarlıdır. Bu ortamda, miyoglobinin miyokard hücre hasarının saptanmasına olanak sağlayacak özgüllükte ve duyarlılıkta değildir ve bu nedenle, rutin tanı ve risk sınıflandırmasında önerilmemektedir.⁶⁷

Kardiyak troponinlerdeki artışın, tipik olarak, yırtılmış bir plaktaki trombositlerden zengin trombüslerin distal embolisinden



Şekil 2 ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda kardiyak belirteçlerin salgılanma örneği (gölgeli alan normal değer aralığını göstermektedir).

kaynaklanan geri çevrilemez miyokard hücre nekrozunu yansıttığı düşünülmektedir. Buna göre, troponinler aktif trombüs oluşumunun yardımcı belirteci olarak kabul edilebilir. Miyokard iskemisi ortamında (göğüs ağrısı, ST segment değişiklikleri) troponin artışı halen revizyondan geçmekte olan⁶⁸ ESC/ACC/AHA Görüş Birliği Belgesi'ne⁵ göre M1 olarak kabul edilmektedir.

M1 ve ölüm bakımından kısa dönemli (30 gün) sonlanım için tahmin etmeni olarak troponinler en iyi biyobelirteçlerdir.⁶⁹⁻⁷² Troponin ölçümlerinin uzun dönem (1 yıl ve ötesi) için de prognostik değeri doğrulanmıştır. Artmış troponin düzeyleri ile ilişkili risk artışı dinlenme durumundaki EKG değişiklikleri veya sürekli izleme veya enflamatuar aktivite gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır ve bunlara ek bilgi sağlamaktadır.^{52,71} Ayrıca, troponin düzeyleri artmış hastaların saptanması NSTE-AKS bulunan hastalarda uygun tedavinin seçilmesi için de yararlıdır.⁷³⁻⁷⁵

M1 hastalarında, troponinlerde ilk artış periferik kanda 3-4 saat sonra ortaya çıkar. Troponin düzeyleri kontraktıl aparatın proteolizi nedeniyle 2 haftaya kadar yüksek düzeyde seyrederek. NSTE-AKS'de, troponinlerde hafif artış yalnızca 48-72 saat arasında ölçülebilir (Şekil 2). Troponin testlerinin yüksek duyarlılığı NSTE-AKS hastalarının üçte birine oranında CK-MB ile saptanamayan miyokard hasarının saptanmasına olanak sağlar. En yüksek erken dönem risk taşıyan NSTE-AKS hastaları troponinlerde hafif ya da orta düzeyde artış bulunanlardır.⁷²

Hastanın hastaneye gelişinde negatif olan tek bir troponin testi artışı dışlamak için yeterli değildir, çünkü pek çok hastada troponinlerdeki artış ancak daha sonraki saatlerde saptanabilir. Miyokard hasarını kanıtlamak ya da dışlamak için hastanın kabulünden 6-12 saat sonra veya daha başka göğüs ağrısı atağı ortaya çıktığında tekrar kan örneği alınması ve ölçüm yapılması gereklidir.⁷⁶ Ancak ilk troponin belirlenme zamanında hastanın son göğüs ağrısı atağından itibaren 12 saat geçmişse ve diğer şüpheli bulgular yoksa ikinci bir kan örneği alınmayabilir.

Disekan aort anevrizması veya pulmoner emboli gibi diğer yaşamı tehdit edici patolojilerin de troponin artışına neden olabileceğinin ve ayırıcı tanıda mutlaka dikkate alınması gerektiğinin vurgulanması önemlidir. Kardiyak troponin artışı

Tablo 3 Troponin artışı bulunan koroner olmayan durumlar⁶⁸

| |
|--|
| Ağır konjestif kalp yetersizliği: akut veya kronik |
| Aort diseksiyonu, aort kapak hastalığı veya hipertrofik kardiyomyopati |
| Kardiyak kontüzyon, ablasyon, "pacing", kardiyoversiyon veya endomiyokard biyopsisi |
| Enflamatuar hastalıklar (örn. miyokardit veya endokarditin/perikarditin miyokard uzantısı) |
| Hipertansif kriz |
| Taşı- veya bradiaritmler |
| Pulmoner emboli, ağır pulmoner hipertansiyon |
| Hipotiroidi |
| Apikal balonlaşma sendromu |
| Kronik veya akut böbrek işlev bozukluğu |
| İnme veya subaraknoid kanama dahil nörolojik hastalıklar |
| İnfiltratif hastalıklar, örn. amiloidoz, hemakromatoz, sarkoidoz, skleroderma |
| İlaç toksisitesi, örn. adriamisin, 5-fluorourasil, Herceptin, yılan zehirleri |
| Beden yüzey alanının >%30'unu etkileyen yanıklar |
| Rabdomiyoliz |
| Özellikle solunum yetersizliği veya sepsis gibi kritik hastalıklar |

koronerle ilişkili olmayan miyokard hasarında da ortaya çıkabilir (Tablo 3). Bu durum belirtecin miyokard hasarı için duyarlı olduğunu ve yanlış pozitif test sonucu olarak değerlendirilmemesi gerektiğini gösterir. İskelet miyopatileri veya kronik böbrek yetersizliği durumlarında gerçek "yanlış pozitif" sonuçların varlığı belgelenmiştir. Serum kreatinin düzeyi >2.5 mg/dL (221 µmol/L) olduğunda kanıtlanmış AKS yoksa bile troponin artışı sıklıkla gözlenmiştir ve bu da istenmeyen prognoz ile ilişkilidir.^{77,78} Açıklanamayan troponin artışları enderdir.

Troponin I ve troponin T arasında temel bir farklılık yoktur. Çalışma bulguları arasındaki farklar temel olarak değişken dahil edilme ölçütleri, örnek alma şekillerindeki farklılıklar ve farklı tanıl kesme noktası değerleri saptanan analizlerin kullanılması ile açıklanabilir. Kardiyak troponin kullanılarak M1 için kesme noktası değeri saptanmasında Görüş Birliği Komitesi'nin önerdiği üzere, sağlıklı kontrollerin 99. persantili temel alınmalıdır. Her analiz için kabul edilebilir değişkenlik katsayısı 99. persantilde ≤%10 olmalıdır.⁵ Her bir laboratuvarında referans değerler kendi özgül koşullarında düzenli olarak değerlendirilmelidir.

NSTE-AKS tanısı kesinlikle yalnızca kardiyak biyobelirteçler temelinde konulmamalı ve bu artışlar diğer klinik bulgular bağlamında yorumlanmalıdır.

Enflamatuar aktivite belirteçleri

Geçen on yıl içinde araştırılan sayısız enflamatuar belirteç içinde, yüksek duyarlılıklı analizlerle ölçülen C-reaktif proteini (hsCRP) en yaygın biçimde araştırılmış olanıdır ve yüksek istenmeyen olay oranları ile bağlantılıdır. NSTE-AKS hastalarında hsCRP artışının kesin kaynağı açık değildir. Miyokard hasarının büyük bir enflamatuar uyarıcı olduğu dikkate alındığında, miyokard hasarının yol açtığı akut bir enflamatuar süreç kronik enflamatuar durumun üstüne binmiş olabilir ve

bunların her ikisi de NSTE-AKS uzun dönemli sonlanımını etkileyebilir.

Troponin negatif NSTE-AKS hastalarında hsCRP düzeyi artışının uzun dönemli (>6 ay) mortalite açısından prediktif olduğuna ilişkin sağlam kanıtlar vardır.^{37,71,79,80} FRISC çalışmasında mortalitenin indeks olay zamanında artmış hsCRP düzeyleri ile ilişkili olduğu ve 4 yıl içinde bu ilişkinin artmaya devam ettiği doğrulanmıştır.³⁶ Bu durum ayrıca planlı PKG geçirecek büyük hasta gruplarında da gözlenmiştir.⁸¹ Ancak, hsCRP'nin AKS tanısında herhangi bir rolü yoktur.

Nörohümorale aktivasyon belirteçleri

Kalbin nörohümorale aktivasyonu kalpten salgılanan natriüretik peptidlerin sistemik düzeylerinin ölçülmesi ile gözlemlenebilir. Beyin natriüretik peptid [B tipi natriüretik peptid (BNP)] veya bunun N-terminal prohormon parçası (NT-proBNP) SV işlev bozukluğu için oldukça duyarlı ve görece özgül bir belirteçtir. NSTE-AKS'de BNP veya NT-proBNP düzeyleri artışının düşük düzeyler ile karşılaştırıldığında mortalite oranında üç ila beş kat artış ile ilişkili olduğuna dair geriye dönük sağlam veriler vardır.^{82,83} Yaş, Killip sınıfı, SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) için uyarılma yapıldıktan sonra bile, düzey, ölüm riski ile güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur.⁷¹ Semptomlar başladıktan birkaç gün sonra alınan değerlerin hasta kabulde alınanlara göre daha üstün prediktif değerinin olduğu gözlenmiştir.^{84,85} Natriüretik peptidler göğüs ağrısı ve nefes darlığını değerlendirilmede acil odasında yararlı belirteçlerdir ve kardiyak olan ve olmayan nefes darlığının ayırıcı tanısında yararlı oldukları gösterilmiştir. Ancak, bunlar, uzun dönemli prognoz belirteçidir ve başlangıçtaki risk katmanlandırılması ve dolayısıyla NSTE-AKS'de ilk terapötik stratejinin seçilmesinde değerleri sınırlıdır.⁸⁶

Böbrek işlevi belirteçleri

AKS hastalarında böbrek işlevi bozukluğu uzun dönemdeki mortalitenin güçlü, bağımsız bir tahmin etmenidir.^{71,87,88} Serum kreatinin konsantrasyonu böbrek işlevinin kreatinin klirensi (KrKl) veya glomerüler filtrasyon hızına (GFH) göre daha az güvenilir bir göstergesidir; çünkü yaş, vücut ağırlığı, kas kitlesi, ırk ve çeşitli ilaçlar gibi pek çok faktör tarafından etkilenmektedir.⁸⁹ GFH'nin yardımcı olarak serum kreatinin düzeyini doğru hesaplamak üzere birkaç formül geliştirilmiştir ve Cockcroft-Gault⁹⁰ ve Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (MDRD) kısaltılmış denklemleri⁹¹ bu formüller arasında yer almaktadır. Uzun dönemli mortalite böbrek işlevinin derecesinden etkilenir, çünkü mortalite GFH/KrKl'nin azalması ile üstel olarak artış gösterir. Böbrek işlevi normal olanlar ile karşılaştırıldığında, ölüm için olasılık oranı (OO) hafif böbrek işlev bozukluğunda 1.76, orta derecede böbrek işlev bozukluğunda 2.72 ve ağır böbrek işlev bozukluğunda 6.18'dir.⁸⁸ (Bakınız Bölüm 7.4 Kronik böbrek hastalığı).

Sistatin C, KrKl veya GFH hesaplamasından daha üstün kabul edilen bir böbrek işlevi yardımcı belirteçidir.^{93,94} Sistatin C tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit hızda üretilen ve kan akımına aktarılan bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Düşük molekül ağırlığı nedeniyle (13 kDa), glomerülden serbestçe süzülür ve neredeyse tamamen geri emilip katabolize olur; ancak tübüler hücreler tarafından hiç salgılanmaz. Sistatin C düzeylerinin prognoz için iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir;⁹⁵ ancak henüz yaygın kullanımda değildir.

Yeni biyobelirteçler

Günümüzdeki rutin biyobelirteçler ile çok sayıda hastanın yüksek risk altında olduğu hâlâ belirlenememektedir. Buna göre, son yıllarda yerleşik belirteçlere ek olarak, tanısal araç olarak ve risk katmanlandırmasında yararlılık durumlarını araştırmak için çok sayıda biyobelirteç inceleme altına alınmıştır. Birkaç yeni biyobelirteç üzerine çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında, oksidatif stres belirteçleri (miyeloperoksidaz),^{96,97} tromboz ve enflamasyon belirteçleri (örn. çözünür CD40 ligandı)^{98,99} veya enflamasyon zincirinde daha alt düzeylerde rol alan belirteçler, yani özgül vasküler enflamasyon belirteçleri yer almaktadır. Geriye dönük analizlerde tümünün de troponinlere ek sınırdan yarar sağladıkları gösterilmiş, ancak henüz ileriye dönük olarak incelenmemişler ve rutin kullanıma girmemişlerdir.

Çoğul belirteçli yaklaşım

NSTE-AKS karmaşık bir olay olduğu için, ilgili fizyopatolojik olayları yansıtan birkaç belirteç risk katmanlandırması için daha avantajlı olabilir. Akut MI riski ve uzun dönemdeki mortalite riski bakımından belirteçler arasında ayırım yapılması yararlıdır. Miyokard nekrozu, enflamasyon, miyokard ve böbrek işlev bozukluğu ve nörohümorale aktivasyon için olan belirteçlerin kombine kullanımı gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından kimlerin risk altında olduğunu doğru saptayabilme derecemizi anlamlı ölçüde artırabilir. Birkaç çalışmada çoğul belirteçli yaklaşımın risk katmanlandırmasında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^{71,79,98}

Güncel olarak, hasta hastaneye geldiğinde akut risk katmanlandırması için troponinlerin (cTnT veya cTnI) kullanılması önerilmektedir. Aynı zamanda ya da daha sonraki günlerde tedavi ve uzun dönemli sonlanım üzerindeki etkileri ile KrKl ve BNP veya NT-proBNP renal ve miyokardiyal işlev bozukluğunu hesaplayabilir. Güncel olarak, uzun dönemli mortaliteden sorumlu alttaki enflamatuvar aktivitenin saptanması için rutin olarak yalnızca hsCRP kullanılabilmektedir.

Yatak başı biyobelirteç testi

NSTE-AKS tanısı ve belli bir risk grubuna atama yapılması mümkün olduğu kadar çabuk gerçekleştirilmelidir (bakınız Bölüm 8, Tedavi stratejileri). Yatak başı biyobelirteç testleri tanı konulması için avantaj sağlamaktadır. Bu testler ya doğrudan yatak başında ya da acil servis, göğüs ağrısı değerlendirme merkezi veya yoğun bakım ünitesi gibi "hastaya yakın" yerlerde yapılabilir.^{76,100,101} Merkezi bir laboratuvar düzenli olarak test sonuçlarını 60 dakika içinde temin edemiyorsa, yatak başı troponin testleri yapılabilir.¹⁰² Bu analizlerin bulgularını okumak için özel bir beceri ya da uzun süreli eğitim gerekmemektedir. Buna göre, bu testler yeterli eğitimden sonra sağlık ekibinin çeşitli üyeleri tarafından yapılabilir.¹⁰³ Ancak, çoğunlukla kalitatif olan bu testler görsel olarak okunduğu için gözlemciye bağımlıdır. Bazı şirketler acil servis koşullarında optik okuyucu aygıtlar sağlamaktadır.¹⁰⁴ Pozitif olduğu zaman testler genellikle güvenilirdir. Ancak, kararsız KAH kuşkusu hâlâ varsa, negatif testler daha sonraki bir zaman noktasında yinelenmeli ve merkezi bir laboratuvar tarafından doğrulanmalıdır.

4.2.4 Ekokardiyografi ve girişimsel olmayan miyokard görüntülemesi

SV sistolik işlevi iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli bir prognostik değişkendir ve ekokardiyografi ile kolayca ve doğru olarak değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde, iskemi sıra-

sında sol ventrikül duvarının çeşitli bölümlerinde geçici lokalize hipokinezi veya akinezi saptanabilir veya iskemi geçtiğinde duvar hareketi normalleşir. Ayrıca, aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli veya hipertrofik kardiyomiyopati gibi ayırıcı tanıları konulabilir.¹⁰⁵ Bu nedenle, acil ünitelerinde ekokardiyografi rutin olarak kullanılabilir.

Stres ekokardiyografisi iskemiye ilişkin objektif kanıt elde etmek amacıyla stabilize hastalarda yararlı olabilir ve diğer efor yöntemleri ile aynı endikasyonları taşır.¹⁰⁶ Benzer şekilde, stres sintigrafisi^{107,108} veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)¹⁰⁹ varsa kullanılabilir. MRG miyokard canlılığını değerlendirmek için yararlıdır. Dinlenme durumunda çekilen miyokard sintigrafisinin EKG değişikliği veya sürmekte olan MI lehine kanıt bulunmadan göğüs ağrısı görülen hastalarda başlangıçtaki durum değerlendirilmesi için yararlı olduğu gösterilmiştir.¹¹⁰

4.2.5 Koroner anatominin görüntülenmesi

Görüntüleme yöntemleri KAH varlığı ve şiddeti hakkında özgün bilgi sağlayabilir. Altın standart hâlâ geleneksel girişimsel koroner anjiyografidir.

Çok damar hastalığı ve bunun yanı sıra sol ana damar darlığı bulunan hastalar ciddi kardiyak olay açısından en yüksek risk altındadırlar.¹¹¹ Revaskülarizasyon düşünülürse semptomlardan sorumlu lezyonun ve yanı sıra diğer lezyonun özellikleri ve yerleşiminin anjiyografik olarak değerlendirilmesi zorunludur. Karmaşık, uzun, ağır derecede kalsifiye lezyonlar, damarın açığı yapması ve aşırı derecede kıvrımlı oluşu risk göstergesidir. En yüksek risk, koroner damar içi trombus oluşumunu gösteren dolum kusurlarının ortaya çıkışı ile ilişkilidir.

Güncel gelişme durumunda, kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) NSTE-AKS'de koroner görüntüleme yöntemi olarak önerilemez; çünkü tanınal doğruluğu suboptimaldir. Hızlı teknik gelişmeler yakın gelecekte tanınal doğruluğun iyileştirilmesiyle sonuçlanabilir ve BT'nin karar alma sürecinde kullanılmasının yeniden dikkate alınmasına yol açabilir.¹¹² Ayrıca, PKG olasılığı yüksek olduğu için, BT ilk tanınal seçenek olarak kullanılırsa zaman kaybı olur ve hasta gereksiz radyasyon ve kontrast madde kullanımına maruz kalır.

MRG, koroner arterlerde görüntüleme aracı olarak yerleşik bir yöntem değildir. Yalnızca hastaneye yatış süreci içinde miyokard hasarının niceliğini belirlemek veya miyokarditi dışla-

mak için yararlıdır.¹⁰⁹ Ancak, BT ve MRG pulmoner emboli veya aort diseksiyonu gibi ayırıcı tanıların değerlendirilmesinde gerekli olabilir.

4.3 Ayırıcı tanıları

NSTE-AKS'yi taklit edebilen kardiyak ve kardiyak olmayan birkaç durum vardır (Tablo 4).

Hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı (örn. aort darlığı, aort regürjitasyonu) gibi altta yatan kronik kalp hastalıkları, NSTE-AKS'nin tipik semptomları, kardiyak biyobelirteç artışı ve EKG değişiklikleri ile ilişkili olabilir.¹¹³ Bu hastalıkların bulunduğu bazı hastalarda KAH da olabileceğinden, tanı süreci güç olabilir.

Farklı etiyolojileri bulunan miyokardit, perikardit veya miyoperikardit, tipik NSTE-AKS anginasına benzeyen göğüs ağrısı ile ortaya çıkabilir ve buna kardiyak biyobelirteç düzeylerindeki artış, EKG değişiklikleri ve duvar hareketi anormallikleri eşlik edebilir. Bu hastalık durumları öncesinde veya ona eşlik ederek üst solunum yolu semptomları gösteren grip benzeri ateşli bir durum görülebilir. Ancak, enfeksiyonlar, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları da sıklıkla NSTE-AKS'den önce ortaya çıkabilir veya ona eşlik edebilir.¹¹⁴ Kesin miyokardit veya miyoperikardit tanısı sıklıkla yalnızca hastanede yatış sırasında kesinlik kazanabilir.

Kardiyak olmayan, yaşamı tehdit edici patolojiler NSTE-AKS'yi taklit edebilir ve tanıları mutlaka konulmalıdır. Bunlar arasında, birlikte nefes darlığı, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve NSTE-AKS'ye benzer kardiyak biyobelirteç düzeyi artışları görülen pulmoner emboli yer almaktadır.¹¹⁵ Akciğer grafisi, BT veya MRG ile pulmoner arter anjiyografisi, pulmoner perfüzyon sintigrafisi ve D-dimer kan düzeyleri, önerilen tanınal testlerdir. Aort diseksiyonu önemli bir ayırıcı tanı patolojisi olarak dikkate alınmalıdır. Diseksiyon koroner arterleri içerdiği zaman NSTE-AKS aort diseksiyonunun bir komplikasyonu olabilir. Tanısı konulmamış aort diseksiyonu bulunan bir hastada, güncel NSTE-AKS tanıları hastanın patolojisini alevlendirilebilir ve kötü sonuçlara neden olabilir. İnmeye, EKG değişiklikleri, duvar hareketi anormallikleri ve kardiyak biyobelirteç düzeylerindeki artış eşlik edebilir.¹¹⁶ Tersine, ender olgularda miyokard iskemisinin tek bulgusu baş ağrısı ve baş dönmesi gibi atipik semptomlar olabilir.

Tablo 4 ST yükselmesi bulunmayan akut koroner sendromları taklit edebilen kardiyak ve kardiyak olmayan durumlar

| Kardiyak | Pulmoner | Hematolojik | Damarlarla ilgili | Gastrointestinal | Ortopedik |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|
| Miyokardit | Pulmoner emboli | Orak hücreli anemi | Aort diseksiyonu | Özofagus spazmı | Servikal diskopati |
| Perikardit | Pulmoner infarktüs | | Aort anevrizması | Özofajit | Kaburga kırığı |
| Miyoperikardit | Pnömoni Plörit | | Aort koarktasyonu | Peptik ülser | Kas hasarı/ enfamasyon |
| Kardiyomiyopati | Pnömotoraks | | Serebrovasküler hastalık | Pankreatit | Kostokondrit |
| Kapak hastalıkları | | | | Kolesistit | |
| Apikal balonlaşma (Tako-Tsubo sendromu) | | | | | |

4.4 Risk skorları

Birkaç risk katmanlandırma skoru geliştirilmiş ve büyük hasta popülasyonlarında geçerlilikleri kanıtlanmıştır. Klinik uygulamada yalnızca basit risk skorları yararlıdır.

GRACE risk skorları^{8,117,118} tüm AKS yelpazesindeki hastaları içeren büyük ölçekli, uluslararası bir kayıt sistemindeki seçilmiş olmayan hasta popülasyonu temel alınarak geliştirilmiştir. Hastanede ölüm¹¹⁸ ve taburculuk sonrası 6 aydaki ölümler⁸ için bağımsız prediktif gücü bulunan risk faktörleri türetilmiştir. Yaş, kalp atım hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, hasta kabul zamanında Killip sınıfı, ST çökme varlığı ve kardiyak biyobelirteçler gibi değerlendirilmesi kolay klinik/EKG/laboratuvar değişkenlerinin yanı sıra kardiyak arrest de bu hesaplama dahil edilmiştir. Modellerin geçerliliği, GRACE ve GUSTO-2B çalışmalarında ve bunun yanı sıra dışsal olarak bir Mayo Klinik popülasyonunda, Kanada AKS kayıt sisteminde ve Portekiz kayıt sisteminde kanıtlanmıştır. GRACE modellerinin çok iyi ayırt edici gücü vardır. Ancak, karmaşık olmaları nedeniyle, yatak başında risk hesaplanması için özel araçlar gerektirir (grafikler, tablolar veya bilgisayar programları). Basitleştirilmiş bir nomogramın bilgisayar veya PDA yazılımı <http://www.outcomes.org/grace> web sitesinden ücretsiz olarak sağlanabilir. GRACE risk skoruna göre, 3 risk kategorisi geliştirilmiştir (Tablo 5). Doğrudan karşılaştırmalar temelinde,¹¹⁹ hasta kabul ve taburcu olma sırasında günlük rutin pratikte uygulamak üzere tercih edilen sınıflandırmalar olarak GRACE risk skoru önerilmektedir.

TIMI risk skoru¹²⁰ TIMI-11B çalışma popülasyonunda türetilmiş ve geçerliliği TIMI-11B ve ESSENCE hastalarında ve bunun yanı sıra dışsal olarak Mayo Klinik popülasyonu, TIMI-3 ve Portekiz kayıt sistemlerinde de kanıtlanmıştır. TIMI risk skoru değişik risk gruplarındaki tedavi etkinliğinin analizi sırasında uygulanmıştır. Prediktif olmak bakımından daha az doğrudur; fakat basitliği sayesinde yararlı bulunmuş ve yaygın kabul görmüştür. FRISC skoru benzer değişkenlere dayanmaktadır ve FRISC-2 çalışmasının bir yıllık sonlanımından türetilmiştir.¹²¹ Rastgele yöntemli bir çalışmada erken girişimsel tedavi stratejisinin uzun süreli yarar göstereceği hastaları belirlediği yinelenerek kanıtlanan tek risk skoru budur.¹²² PURSUIT risk skoru PURSUIT çalışma popülasyonu temelinde türetilmiş ve geçerliliği dışsal olarak Kanada AKS kayıt sistemleri, bir Mayo Klinik popülasyonu ve Portekiz kayıt sistemle-

rinde kanıtlanmıştır.¹²³ Kararsız angina ve NSTEMI hastalarında ayrı risk katmanlandırması yapılmasına olanak sağlamaktadır. Yüksek ayırt edici gücü olan karmaşık bir modeldir; fakat Kanada AKS kayıtlarındaki kalibrasyonu kötüdür.

Tanı ve risk katmanlandırmasına ilişkin öneriler

- NSTEMI-AKS tanısı ve kısa dönemli risk katmanlandırması klinik öykü, semptomlar, EKG, biyobelirteçler ve risk skoru bulgularının kombinasyonuna dayanmalıdır (I-B).
- Hastaların kişisel risk değerlendirmesi klinik durum değişikliğe güncellenmesi gereken dinamik bir süreçtir.
 - İlk tıbbi temastan sonraki 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve deneyimli bir hekim tarafından hemen okunmalıdır (I-C). Ek derivasyonlar (V₃R ve V₄R, V₇-V₉) kaydedilmelidir. Semptomlar yinelediğinde, 6. ve 24. saatte ve hastaneden taburcu olmadan önce EKG yinelenmelidir (I-C).
 - Troponin (cTnT veya cTnI) ölçümü için hemen kan alınmalıdır. Sonuçlar 60 dakika içinde elde edilmelidir (I-C). İlk test negatifse 6-12 saat sonra test yinelenmelidir (I-A).
 - İlk ve daha sonraki risk değerlendirilmeleri için kesinleşmiş risk skorları (GRACE gibi) uygulanmalıdır (I-B).
 - Ayırıcı tanı için ekokardiyografi önerilmektedir (I-C).
 - Ağrının yinelenmediği, EKG bulgularının normal olduğu ve troponin testlerinin negatif olduğu hastalarda indüklenbilir iskemiyi saptama açısından taburcu olmadan önce girişimsel olmayan bir stres testi önerilmektedir (I-A).
- Risk katmanlandırmasında aşağıdaki uzun dönemli ölüm veya MI tahmin etmenleri dikkate alınmalıdır (I-B).
 - Klinik göstergeler: Yaş, kalp atım hızı, kan basıncı, Killip sınıfı, diyabet, daha önce MI/KAH varlığı;
 - EKG belirteçleri: ST segment çökmesi;
 - Laboratuvar belirteçleri: Troponinler, GFH/Krkl, sistatin C, BNP/NT-proBNP, hsCRP;
 - Görüntüleme bulguları: Düşük EF, ana damar lezyonu, üç damar hastalığı;
 - Risk skoru bulgusu.

5. Tedavi

Bu bölümde tanımlanan tedavi seçenekleri çeşitli klinik çalışmalar veya meta-analizlerden elde edilen kanıtlara dayanmaktadır.

Dört sınıf akut tedavi ele alınmıştır: Anti-iskemik ilaçlar, antikoagülanlar, antitrombotik ilaçlar ve koroner revaskülarizasyon. Genellikle, tedavi yaklaşımı hastanın yalnızca tıbbi olarak mı tedavi edileceği, yoksa anjiyografi ve revaskülarizasyon için sevk mi edileceği temeline dayanmaktadır. Tedavi seçeneklerinin pek çoğu 20 yıldan daha fazla bir süre önce değerlendirilmiş ve yalnızca özgül hasta altgruplarında test edilmiştir. Önerilerde bu durumlar dikkate alınmıştır.

5.1 Anti-iskemik ilaçlar

Bu ilaçlar miyokard oksijen tüketimini azaltır (kalp atım hızını azaltır, kan basıncını düşürür veya SV kontraktilesini baskırlar) ve/veya damar genişlemesini sağlarlar.

Tablo 5 GRACE risk skoruna göre kayıt popülasyonlarındaki düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde, hastanede yatış zamanında ve 6 ay sonunda görülen mortalite^{8,117}

| Risk kategorileri (üçte birlik) | GRACE risk skoru | Hastanedeki ölümler (%) |
|---------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| Düşük | ≤108 | <1 |
| Orta | 109-140 | 1-3 |
| Yüksek | >140 | >3 |
| Risk kategorileri (üçte birlik) | GRACE risk skoru | Taburculuk sonrası 6. ayda ölüm (%) |
| Düşük | ≤88 | <3 |
| Orta | 89-118 | 3-8 |
| Yüksek | >118 | >8 |

Değerler için <http://www.outcomes.org/grace> adresine bakınız.

5.1.1 Beta blokerler

Kararsız anginada beta blokerlerin yararlı etkilerine ilişkin kanıtlar, sınırlı rastgele çalışma verilerine ve bunun yanı sıra fizyopatolojik yorumlara ve kararlı angina ve STEMI'de elde edilen verinin yansıtılmasına dayanmaktadır. Beta blokerler kan dolaşımındaki katekolaminlerin miyokard üzerindeki etkilerini yarışmalı olarak inhibe ederler. NSTE-AKS'de beta blokerlerin başlıca yararı beta-1 reseptörleri üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır ve bu etki miyokard oksijen tüketiminde azalma ile sonuçlanır.

Çift-kör ve rastgele yöntemli iki çalışmada, kararsız anginada beta blokerler plasebo ile karşılaştırılmıştır.^{124,125} Bir meta-analizde, beta bloker tedavisinin STEMI'ye ilerleme riskinde %13 azalma ile ilişkili olduğu izlenimi edinilmiştir.¹²⁶ Bu nispeten küçük ölçekli çalışmalarda, NSTE-AKS'de mortalite üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemesine karşın, seçilmemiş MI hastalarında beta blokerler ile yapılan büyük ölçekli çalışmalardan elde edilen bulgular yansıtılabilir.¹²⁷

Kontrendikasyon yokluğunda NSTE-AKS'de beta blokerler önerilmekte ve genellikle de iyi tolere edilmektedir. Çoğu olguda oral tedavi yeterlidir. İyi tedavi etkisi için hedef kan atım hızı 50 ile 60 vuru/dakika arasında olmalıdır. Atriyoventriküler iletimi önemli derecede bozulmuş veya astım veya akut SV işlev bozukluğu bulunan hastalar beta bloker almamalıdır.

5.1.2 Nitratlar

Kararsız anginada nitratların kullanılmasında büyük oranda fizyopatolojik değerlendirmeler ve klinik deneyim temel alınmaktadır. Nitratlar ve benzeri ilaç sınıflarının, örneğin sidnoniminlerin yararı periferik ve koroner arter üzerindeki etkilerine bağlıdır. Temel tedavi edici yarar, olasılıkla, miyokard önyük ve SV diyastol sonu hacminde azalmaya yol açan ve böylece miyokard oksijen tüketiminde azalma sağlayan venodilatör etkilerle ilişkilidir. Ayrıca, nitratlar normal koroner arterlerin yanı sıra aterosklerotik koroner arterleri de genişletmekte ve koroner kollateral akımı artırmaktadır.

Kararsız anginada nitratlar ile yapılan çalışmalar küçük ölçekli ve gözlemseldir.¹²⁸⁻¹³⁰ Bu ilaç sınıfının semptomları gidermede ya da temel kardiyak istenmeyen olayları azaltmadaki yararlarını doğrulamak için yapılmış, rastgele yöntemli, plasebo kontrollü hiçbir çalışma yoktur. Nitratları uygulamanın en iyi yolunun (intravenöz, ağız yoluyla, dilaltı veya topikal) hangisi olduğuna ve en uygun dozun ve tedavi süresinin ne olduğuna ilişkin çok az veri vardır.^{131,132}

Hastaneye yatması gereken NSTE-AKS hastalarında, kontrendikasyon yoksa intravenöz nitratların kullanılması düşünülebilir. Yan etkiler (kayda değer olanlar, baş ağrısı veya hipotansiyon) çıkmadığı sürece, semptomlar (angina ve/veya nefes darlığı) giderilene kadar doz artırılabilir. Sürekli nitrat tedavisinin bir sınırlılığı tolerans fenomenidir. Tolerans hem uygulanan doz hem de tedavi süresi ile ilişkilidir. Semptomlar kontrol edildiğinde, uygun nitratsız dönemler sağlamak kaydıyla, intravenöz nitratların yerine parenteral olmayan alternatifler verilebilir. Bir alternatif, nitrat benzeri sidnoniminler veya potasyum kanalı aktivatorlarının kullanılmasıdır. Nitrik oksit donör tedavisi (nitratlar ve sidnoniminler) fosfodiesteraz-5-inhibitörleri (sildenafil, vardenafil, tadalafil) alan hastalarda kontrendikedir; çünkü eşzamanlı uygulanma durumunda derin damar genişletici ve kan basıncını azaltıcı etki gösterme riskleri vardır.

5.1.3 Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri damar genişletici ilaçlardır. Ayrıca, bazısının atriyoventriküler ileti ve kalp atımı üzerinde önemli doğrudan etkisi vardır. Kimyasal olarak farklı üç kalsiyum kanal blokeri alt sınıfı vardır: dihidropiridinler (nifedipin gibi), benzotiazepinler (diltiazem gibi) ve fenilalkilaminler (verapamil gibi). Her alt sınıftaki ilaçlar damar genişlemesine neden olma, miyokard kasılmasını azaltma ve atriyoventriküler (A-V) iletiyi geciktirme derecesi bakımından değişkenlik gösterir. A-V blok dihidropiridin olmayan ilaçlar tarafından başlatılabilir. En belirgin periferik arter genişlemesini nifedipin ve amlodipin sağlar; öte yandan diltiazem en az damar genişletici özellik gösteren ilaçtır. Koroner damar genişletme açısından tüm alt sınıflar benzer etki göstermektedir.

NSTE-AKS'de kalsiyum kanal blokerlerinin sınırlı rastgele yöntemli çalışmalar, yalnızca küçük ölçekli çalışmalardır. Genellikle, bu çalışmalarda beta blokerlere denk semptom giderici etki varlığı gösterilmiştir.^{133,134} En büyük ölçekli, rastgele yöntemli çalışma olan HINT çalışmasında¹²⁵ nifedipin ve metoprolol 2 x 2 faktöryel düzende sınırlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesine karşın, nifedipin ile MI ve angina yinelemesi riski artışına doğru bir eğilim görülmüştür; öte yandan, metoprolol veya her iki ilacın kombinasyonu ile tedavi bu olaylardaki azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Taburculuk sonrası yararlı etki varlığı tartışmalıdır.^{135,136} Kalsiyum kanal blokerlerinin kararsız anginada ölüm ve ölümcül olmayan MI üzerindeki etkilerine ilişkin bir meta-analizde, bu ilaç sınıfının akut MI gelişmesini önlemede veya mortaliteyi azaltmada etkili olmadığını düşündürecek bulgular elde edilmiştir.¹³⁷ Özellikle, gözlemsel çalışmalardan elde edilen toplu verilerin analizi kısa etkili nifedipinin KAH hastalarında mortalite üzerinde doza bağımlı olumsuz bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür.¹³⁸⁻¹³⁹ Diğer yandan, bir çalışmada NSTEMI'de diltiazemin koruyucu rolüne ilişkin kanıt sağlanmıştır.¹⁴⁰

Kalsiyum kanal blokerleri, özellikle dihidropiridinler vazospastik anginada seçkin ilaçtır.

5.1.4 Yeni ilaçlar

Son yıllarda, farklı etki şekilleri olan yeni antianginal ilaçlar araştırılmaktadır. İvabradin sinüs düğümünde birincil uyarı verici akımı selektif olarak inhibe etmektedir ve beta blokerlerin kontrendike olduğu kişilerde kullanılabilir.¹⁴¹ Trimetazidin hemodinamik değişiklikler olmadan metabolik etki gösterir.¹⁴² Ranolazin geç sodyum akımını inhibe ederek antianginal etki gösterir.¹⁴³ Ranolazin MERLIN-TIMI 36 çalışmasında majör kardiyovasküler olayları azaltmada etkili bulunmamıştır.⁹² Nikorandilin nitrat benzeri özellikleri vardır. Nikorandilin IONA çalışmasında¹⁴⁴ kronik kararlı angina hastalarında birincil bileşik son nokta (koroner ölüm, ölümcül olmayan MI veya kardiyak ağrı nedeniyle plansız hastaneye yatış) ortaya çıkış oranını anlamlı derecede azaltmış, fakat NSTE-AKS koşullarında hiç sınırlanmamıştır.

Anti-iskemik ilaçlara ilişkin öneriler

- **Kontrendikasyon yokluğunda, özellikle taşikardi ve hipertansiyon bulunan hastalarda beta blokerler önerilmektedir (I-B).**
- **Angina ataklarının akut tedavisinde semptom gidermede intravenöz veya oral nitratlar etkilidir (I-C).**
- **Kalsiyum kanal blokerleri zaten nitrat ve beta bloker almakta olan hastalarda semptomları gidermektedir; beta**

blokaına kontrendikasyonu bulunan hastalarda ve vazopastik angina alt grubunda yararlıdır (I-B).

- Nifedipin ve diğer dihidropiridinler beta bloker ile kombine edilmedikçe kullanılmamalıdır (III-B).

5.2 Antikoagülanlar

Antikoagülanlar NSTE-AKS tedavisinde trombin oluşumunu ve/veya aktivitesini engelleyerek trombüle ilişkili olayları önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Antikoagülanların trombosit inhibisyonuna ek etkinliği olduğuna ilişkin açık kanıtlar vardır ve ikisinin kombinasyonu her iki tedavinin tek başına kullanılmasına göre daha etkindir.^{145,146} Tüm antikoagülanlar ile kanama riskinde artış söz konusudur. Kanama için risk faktörleri iyi tanımlanmıştır (bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları). Pıhtılaşma zincirinin farklı düzeylerinde etki gösteren birkaç antikoagülan NSTE-AKS'de araştırılmıştır:

- Parçalanmamış heparin (UFH: unfractionated heparin), intravenöz infüzyon şeklinde;
- Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), ciltaltı enjeksiyon şeklinde;
- Fondaparinux ciltaltı enjeksiyon şeklinde;
- Doğrudan trombin inhibitörleri (DTI'lar), intravenöz infüzyon şeklinde;
- K vitamini antagonistleri (VKA'lar), oral ilaç şeklinde.

5.2.1 Parçalanmamış heparin

Farmakoloji

Parçalanmamış heparin (UFH: unfractionated heparin), molekül ağırlığı 2000-30 000 (çoğunlukla 15-18 000) Da arasında değişen bir polisakkarid molekülleri karışımıdır. Standart bir UFH preparatının içinde bulunan moleküllerin üçte biri pentasakkarid dizilimi içerir ve bu moleküller antitrombine bağlanarak antitrombinin faktör-Xa'yı inhibe etme temposunu hızlandırır. Faktör-IIa inhibisyonu için heparinin trombin ve antitrombine bağlanarak bunlarla faktör-IIa arasında köprü oluşturması gerekir. Bu ancak pentasakkarid diziliminin en az 18 sakkarid birimi içermesi ile mümkündür, çünkü faktör-IIa ile köprü oluşturmak için gereken uzunluk bu kadardır. UFH ciltaltı yoluyla iyi emilmez; bu nedenle intravenöz infüzyon tercih edilen uygulama yoludur. Terapötik pencere dardır; aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) sık kontrolü gereklidir ve en uygun hedef değer, normalin üst sınırının 1.5-2.5 katına karşılık gelen 50-75 saniyedir. Daha yüksek aPTT değerlerinde daha ileri antitrombotik yarar sağlanmadan kanama komplikasyonu riski artmaktadır. Elli saniyenin altındaki aPTT değerinde antitrombotik etki sınırlıdır ve iskemik olayların sayısı azalmamıştır. UFH dozunun vücut ağırlığına uyarlanması önerilmektedir ve başlangıçta 60-70 IU/kg' dan en fazla 5000 IU bolus olarak verilmeli ve bunu 12-15 IU/kg/saatlik en fazla 1000 IU/saat dozda infüzyon izlemelidir. Hedef aPTT değerlerini sağlama olasılığı en yüksek tedavi rejimi olarak güncel öneri budur.^{145,146}

NSTE-AKS hastalarında, özellikle hastaların klinik durumunun ilk 24 saatte iyileştiği ve hastaların sıklıkla mobilize olduğu ve hatta ambulatuar hale geldiği durumda iyi kontrol edilen antikoagülan tedavi uygulanması güçtür. UFH'nın antikoagülan etkisi ilaç kesildikten sonraki birkaç saat içinde kaybolur. Tedavi sonlandırıldıktan sonraki ilk 24 saat içinde pıhtılaş-

ma sürecinin yeniden aktive olma riski vardır ve böylece eşzamanlı asetilsalisilik asit (aspirin) tedavisine karşın geçici bir yinelenme artışı riski söz konusudur.¹⁴⁷

Tedavi etkileri

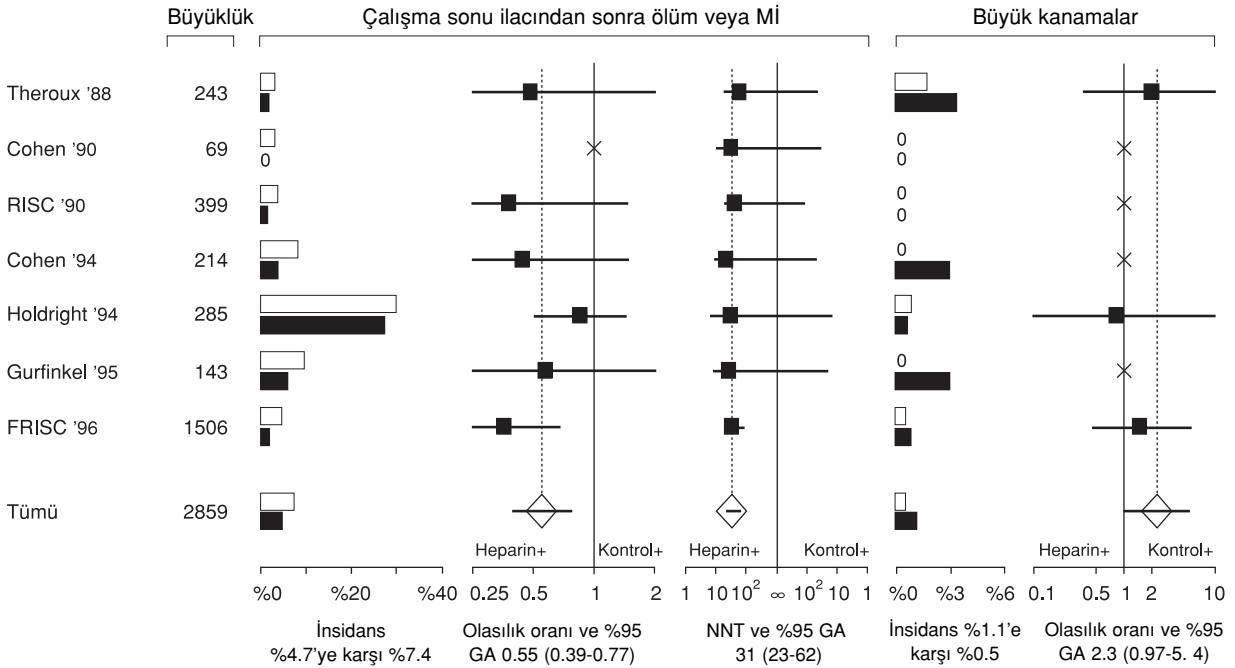
Plasebo veya tedavi edilmemiş kontrollere karşı kısa etkili UFH'nın karşılaştırıldığı altı çalışmanın toplu analizinde, ölüm ve MI riskinde %33'lük anlamlı bir risk azalması gözlenmiştir (OO 0.67, %95 GA 0.45-0.99, P=0.045).¹⁴⁸ MI azalması neredeyse yararlı etkinin tamamını tek başına sağlamıştır. DMAH'nın plasebo ile karşılaştırıldığı FRISC çalışmasının verileri bu analize eklendiğinde risk azalması daha da artmaktadır (Şekil 3). NSTE-AKS'de UFH artı aspirinin tek başına aspirin ile karşılaştırıldığı çalışmalarda UFH-aspirin kombinasyonu lehine bir yarar eğilimi gözlenmiş, ama bunun kanama riskinin artması gibi bir maliyeti olmuştur. UFH kesildikten sonra olayların yinelenme göstermesi bu yararın niçin zaman içinde sürmediğini göstermektedir; ancak hasta UFH kesilmeden önce revaskülarize edilirse yarar uzun süreli olabilir¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ (Şekil 3).

5.2.2 Düşük molekül ağırlıklı heparin

Farmakoloji

DMAH, molekül ağırlığı 2000-10 000 Da arasındaki heparinden türetilen bileşik sınıflarını temsil eder. DMAH'ların UFH'ya göre farmakolojik avantajları vardır. Antitrombine pentasakkarid dizilim aracılığı ile bağlanırlar. Bu, anti-Xa aktivitesinin temelini oluşturur. Anti-IIa aktivitesi UFH'dan daha düşüktür ve molekülün molekül ağırlığına bağlıdır. Molekül ağırlığı arttıkça aktivite artış gösterir. DMAH'nın avantajları ciltaltı uygulamadan sonra neredeyse tamamen emilmesi, proteine daha az bağlanması, daha az trombosit aktivasyonu göstermesi ve böylece doz-etki ilişkisinin daha öngörülebilir olmasıdır.^{145,146} Ayrıca, trombosit faktör 4 (PF4) ile daha az etkileşim gösterdiği için DMAH, UFH'ya göre heparinin indüklediği trombositopeni açısından daha düşük risk taşımaktadır (bakınız Bölüm 6.2 Trombositopeni). DMAH'lar en azından kısmen, böbrek yoluyla atılırlar. KrKl <30 mL/dakika böbrek yetersizliği durumunda kontrendikedirler (ABD gibi bazı ülkelerde böbrek yetersizliği durumunda doz ayarlamasına gidilmesi önerilmektedir; bakınız Bölüm 7.4 Kronik böbrek hastalığı).

NSTE-AKS'de kullanılan DMAH'lar vücut ağırlığına göre uyarlanmaktadır ve venöz tromboembolide (VTE) kullanılan dozlar ile benzerdir; ancak derin ven trombozu (DVT) profilaksisinde daha düşük dozlar kullanılır. DMAH'lar tedavi sırasında yetersiz anti-Xa düzeyi riski ile karşılaşılmasından sakınmak için NSTE-AKS'de, sıklıkla, her 12 saatte bir deri altından uygulanmaktadır.^{149,151-155} Yüksek riskli hastalarda başlangıçta intravenöz bolus da savunulmaktadır.¹⁵¹ VTE çalışmalarından, anti-Xa aktivitesinin terapötik aralığının 0.6-1.0 IU/mL olduğu ve anti-Xa aktivitesi ve klinik sonuçları arasında açık bir ilişki saptanamadığı anlaşılmıştır. Ancak, kanama riski 1.0 IU/mL üzerindeki anti-Xa aktivitesi durumunda artmaktadır.^{145,146} TIMI-11A'da enoksaparin dozunun günde iki kez 1.5 mg/kg olduğu durumda büyük kanama görülen hastalarda anti-Xa aktivitesinin 1.8-2.0 IU/mL aralığında olduğu saptanmıştır. Aşırı kanama doz azaltılmasına neden olmuştur.¹⁵⁶ Klinik uygulamada kullanılan güncel dozlarda, anti-Xa aktivitesinin izlenmesine gerek yoktur; ancak, böbrek yetersizliği ve obezite bulunanlar gibi özel hasta topluluklarında izleme gerekli olabilir.



Şekil 3 Kontrole karşı (içi boş çubuk) parçalanmamış heparin/düşük molekül ağırlıklı heparinle (içi dolu çubuk) yapılan rastgele yöntemli çalışmalarda, çalışma ilacının tamamlanmasında ölüm, miyokard infarktüsü ve büyük kanamalar. NNT=bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı.

Hasta immobilize edilmeden tedavi uzatılabilir.^{153,157} Bu uzatma kararı erken koroner anjiyografi kararı verilene kadar tedavinin sürdürülmesine olanak sağlar.¹⁵³ Taburculuk sonrası da kullanıldığında iskemik olayların yinelenmesine karşı daha üstün koruma sağlamadığı ve uzayan tedavi ile daha fazla kanama görüldüğü için, DMAH'nın hastaneden taburcu olma sırasında bırakılması önerilmektedir.¹⁵⁷ DMAH ile kanama riski doza bağımlıdır ve ileri yaş, cinsiyetin kadın olması, vücut ağırlığının düşük olması, böbrek işlevi azalması ve girişimsel işlemlerin varlığında artmaktadır.¹⁴⁶

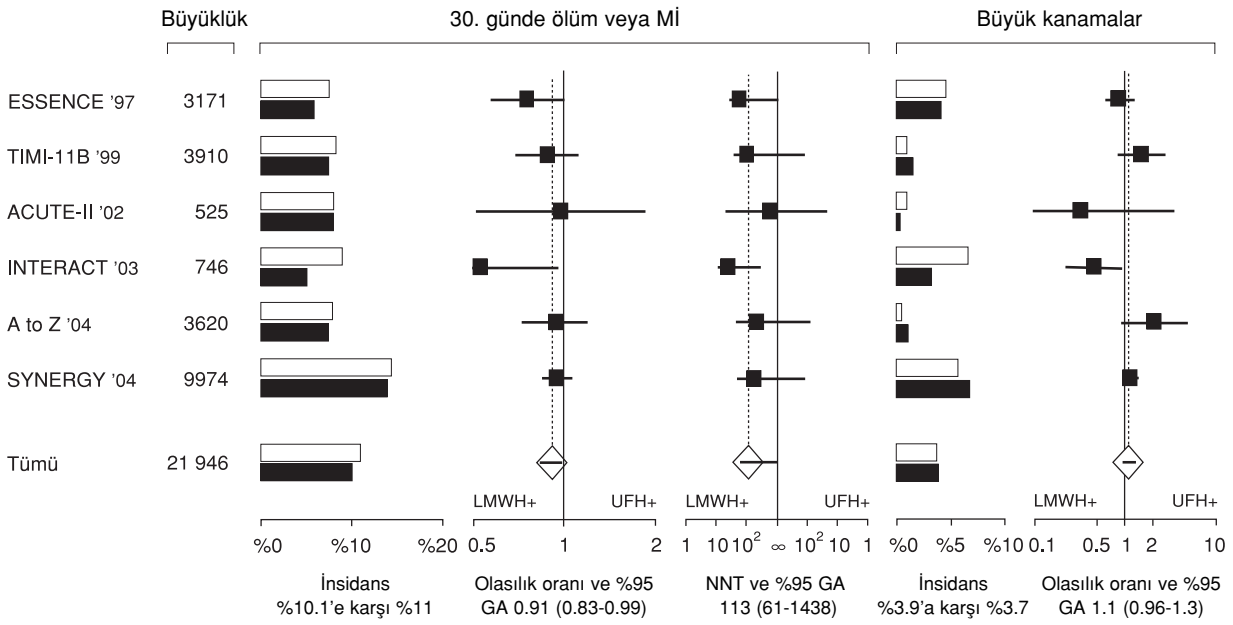
Tedavi etkileri

NSTE-AKS bulunan ve aspirin ile tedavi edilen hastalarda DMAH'nın etkinliği, plaseboya karşı dalteparinin günde iki kez 120 U/kg kullanıldığı FRISC çalışmasında¹⁵⁷ ve küçük ölçekli bir başka çalışmada¹⁵⁸ değerlendirilmiştir. Bulgular, kanama riskinde ılımlı bir artışa karşın ölüm ve MI riskinde oldukça fazla azalma olduğunu göstermiştir. Birkaç çalışmada UFH ile karşılaştırılan çeşitli DMAH'ların etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Dalteparin ve nadroparinin aspirin ile tedavi edilen hastalarda UFH kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.^{155,159} Dalteparinin troponin pozitif hastalarda troponin negatif olanlardan daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁰ Enoksaparin birkaç çalışmada UFH ile karşılaştırılmıştır. ESSENCE ve TIMI-11B çalışmalarında girişimsel bir strateji teşvik edilmediğinden, güncel uygulamaya göre her iki çalışmada da revaskülarizasyon oranları düşük gerçekleşmiştir.^{151,152}

Her iki çalışmanın toplu analizi, çalışma dönemi sonunda ölüm ve MI riskinde anlamlı azalmalar olduğunu, buna karşılık küçük (ama büyük değil) kanama komplikasyonlarında artış olduğunu göstermiştir. INTERACT ve ACUTE-2 çalışmalarında, aspirin ile tedavi edilen hastalarda enoksaparin artı eptifibatid veya tirofiban tedavisi, UFH artı eptifibatid veya tirofiban tedavisi ile karşılaştırılmıştır.¹⁶¹⁻¹⁶³ Bu iki çalışmanın gü-

cü enoksaparin rejiminin UFH rejiminden daha iyi etkinlik/güvenlik profili gösterdiğini kanıtlamaya yeterli değildi. A'dan Z'ye (A to Z) çalışmasında, enoksaparin artı tirofibanın UFH artı tirofiban rejiminden aşağı olmadığı kanıtlanmıştır.¹⁶¹ SYN-ERGY, yüksek girişimsel işlem oranı, PKG/revaskülarizasyon kullanımı, stent yerleştirme ve aspirin, klopidogrel ve yüksek düzeyde glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptör inhibitörleriyle antitrombotik tedavi içeren çağdaş bir yaklaşımda UFH'ya karşı enoksaparinin karşılaştırıldığı en büyük ölçekli çalışmadır. Çalışma, %76'sı rastgele gruplara ayrılmadan önce antikoagülan almış erken girişimsel değerlendirme/revaskülarizasyon geçirecek olan 10 027 yüksek riskli hastayı içermektedir. UFH'ya karşı enoksaparin ile 30 günde ölüm ve MI bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir (%14.5'e karşı %14.0; OO 0.96, %95 GA 0.86-1.06, P anlamlı değil).¹⁶⁴ Enoksaparin ile daha fazla kanama görülmüştür ve TIMI çalışmasında bu fark büyük kanamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa karşılık gelirken (%7.6'ya karşı %9.1, P=0.008), GUSTO çalışmasında ağır kanamalarda (%2.2'ye karşı %2.7, P=0.08) ve transfüzyonlarda (%16.0'a karşı %17.0, P=0.16) fazlalık anlamlı değildir.

Toplam 21 946 hastayı içeren bu altı çalışmanın meta-analizi 30 günde ölüm bakımından UFH ve enoksaparin arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (%3.0'a karşı %3.0; OO 1.00, %95 GA 0.85-1.17, P anlamlı değil).¹⁶⁵ Otuz günde ölüm veya MI kombine son noktasında UFH'ya karşı enoksaparin lehine anlamlı bir azalma görülmüştür (%11.0'a karşı %10.1; OO 0.91, %95 GA 0.83-0.99). *Post hoc* altgrup analizi UFH grubuna karşı rastgele gruplara ayrılmadan önce UFH tedavisi almamış olan enoksaparin ile tedavi edilen hastalarda 30 günde MI ve ölümden anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (%9.4'e karşı %8.0; OO 0.81, %95 GA 0.70-0.94). Rastgele gruplara ayrıldıktan 7 gün sonra genel popülasyonda kan transfüzyonu uygulanması (%7.5'e karşı %7.2; OO



Şekil 4 Rastgele yöntemle yapılan, parçalanmamış heparine (içi boş çubuklar) karşı enoksaparin (içi dolu çubuklar) çalışmalarında 30 günde ölüm, miyokard infarktüsu ve büyük kanama. NNT=bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı.

1.01, %95 GA 0.89-1.14) ve büyük kanama görülmesinde (%4.5'e karşı %4.7; OO 1.04, %95 GA 0.83-1.30) ve rastgele gruplara ayrılmadan önce hiç antikoagülan tedavi almamış olan hastalarda anlamlı fark gözlenmemiştir (Şekil 4).

Enoksaparin, yakın zamanda yapılan pek çok klinik çalışmada ve gözlemsel çalışmada aspirin ve tienopiridinler ile kombine olarak ve görünürde herhangi bir güvenlik endişesine, özellikle kanama komplikasyonlarına yol açmadan kullanılmıştır.^{164,167} Ancak, bu çalışmaların ana amacı özgül olarak bu farklı antitrombotik ilaçların kombine kullanımının yol açtığı kanama riskinin saptanması olmadığı için, güvenlik hakkında özgül verilerin çıkarılması zordur. Ancak, kayıt verilerinden bilindiği üzere, antitrombotik ilaçların kombinasyonu kanama riski artışının bir belirleyicisidir (bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları). Enoksaparin ve diğer DMAH'lar birkaç klinik çalışma ve gözlemsel çalışmada GP IIb/IIIa inhibitörleri ile kombine olarak da test edilmişler ve bunların çoğunda doz ayarlaması yapılmamıştır. Aşırı kanama komplikasyonu gözlenmemiştir; ancak, SYNERGY çalışmasında, heparin ile karşılaştırıldığında enoksaparin grubunda fazla kanama görülmesinde, rastgele gruplara ayrılmadan önce antikoagülanların yüksek oranda kullanılmış olması ve çalışma sırasında çaprazlama olarak bir antikoagülandan diğerine geçiş yapılması rol oynamış olabilir.^{161-165,169-171} INTERACT çalışmasında, aspirin ile tedavi edilen hastalarda eptifibatid ve enoksaparin, UFH artı eptifibatide göre daha iyi etkinlik göstermiştir; ancak, örneklem, kesin sonuca varılmasına olanak sağlamayacak kadar küçüktü.¹⁶³

Kayıt verileri NSTE-AKS bulunan, seçilmemiş bir hasta grubunda enoksaparin kullanımının UFH ile karşılaştırıldığında ölüm veya MI'de anlamlı risk azalmasına neden olduğunu göstermiştir.¹⁷²

5.2.3 Faktör-Xa inhibitörleri

Farmakoloji

Klinik kullanımda olan tek selektif faktör-Xa inhibitörü fondaparinuktur. Bu sentetik pentasakkarid, UFH'nın antitrombine

bağlanma diziliminden esinlenerek modellenmiştir. Faktör-Xa üzerinde selektif antitrombin aracılığı ile sağlanan inhibisyon etkisi gösterir ve bizzat trombin molekülünü inhibe etmeden doza bağımlı trombin inhibisyonu sağlar. Ciltaltı uygulamadan sonra %100 biyoyararlılığı vardır; yarılanma ömrü 17 saattir ve bu nedenle günde bir kez verilebilir. Başlıca böbrek yoluyla atılır. KrKl 30 mL/dakikadan azsa kontrendikedir. Trombositin salgıladığı heparin nötralizasyon proteinlerinin inaktive edici etkilerine duyarlıdır. Heparin-PF4 kompleksleri oluşumunu başlatmadığı için, fondaparinuks ile HIT ortaya çıkma olasılığı düşüktür. VTE'den korunma ve tedavi için yaygın kullanımdan sonra bile, bu ilaç ile HIT olgusu bildirilmemiştir. Bu nedenle, trombosit sayılarının izlenmesi gerekli değildir. AKS'de, 2.5 mg sabit doz önerilir. Doz ayarlaması veya anti-Xa aktivitesi izlenmesi zorunlu değildir. Fondaparinuksun aPTT, aktive pıhtılaşma zamanı (ACT), protrombin ve trombin zamanları gibi antikoagülan aktivitenin izlenmesi için kullanılan olağan değişkenler üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

Klinik çalışmalarda ortopedi ve genel cerrahide DVT'den korunmada, akut medikal hastalarda ve VTE tedavisinde UFH ve DMAH'dan daha avantajlı etkilerinin bulunduğu gözlenmiştir. İki küçük ölçekli faz II çalışmada fondaparinuks NSTE-AKS¹⁷³ ve PKG'de¹⁷⁴ enoksaparin veya UFH'nın yerine kullanımında da umut verici sonuçlar sağlamıştır.

Tedavi etkileri

Çift-kör, enoksaparin karşı fondaparinuks doz belirleme çalışmasında 1147 NSTE-AKS hastasında, 2.5 mg fondaparinuks dozunun, 4, 8 ve 12 mg'lık fondaparinuks dozlarına ve günde iki kez 1 mg/kg enoksaparin karşı en iyi etkinlik/güvenlik profilini sağladığı gösterilmiş ve daha sonraki faz III çalışmaları için bu doz seçilmiştir.¹⁷³ Fondaparinuks ayrıca PKG ortamında faz II çalışmada standart UFH dozuna karşı 2.5 ve 5 mg'lık dozlarla test edilmiş ve UFH ile benzer etkinlik ve güvenliğinin bulunduğu saptanmıştır.¹⁷⁴ Bu çalışmada, kateter trombüsu hem UFH hem de fondaparinuks gruplarında saptanmış, fakat

fondaparinux grubunda sıklık daha fazla olmuştur. Periprocedürel MI dahil, klinik olayların oranı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir; ancak, çalışma olay oranlarındaki anlamlı farkları saptamaya yeterli güçte değildir.¹⁷⁴

OASIS-5 çalışmasında,^{175,176} NSTE-AKS bulunan 20 078 hasta, günde bir kez 2.5 mg ciltaltı fondaparinux ve günde iki kez 1 mg ciltaltı enoksaparin tedavilerini en fazla 8 gün (ortalama 5.2 güne karşı 5.4 gün) almak üzere rastgele gruplara ayrılmıştır. Birincil etkinlik sonlanımı olan 9 gündeki ölüm, MI veya refrakter iskemik enoksaparin için %5.7 iken fondaparinux için %5.8 olmuştur (RO 1.01, %95 GA 0.90-1.13). GA üst sınırı, aşağı olmama için önceden belirtilen alt sınır olan 1.185'ten çok daha düşüktür ($P=0.007$). Aynı zaman noktasında, büyük kanamalar fondaparinux ile yarıya düşmüştür (%2.2'ye karşı enoksaparin ile %4.1; RO 0.52, %95 GA 0.44-0.61, $P<0.001$) ve ölüm, MI, refrakter iskemik veya büyük kanamada da fondaparinux lehinde bulunmuştur (%7.3'e karşı enoksaparin ile %9.0; RO 0.81, %95 GA 0.73-0.89, $P<0.001$). Büyük kanama, 30 günde (%2.9'a karşı %3.5; RO 0.83, %95 GA 0.71-0.97, $P=0.02$) ve 6 ayda (%5.8'e karşı %6.5; RO 0.89, %95 GA 0.80-1.00, $P=0.05$) fondaparinux ile anlamlı derecede azalmış olan uzun dönemdeki mortalitenin bağımsız bir tahmin etmenidir. Ölüm, MI ve inmeden oluşan bileşik sonlanım fondaparinux ile 6 ayda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (%11.3'e karşı %12.5; RO 0.89, %95 GA 0.82-0.97, $P=0.007$). Özetle, 30 günde 1 ölüm veya ölüm/MI önlenmesi için 167 ve 1 büyük kanamanın önlenmesi için 53 hastanın tedavi edilmesi gerekli bulunmuştur. PKG planlanan popülasyonda, 9 günde fondaparinux grubunda enoksaparin grubuna göre büyük kanamaların (damar yolu giriş yerlerindeki komplikasyonlar dahil) oranı anlamlı derecede daha düşüktür (sırasıyla, %2.3'e karşı %5.1; RO 0.45, %95 GA 0.34-0.59, $P<0.001$).¹⁷⁶ Her iki grupta da PKG sırasında kateter trombüsü oluşumu gözlenmiş, ancak fondaparinux ile bu oran enoksaparine göre anlamlı derecede daha fazla olmuştur (bakınız Bölüm 5.2.6 Perkütan koroner girişim işlemleri sırasında antikoagülanlar). OASIS-5'e dayanarak, antikoagü-

lan tedavi olarak fondaparinux seçilmiş ise 5 güne ya da hastaneden taburcu olunmasına kadar sürdürülmesi önerilmektedir ve bu ilaç PKG işlemleri sırasında tek pıhtılaşma önleyici olarak kullanılmaz (bakınız Bölüm 5.2.6 Perkütan koroner girişim işlemleri sırasında antikoagülanlar).

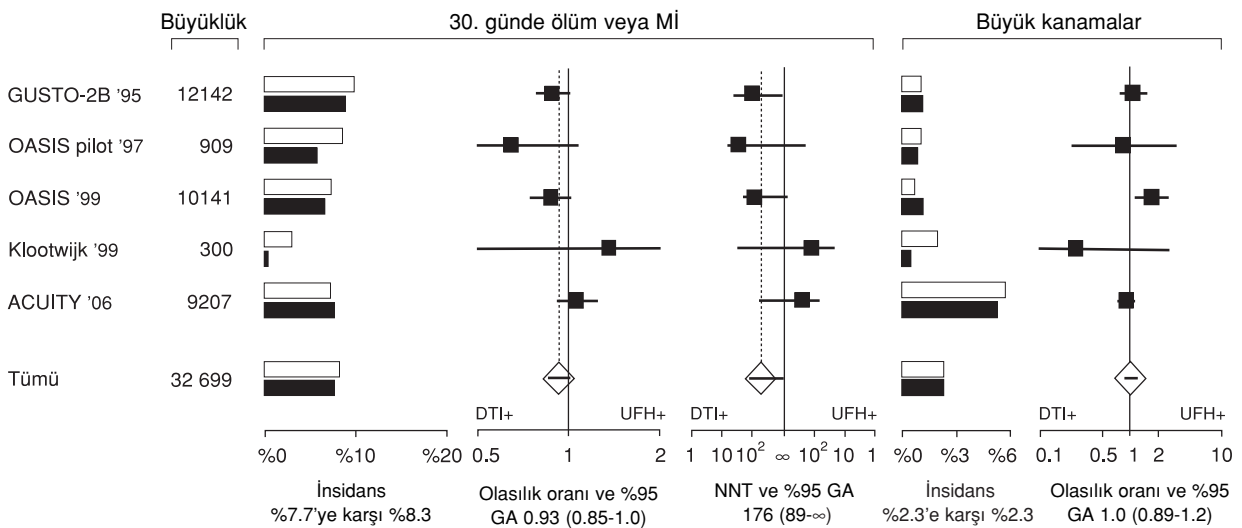
5.2.4 Doğrudan trombin inhibitörleri

Farmakoloji

DTI'lar doğrudan trombine bağlanır (faktör-IIa) ve böylece fibrinojenin trombin tarafından indüklene fibrine dönüşümünü inhibe eder. Fibrine bağlı trombinin olduğu kadar sıvı faz trombinini de inaktive ederler. plazma proteinlerine bağlanmadıkları için, antikoagülan etkileri daha iyi tahmin edilebilir. Heparinin tersine, DTI'lar PF4 ile etkileşimde bulunmazlar. Bu tedavi ilkesi için model bileşik, sülükten (*Hirudo medicinalis*) elde edilen hirudin özütüdür. Güncel olarak, birkaç DTI (hirudin, argatroban, bivalirudin) piyasada bulunmaktadır. Hirudin ve türevleri böbrek yoluyla atılmaktadır. Hirudin ve bivalirudin aPTT ve ACT'yi uzatır. Pıhtılaşma testleri plazma konsantrasyonları ile bağıntılıdır. Bu nedenle, bu iki test bu bileşiklerin antikoagülan aktivitesinin izlenmesi için kullanılabilir.

Tedavi etkileri

Hirudin ile intravenöz doğrudan trombin inhibisyonu, birkaç büyük ölçekli, rastgele yöntemli çalışmada aPTT izlenmesi eşliğindeki UFH infüzyonu ile karşılaştırılmıştır. Tüm bu çalışmalarını içeren bir meta-analizde, UFH infüzyonuna karşı hirudin ile olay oranı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur^{149,177,178} (Şekil 5). Ancak, bu farklar uzun dönemli izlemde korunamamıştır. Ayrıca, NSTE-AKS birincil tedavisinde hirudin kullanımı daha yüksek kanama oranı ile ilişkili bulunmuştur (%1.7'ye karşı %1.3; OO 1.28, %95 GA 1.06-1.55)¹⁷⁷ ve bu nedenle bu endikasyonda kullanılması onaylanmamıştır. PKG koşullarında UFH ile karşılaştırılan bivalirudin, bir çalışmada, 7 günde majör istenmeyen kardiyak olayların (ölüm, MI veya yinelenen revaskülarizasyon) oranını (%6.2'ye karşı %7.9; OO 0.78, %95 GA 0.62-0.99, $P=0.039$) ve kanama oranları-



Şekil 5 Rastgele yöntemle yapılan parçalanmamış heparin/düşük molekül ağırlıklı heparine (içi boş çubuklar) karşı doğrudan trombin inhibitörlerinin (içi dolu çubuklar) karşılaştırıldığı çalışmalarda 30 günde ölüm, miyokard infarktüsü ve büyük kanama. NNT=bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı. (ACUITY için, temel tedavi olarak hem parçalanmamış heparin/düşük molekül ağırlıklı heparin kolunda hem de bivalirudin grubunda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri kullanılmıştır. Ayrıca, bileşik iskemik son nokta planlanmamış revaskülarizasyonu içerir).

nı (%3.5'e karşı %9.3; OO 0.34, %95 GA 0.26-0.45, $P<0.001$) anlamlı derecede azaltmıştır.¹⁷⁹ Daha kısa bir süre önce, bivalirudin artı geçici olarak kullanılan GP IIb/IIIa inhibitörlerinin PKG işlemlerinde iskemik olaylara karşı koruyucu olarak UFH artı GP IIb/IIIa inhibitörlerinden aşağı olmadıkları gösterilmiş, bunun yanı sıra büyük kanama oranları da anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (UFH artı GP IIb/IIIa inhibitörlerine karşı bivalirudin için %4.1'e karşı %2.4, $P<0.001$).^{180,181} Bivalirudin halen acil ve elektif PKG için alternatif antikoagülan olarak önerilmektedir.¹⁸² Hirudin, bivalirudin ve argatroban trombotik olaylar ile komplike olmuş HIT tedavisinde kullanılmıştır.¹⁸³⁻¹⁸⁵

ACUITY çalışması orta-yüksek NSTE-AKS riski bulunan ve girişimsel strateji planlanmış 13 819 hastada yapılmış, rastgele yöntemli, açık etiketli bir çalışmadır.^{186,187} Önceden belirtilen, 30. günde değerlendirilecek üç birincil son nokta vardır ve bunların bazıları çok sağlam bileşenler içermektedir: bileşik iskemi (herhangi bir nedene bağlı ölüm, MI veya iskemi için planlanmamış revaskülarizasyon gereği), büyük kanama (KABG ile ilişkili olmayan) ve net klinik sonuç (bileşik iskemi veya büyük kanama). Büyük kanama tanımı kafa içi veya göz içi kanamaları, damar yolunda girişim gerektiren kanamayı, çapı >5 cm hematomları, aşikâr kanama olmadan hemoglobin düzeyinde >4 g/dL düşüşü veya aşikâr kanama olduğunda hemoglobin düzeyinde >3 g/dL düşüşü, kanama için yeniden ameliyatı veya transfüzyonu içermektedir. Çapı >5 cm hematoma gibi, tanımın bazı unsurları, diğer büyük kanama tanımlarının hiçbirinde kullanılmamıştır ve kör yöntem uygulanmayan bir çalışmada yanlı değerlendirme olasılığı için açık kapı bırakılmış olabilir.

Hastalar körleştirme uygulanmayan üç gruptan birine rastgele yöntemle atanmışlardır: UFH veya DMAH ile birlikte GP IIb/IIIa inhibitörünün kombine uygulandığı standart kombinasyon tedavisi (kontrol grubu) (n=4603), GP IIb/IIIa inhibitörü ile bivalirudin (n=4604) veya tek başına bivalirudin (n=4612). Kontrol grubuna karşı iki test kolunun bileşik iskemi son noktası bakımından göreceli etkinliklerini karşılaştırmak için, önceden belirtilmiş 1.25 sınırı ile oluşturulmuş bir aşağı olmama varsayımı kurgulanmıştır. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin bulunduğu iki kolda hastalar kateter laboratuvarı öncesinde veya PKG yapılacak ise anjiyografiden sonra GP IIb/IIIa inhibitörleri almak üzere rastgele gruplara ayrılmıştır. Hastaların %62.3'ünde PKG öncesi klopidogrel ile tedavi uygulandığı için, rastgele dağıtım buna göre katmanlandırılmıştır. Olguların %98.9'unda anjiyografi, %56.3'ünde PKG ve %11.1'inde KABG yapılmış ve %32.6'sında hiçbir revaskülarizasyon işlemi yapılmamıştır. Standart UFH/DMAH artı GP IIb/IIIa inhibitörleri ve bivalirudin ve GP IIb/IIIa inhibitörleri kombinasyonu arasında 30 gündeki bileşik iskemi son noktası (%7.3'e karşı %7.7; RO 1.07, %95 GA 0.92-1.23, $P=0.39$) ve büyük kanama (%5.7'ye karşı %5.3; RO 0.93, %95 GA 0.78-1.10, $P=0.38$) bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. Tek başına bivalirudin bileşik iskemi son noktası bakımından GP IIb/IIIa inhibitörleri ile kombine standart UFH/DMAH'dan aşağı olmadığı (tek başına bivalirudin ve UFH/DMAH artı GP IIb/IIIa inhibitörleri için %7.8'e karşı %7.3; RO 1.08, %95 GA 0.93-1.24, $P=0.32$) fakat büyük kanama oranının anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur (tek başına bivalirudin ve UFH/DMAH artı GP IIb/IIIa inhibitörleri için %3.0 ve %5.7; RO 0.53, %95 GA 0.43-0.65, $P<0.001$). Bu nedenle, 30 gün-

lük net klinik sonuç tek başına bivalirudin ile UFH/DMAH artı GP IIb/IIIa inhibitörlerine göre anlamlı derecede daha düşük olmuştur (%10.1'e karşı %11.7; RO 0.86, %95 GA 0.77-0.94, $P=0.015$). ACUITY çalışmasında hastaların yaklaşık %41'inde hiç troponin artışı olmadığı vurgulanmalıdır. Bu nedenle, UFH/DMAH veya bivalirudin GP IIb/IIIa inhibitörleri ile kombine edildiği iki grupta troponin negatif hastalarda iskemik yönde yararlı bir etki gözlenmeden kanama riski artmış olabilir. Bu durum bulguların tek başına bivalirudin grubu lehine çıkmasına neden olmuş olabilir. Bivalirudin monoterapi grubunun net klinik sonuca ilişkin tedavi etkileri önceden belirtilen tüm altgruplarda istikrarlı bulunmuştur. Bu altgruplar arasında biyobelirteçleri pozitif olan hastalar, PKG geçirenler, GP IIb/IIIa inhibitörleri ile hemen veya gecikmeli tedavi gruplarına atanmışlar ve erken anjiyografi yapılanlar ya da yapılmayanlar vardır. Ancak, PKG öncesi klopidogrel ile ön tedavi görmeyen hastalarda, UFH/DMAH artı GP IIb/IIIa inhibitörlerine göre tek başına bivalirudin grubunda bileşik iskemi son noktalarında bir fazlalık görülmüştür (%7.1'e karşı %9.1; RO 1.29, %95 GA 1.03-1.63) ve klopidogrel ile ön tedavi ve tek başına bivalirudin etkisi arasında sınırdan anlamlı bir etkileşim ($P=0.054$) saptanmıştır. Klopidogrel ile ön tedavi görmeyen hastalarda etkinlik yokluğu PKG için güçlü bir antitrombotik tedavinin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, troponin pozitif NSTE-AKS hastalarında aspirin artı klopidogrel ek olarak GP IIb/IIIa inhibitörlerinin yararlı olduğunu gösteren ISAR-REACT-2 çalışması ile tutarlıdır.¹⁸⁸ Geriye dönük olarak, bileşik iskemi bakımından aşağı olmama sınırları çok geniş olmuştur ve düzenleyici yetkililer tarafından önerilen yaklaşımı karşılamamış olma olasılığı vardır.¹⁸⁹⁻¹⁹⁷

UFH/DMAH artı GP IIb/IIIa inhibitörleri ile karşılaştırıldığında tek başına bivalirudin ile kanama riski azalması tüm altgruplarda anlamlı bulunmuştur; ancak KABG cerrahisi uygulanan bazı hastalar buna istisnadır. Tek başına bivalirudin ile kanamadaki azalma OASIS-5'te görülen, 30 günde ölüm veya iskemik olaylar riskindeki azalmaya dönüşmemiştir.

5.2.5 K vitamini antagonistleri

VKA'lar antikoagülan etkilerini K vitamini karaciğer metabolizmasına müdahale ederek göstermektedir; bu müdahale pıhtılaşma aktivitesi azalmış, kısmen karboksillenmiş ve dekarboksillenmiş proteinlerin üretilmesine yol açmaktadır. Tedavi edici etkileri tedaviden sonraki 3-5 günden önce gözlenmez. Bu nedenle, bu tedavi akut NSTE-AKS'de yararlı değildir. Aşırı kanama riski olmadan antikoagülan etkinliğin sürdürülmesi için MI ortamında normalleşmiş oran (INR) 2.0-3.0 düzeylerinin sağlanmasını amaçlayan laboratuvar koşullarında protrombin zamanı izlenmesi gereklidir.¹⁹⁸ Birkaç ilaç-besin ve ilaç-ilaç etkileşimine maruz kaldığı için bu antikoagülanın düzeyi sürekli izleme ile saptanmalıdır. VKA tedavisinin, özellikle aspirin ile kombine olduğunda, ölüm, yeniden MI ve inme uzun dönemde önleme konusunda tek başına aspirinden daha etkin olduğu gösterilmiştir;¹⁹⁹ ancak, büyük kanama riski de daha fazladır.²⁰⁰ VKA'lar artı aspirinin tek başına aspirine göre daha iyi etkinlik ve güvenlik profili göstermesi ancak tedaviye iyi uyum sağlarsa gerçekleşir.²⁰¹ NSTE-AKS'de aspirinin klopidogrel ile kombine kullanıldığı günümüzde, VKA'lar sıklıkla pıhtı önlemek için atriyal fibrilasyon veya mekanik kalp kapakçığı takılması sonrası gibi diğer endikasyonlarla varlığında kullanılır.

Örneğin, atriyal fibrilasyon nedeniyle antikoagülan tedavisi devam etmekte olan hastalarda PKG sonrası en uygun antitrombotik tedavinin ne olduğu henüz açık değildir. VKA tedavisi almakta olan hastalara aspirin ve klopidogrel uygulanması kanama riskini artırmakta; öte yandan, özellikle stent uygulanmışsa antitrombotik tedavinin kesilmesi trombotik olay riskini artırmaktadır. VKA'ların bırakılması ise tromboembolik olayları artırmaktadır. Bu hastalarda en uygun tedavinin hangisi olduğunu açıklığa kavuşturacak rastgele çalışmalardan elde edilmiş veriler yoktur ve bu tür çalışmaların yapılabilirliği de sorgulanabilir. Böylece, tedavi kararları kişi temelinde alınmalıdır ve kanama ve tromboembolik riskler gibi temel faktörlere ilişkin bilgileri içermelidir. Klinik uygulamadan elde edilen deneyimler temelinde, yaşlı hastalarda INR sıkı kontrol edilebilirse antitrombotik ve VKA kombinasyonunun kanama riskinde yalnızca ılımlı bir artışa yol açabileceği izlenimi edinilmektedir^{200,202} (VKA ve ikili antitrombotik tedavinin ilişkileri hakkında öneriler için bakınız Bölüm 5.3.4 Antitrombotik ilaçlara direnç/ilâç etkileşimleri). AKS bulunan, aktif VKA tedavisi alan hastalarda, akut faz sırasında önerilen antikoagülan tedavi (UFH, DMAH, fondaparinux veya bivalirudin) INR bilinmediği müddetçe kesilmeli ve INR <2.0 olmadan önce başlanmamalıdır. Kanama komplikasyonları için gerekli olmadıkça K vitamini takviyeleri ile antikoagülasyonun tersine çevrilmesi önerilmemektedir.

5.2.6 ST segment yükselmeleri olmayan akut koroner sendromda perkütan koroner girişim işlemleri sırasında antikoagülanlar

Başlangıçtan itibaren PKG için standart bakım hizmeti, aspirin ile trombosit inhibisyonu ve UFH ile sistemik antikoagülasyondur.¹⁸² Ampirik kanıtlar temelinde güncel öneri UFH'nın 100 IU/kg intravenöz bolus olarak verilmesi veya GP IIb/IIIa inhibitörleri veriliyorsa 50-60 IU/kg verilmesidir.¹⁸² UFH etkinliği ACT ile kontrol altında tutulur. Ancak, ACT ve klinik olayların oranı arasındaki ilişki ve ACT izlenmesinin gerçek yararı hâlâ tartışmalıdır.

Bivalirudin ve geçici GP IIb/IIIa inhibitör infüzyonu ile doğrudan trombin inhibisyonunun planlanmış PKG durumunda en az UFH/DMAH artı GP IIb/IIIa inhibitörleri kadar etkin olduğu ve bunlardan daha az kanama riski bulunduğu gösterilmiştir.¹⁸¹ Ayrıca, PKG işlemleri sırasında bivalirudin, ACUITY çalışmasında UFH/DMAH veya bivalirudin + GP IIb/IIIa inhibitörleri ile karşılaştırılmalı olarak test edilmiştir. Daha önce söz edildiği üzere, UFH/DMAH veya GP IIb/IIIa inhibitörleri bivalirudin tedavisi ile karşılaştırıldığında kanamada anlamlı bir risk azalması sağlamış, fakat klopidogrel ile ön tedavi görmeyen hastalarda iskemik olaylar anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.¹⁸⁷

NSTE-AKS dahil bugüne kadar UFH ve bivalirudin ile toplanan veri ve kanıtların çoğu, PKG koşullarına ait olduğundan, hasta, yaşamı tehdit edici durum veya refrakter iske mi ve/veya angina nedeniyle kateter laboratuvarına hemen gönderilmişse, her iki ilâç da birinci seçim olarak önerilebilir (bakınız Bölüm 8 Tedavi stratejileri).

DMAH PKG ortamında kullanılmıştır; fakat elde edilen verilerin çoğu enoksaparin kullanımına ilişkindir.^{164,203} Kısa süre öncesine kadar, klinik çalışmalar eksik olduğu için PKG için kateterizasyon laboratuvarına alınan enoksaparin ile tedavi edilen hastaların PKG için kateterizasyon laboratuvarına gönderilmesinden önce UFH eklenmesi önerilmekteydi.¹⁵² Daha yeni

veriler son ciltaltı enoksaparin dozunu izleyen 6-8 saat içinde PKG yapılmışsa ek UFH'ya gereksinim olmadığını göstermektedir. Altı-sekiz saat sonra, ek 0.3 mg/kg intravenöz enoksaparin bolus dozu önerilmektedir.²⁰⁴

Enoksaparin (1 mg/kg günde iki kez), SYNERGY çalışmasında, 4687 NSTE-AKS hastasında PKG ortamında antitrombotik ajan olarak kullanılan UFH ile karşılaştırılmıştır. PKG sırasında ve sonrasında kateter laboratuvarında hangi ilâç kullanılırsa kullanılsın (UFH veya enoksaparin) sonuç farklı olmamıştır. Ancak, UFH'ya göre enoksaparin ile aşırı kanama yönünde güçlü bir eğilim gözlenmiştir (KABG ile ilişkili olmayan TIMI büyük kanamaları) ve bu artışın olası nedeni rastgele gruplara ayrılma sonrasındaki antitrombotik tedaviye çapraz geçiştir.¹⁶⁴ Elektif PKG geçiren 3258 hastada kısa süre önce yapılan bir çalışma (STEEPLE), düşük doz enoksaparinin kanama açısından olumlu olabileceğini düşündürmüştür.²⁰⁵

Enoksaparin ve fondaparinux, OASIS-5 çalışmasında 6239 PKG hastasında kullanılmıştır.¹⁷⁶ Damar yolu girişi bölgedeki komplikasyon riski enoksaparin ile fondaparinuxa karşı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%8.1'e karşı %3.3; RO 0.41, %95 GA 0.33-0.51, $P<0.001$). Kateter trombüsü fondaparinux ile anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (enoksaparin ile fondaparinux için %0.4 ve %0.9; RO 2.25, %95 GA 1.64-7.84, $P=0.001$). OASIS-5'te protokole göre son enoksaparin dozunu izleyen 6 saatten daha sonra kateter laboratuvarına giden hastalar ek UFH doz almıştır. Fondaparinux grubunda ek UFH verilmemiştir. Bu durum enoksaparin grubunda kateter trombüsü oluşumuna karşı ek bir koruma sağlamış olabilir. Kateter trombüsü fazlalığının fondaparinuxa karşı enoksaparin ile görülen PKG ile ilişkili koroner komplikasyonlar üzerinde bir etkisi olmamış (%9.5'e karşı %8.6; RO 1.11, %95 GA 0.94-1.29, $P=0.21$) ve 9 günde klinik olaylar üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir. Ölüm, MI, inme ve büyük kanama bağlamında periprocedürel komplikasyonlar fondaparinux ile karşılaştırıldığında enoksaparin ile 9 günde (%16.16'ya karşı %20.6; RO 0.81, %95 GA 0.73-0.90, $P=0.001$) ve 30 günde (fondaparinuxa karşı enoksaparin ile %9.5'e karşı %11.7; RO 0.81, %95 GA 0.70-0.93, $P=0.004$) anlamlı derecede daha sık olmuştur.

Fondaparinux OASIS-5'e ek olarak ASPIRE ve OASIS-6'da da PKG koşullarında kullanılmıştır.^{166,174,176} OASIS-6 çalışmasında STEMI'de primer PKG koşullarında kateter trombüsü gözlenmiştir.¹⁶⁶ UFH'nın PKG öncesinde ve sırasında uygulanması ile kateter trombüsü oluşumu OASIS-5'te azaltılmış ve OASIS-6'da ortadan kaldırılmıştır. Fondaparinuxa UFH eklenmesi OASIS-5'te kanama riskini artırmamıştır; ancak bu ilişkinin güvenli olduğunu doğrulamak için daha büyük ölçekteki bir veri seti gereklidir.²⁰⁶ Yeni veriler elde edilene kadar, PKG zamanında fondaparinux işleminden önce uygulanmışsa fondaparinuxa ek olarak standart doz UFH (50-100 IU/kg bolus)¹⁸² gereklidir.

Antikoagülanlara ilişkin öneriler

- Antitrombotik tedaviye ek olarak tüm hastalar için antikoagülan tedavi önerilmektedir (I-A).
- Antikoagülan hem iskemik hem kanama olayları riskine göre seçilmelidir (I-B) (ayrıca bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları, Bölüm 7.4 Kronik böbrek hastalığı ve Bölüm 7.5 Anemi).

- UFH, DMAH, fondaparinux ve bivalirudin gibi birkaç antikoagülan piyasada bulunmaktadır. Seçim ilk stratejiye bağlıdır (bakınız Bölüm 8 Tedavi stratejileri: acil girişimsel strateji, erken girişimsel strateji veya konservatif strateji) (I-B).
- Acil girişimsel stratejide, UFH (I-C), enoksaparin (IIa-B) veya bivalirudine (I-B) hemen başlanmalıdır.
- Acil olmayan bir durumda, erken girişimsel veya konservatif bir strateji arasında karar verilmek üzere iken (bakınız Bölüm 8 Tedavi stratejileri):

- Fondaparinux en olumlu etkinlik/güvenlik profili temel alınarak önerilir (I-A) (bakınız Bölüm 5.2.3 Faktör-Xa inhibitörleri ve 6.1 Kanama komplikasyonları).
- Fondaparinuxtan daha az olumlu etkinlik/güvenlik profili bulunan enoksaparin yalnızca kanama riski düşüğe kullanılır (IIa-B).
- Fondaparinuxa göre DMAH (enoksaparin dışında) veya UFH etkinlik/güvenlik profili bilinmediğinden, bu antikoagülanlar fondaparinuxa tercih edilemezler (IIa-B).
- PKG işlemlerinde, başlangıçtaki antikoagülan tedavi işlem sırasında da sürdürülmelidir ve bu uygulama bu tedavinin UFH (I-C), enoksaparin (IIa-B) veya bivalirudin (I-B) olmasından bağımsızdır; öte yandan, fondaparinux kullanılmışsa standart doz (50-100 IU/kg bolus) ek UFH gereklidir (IIa-C).
- Antikoagülanlar girişimsel işlemden sonraki 24 saat içinde kesilebilir (IIa-C). Konservatif bir stratejide, hastaneden taburcu olana kadar fondaparinux, enoksaparin veya diğer DMAH kullanımı sürdürülebilir (I-B).

5.3 Antitrombotik ilaçlar

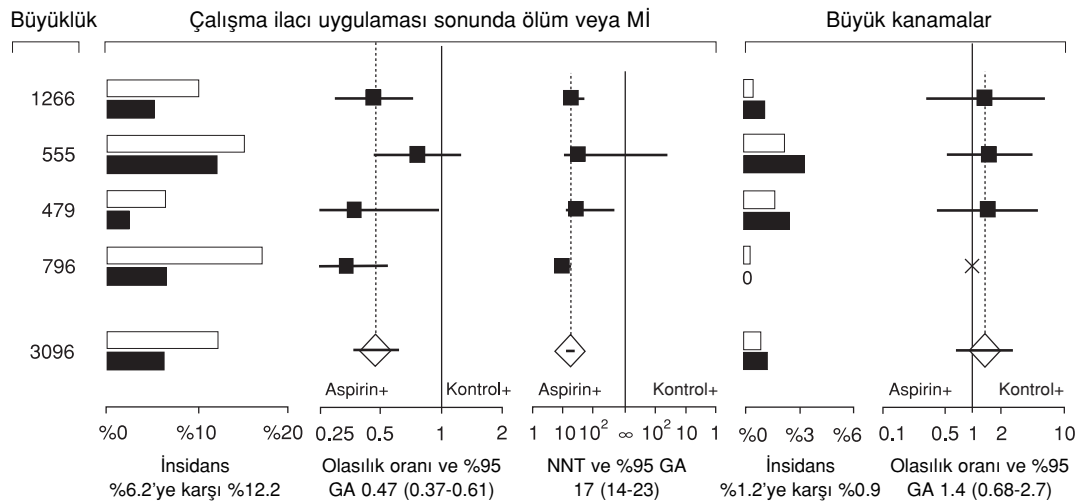
Trombosit aktivasyonu NSTE-AKS'de temel bir fizyopatolojik rol oynar. NSTE-AKS'nin ortaya çıkışından sonraki olayların zamansal seyri tanı konulduktan sonra antitrombotik tedavinin hemen başlamasını zorunlu kılar. Trombosit aktivasyonu yalnızca akut plak yırtılması olayı bağlamında görülmez; aynı zamanda arter duvarında ve sistemik dolaşım-

da enflamasyon artmış olan hastalardaki daha sonraki aterosklerotik olaylara da katkıda bulunabilir. Böylece, antitrombotik tedavi akut olay ve daha sonraki idame tedavisi için gereklidir. Üç ilişkili ve tamamlayıcı strateji etkin antitrombotik tedavi sağlar: siklooksijenaz (COX)-1 inhibisyonu (aspirin), adenosin difosfatın (ADP) aracılık ettiği trombosit kümeleşmesinin tienopiridinler (tiklopidin ve klopidogrel) ile inhibisyonu ve GP IIb/IIIa inhibisyonu (tirofiban, eptifibatid, absiksimab).

5.3.1 Asetilsalisik asit (aspirin)

Aspirin trombositlerdeki COX-1'i geri dönüşsüz olarak inhibe etmekte ve böylece tromboksan A₂ oluşumunu önlemektedir. Üç çalışmada, aspirinin kararsız anginada ölüm ve MI oranlarını azalttığı istikrarlı biçimde gösterilmiştir.^{147,207,208} Antitrombotik Çalışmacıların İşbirliği'nin (Antithrombotic Trialists Collaboration) meta-analizinde, damar olayları oranında %46 azalma olduğu görülmüştür.²⁰⁹ Bu meta-analizde, 75-150 mg aspirinin yüksek dozlar kadar etkin olduğu izlenimi edinilmiştir. Doz ve etkinlik arasında sağlam bir ilişki gözlenmemiştir. COX-1 inhibisyonu gerçekleşmeden önce gecikmeyi en aza indirmek için 160-325 mg enterik olmayan aspirinin başlangıç dozu olarak çiğnenerek alınması önerilmektedir.²⁰⁹ Dört çalışmayı içeren bir diğer meta-analizde, vasküler olaylardaki azalmanın %53 olduğu bulunmuştur (Şekil 6). İntravenöz aspirin alternatif bir uygulama yoludur; ancak geçerliliği çalışmalarda kanıtlanmamıştır.

Aspirinin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal intolerans ve aspirinle tedavi edilen hastaların %5-40'ında bildirilmiştir. Yüksek dozlarda gastrointestinal kanama oranlarının arttığı görülmektedir. CAPRIE çalışmasında, aspirinin bırakılmasına neden olan gastrointestinal kanama oranı %0.93 olmuştur.²¹⁰ Aspirine aşırı duyarlılık ("alerji") enderdir, fakat prevalansı klinik ortaya çıkış şekilleri ile ilişkilidir. Belli hastalarda duyarsızlaştırma seçeneği olabilir.²¹¹ En sık görülen, aspirinle alevlenen solunum yolu hastalığıdır. Aspirinin yol açtığı döküntü veya deri semptomları toplum genelinin %0.2-0.7'sinde görülür. Anafilaktik şok gibi daha ciddi reaksiyonlar aşırı derecede enderdir.^{212,213}



Şekil 6 Aspirin (içi dolu çubuklar) ile kontrolün (içi boş çubuklar) karşılaştırıldığı, rastgele yöntemli dört çalışmada, çalışma ilacı uygulamasının sonunda ölüm, miyokard infarktüsü ve büyük kanamalar. NNT=bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı.

CURE çalışmasında, aspirin klopidogrel ile kombine olarak 75-325 mg arasında değişen dozlarda verilmiştir.¹⁶⁷ Büyük kanama görülme sıklığı hem tek başına aspirin ile hem de klopidogrel ile kombine aspirin ile tedavi edilen hastalarda aspirin dozunun bir fonksiyonu olarak artmıştır. Kanama riski 100 mg'a kadar olan aspirin ile çok düşüktür ve daha yüksek dozlardaki aspirin ile etkinliğin arttığına ilişkin kanıt yoktur.²¹⁴

5.3.2 Tienopiridinler

Hem tiklopidin hem de klopidogrel ADP reseptör antagonistlerdir ve P2Y₁₂ ADP reseptörünün özgül inhibisyonu ile trombositin ADP tarafından başlatılan aktivasyonunu engellemektedirler. Tiklopidin NSTE-AKS koşullarında yalnızca bir çalışmada araştırılmış ve 6 ay sonunda ölüm ve MI oranında %46 azalma olduğu gösterilmiştir.²¹⁵ Ancak, özellikle gastrointestinal, ciddi yan etkileri ve nötropeni veya trombositopeni riski ve yavaş etki başlangıcı nedeniyle tiklopidin kullanımı azalmıştır. Sonuç olarak, zaman içinde klopidogrel tiklopidinin yerini almıştır.

CURE çalışmasında, aspirine (75-325 mg) ek olarak 9-12 ay süreyle verilen klopidogrel tek başına aspirin ile karşılaştırmalı olarak 12 562 NSTE-AKS hastasında uygulanmıştır. Hastalar konvansiyonel tedaviye ek olarak, plasebo veya 300 mg klopidogrel yükleme dozu ve bunu izleyerek günde 75 mg klopidogrel almışlardır. Tedavi kolunda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI veya inmede anlamlı bir risk azalması gözlenmiştir (%11.4'e karşı %9.3; RO 0.80, %95 GA 0.72-0.90, $P<0.001$). Risk düşüşü MI için anlamlıdır; ölüm ve inmede ise azalma eğilimi gözlenmiştir. Tüm risk gruplarında (düşük, orta, yüksek) ve tüm hasta altgruplarında (yaşlılar, ST çökmesi olanlar, kardiyak belirteçleri artanlar veya artmayanlar, diyabetik hastalar) risk azalması görülmüştür. On iki aylık çalışma dönemi boyunca süren yarar erken dönemde ortaya çıkmıştır; 24 saatte kardiyovasküler ölüm, MI, inme veya ağır iskemide anlamlı %34 azalma görülmüştür (%2.1'e karşı %1.4; OO 0.66, %95 GA 0.51-0.86, $P<0.01$).^{167,216}

Akut olmayan koşullarda, iki çok büyük ölçekli çalışmada aspirine karşı klopidogrel²¹⁰ ve plasebo artı aspirine karşı klopidogrel artı aspirin²¹⁷ sınanmıştır. CAPRI çalışmasında, günde bir kez 75 mg klopidogrel günde bir kez 325 mg aspirin ile 19 185 hastada karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda kısa süre önce geçirilmiş iskemik inme, kısa süre önce geçirilmiş MI veya semptomatik periferik arter hastalığı olarak ortaya çıkan kanıtlanmış aterosklerotik hastalık mevcuttu. Ortalama izlem süresi 23 aydır. Aspirine karşı klopidogrel ile %8.7 risk azalması gözlenmiştir (%95 GA 0.3-1.65, $P=0.043$). Büyük kanama oranında, özellikle intrakraniyal ve gastrointestinal kanama oranında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.²¹⁰

CHARISMA çalışmasına, %10.4'ü daha önce MI geçirmiş, kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı bulunan 12 153 hastayı da içeren 15 063 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada, klopidogrel düşük doz aspirine (75-160 mg/gün) eklenmiştir. Birincil son nokta (kardiyovasküler ölüm, MI veya inme) bakımından fark gözlenmemiştir.²¹⁷ Önceden belirtilen özgül hasta altgruplarında, bileşik son nokta ikili antitrombotik tedavi ile anlamlı olarak azalmıştır (%7.9'a karşı %6.9; RO 0.88, %95 GA 0.77-0.99, $P=0.046$). GUSTO'da, büyük kanama komplikasyonlarında anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir (%1.3'e karşı %1.7; RO 1.25, %95 GA 0.97-1.61, $P=0.09$). Klopidogrel, CHARISMA çalışmasında incelenen tüm hasta

yelpazesinde önerilememesine karşın, sonraki analizlerde kardiyovasküler hastalığı kanıtlanmış hastalarda yararın riskten fazla olabileceği öne sürülmüştür.

Aspirin, klopidogrel ve GP IIb/IIIa inhibitörlerinin NSTE-AKS varlığında kombinasyonuna ilişkin çok az veri vardır. CURE çalışmasında, GP IIb/IIIa inhibitörlerine olan gereksinim anti-iskemik etkinliğin yardımcı belirtici olarak kabul edilmiştir. Genelde, klopidogrel artı aspirinle birlikte GP IIb/IIIa inhibitörlerini alan hasta oranı %5.9 iken, plasebo grubunda %7.2'dir (RO 0.82, %95 GA 0.72-0.93, $P=0.003$). Bu üçlü uygulamanın güvenlik ve etkinliğine ilişkin hiçbir özgül veri bildirilmemiştir. Bu üçlü antitrombotik tedavinin, güvenliği olumsuz etkilemeden iskemik olayları önlemede daha üstün olduğu, PKG çalışmaları *post hoc* analizlerinde ve ISAR-REACT-2 çalışmasında^{188,218,219} gösterilmiştir (bakınız Bölüm 5.3.3 Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri).

Daha yeni P2Y₁₂ inhibitörlerinin reseptörlere afinitesi daha güçlü ve etki başlangıcı daha hızlıdır ve güncel olarak değerlendirme altındadırlar (örn. prasugrel, kangrelor, AZD6140).

Kanama riski

CURE çalışmasında, klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda büyük kanama oranında bir artış gözlenmiştir (%2.7'ye karşı %3.7; RO 1.38, %95 GA 1.13-1.67, $P=0.001$); fakat yaşamı tehdit edici ve ölümcül kanamalarda artış anlamlı değildir.¹⁶⁷ KABG geçiren hastalarda kanama oranları daha yüksek olmuş, ancak klopidogrel tedavisi kesildikten sonraki 5 gün içinde cerrahiye giden 912 hastada yalnızca sınırda anlamlılık düzeyine ulaşılmıştır (%6.3'e karşı %9.6; RO 1.53, %95 GA 0.97-2.40, $P=0.06$). Klopidogrel kesildikten 5 gün sonrasında aşan bir tarihte tedavi edilen hastalarda, kanamada anlamlı bir artış gözlenmemiştir.²²⁰ Klopidogrel veya diğer ADP reseptör antagonistlerinin bilinen bir antidotu yoktur (bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları).

Ancak, PKG ve KABG ile revaskülarizasyona gönderilen hastalar da dahil olmak üzere tüm kohortta, klopidogrel tedavisinin yararı kanama riskinden üstündür; çünkü genelde 1000 hastanın tedavi edilmesi kardiyovasküler ölüm, MI veya inmenin 21 olay azalması ile sonuçlanmaktadır ve bunun maliyeti ise fazladan yedi hastada transfüzyon gerekmesi ve dört hastada yaşamı tehdit edici kanama eğilimi görülmesidir.²²⁰

Genelde, KABG'ye sevk edilenler dahil olmak üzere, NSTE-AKS hastalarında, klopidogrel tedavisinin yararı riskinden fazladır. Cerrahiye sevk edilen hastalarda aşırı kanama riski klopidogrel'in cerrahinin 5 gün öncesinden daha önce kesilmesi ile azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir. Ancak, bunun temizlenme döneminde komplikasyon oranlarının artışı ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağı araştırılmamıştır.

Klopidogrel doz ve zamanlaması

Bir dizi çalışmada daha yüksek klopidogrel yükleme dozu (genellikle 600 mg) kullanılmış ve bunlarda 300 mg ile ulaşılandan daha hızlı trombosit inhibisyonu sağlandığı gösterilmiştir. Ancak, NSTE-AKS koşullarında daha yüksek doz klopidogrel'in test edildiği, büyük ölçekli klinik sonlanım çalışmaları yoktur. Ne var ki, diğer klinik koşullardaki deneyim, klinik son noktaları azaltmada daha yüksek yükleme dozlarının (≥ 600 mg) daha etkin olabileceğini göstermiştir.²²¹⁻²²⁵ Sürmekte olan büyük ölçekli klinik çalışmalar risk-yarar konusunda kesin kanıt sağlayacaktır.

Anjiyografiden önce hasta seçimi yapmadan klopidogrel ile ön tedavi uygulanması daha iyi PKG sonlanımı sağlamaktadır.^{218,219,226} Çok erken girişimsel anjiyografiye sevk edilen hastalarda koroner anatomisinin öğrenilmesine kadar klopidogrel uygulanmasını erteleme yaklaşımı kanıta dayalı değildir. Bu yaklaşımın potansiyel avantajı acil cerrahi gereken hastalarda yüksek kanama riskinin önlenmesidir. Ancak, bu durum enderdir ve sıklıkla cerrahi birkaç gün ertelenebilir. Bu nedenle, klopidogrel tedavisinin anjiyografiden sonraya ertelenmesi önerilmemektedir; çünkü en yüksek olay oranı NSTE-AKS'nin ilk döneminde görülmektedir. PKG öncesi klopidogrel verilemeyen hastalara GP IIb/IIIa inhibitörleri verilmelidir.

Antitrombotik ilaçlara ilişkin öneriler (Tablo 6)

- NSTE-AKS belirtisi veren ve kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalara aspirin, başlangıçta 160-325 mg (enterik olmayan) yükleme dozu (I-A) ve daha sonra uzun dönemde 75-100 mg idame dozu şeklinde (I-A) önerilmektedir.
- Tüm hastalar için, hemen 300 mg klopidogrel yükleme dozu ve bunu izleyerek 75 mg/gün klopidogrel önerilmektedir (I-A). Klopidogrel aşırı kanama riski olmadıkça 12 ay süreyle kullanılmalıdır (I-A).
- Aspirin kontrendikasyonu bulunan tüm hastalarda, onun yerine klopidogrel verilmelidir (I-B).
- Girişimsel bir işlem/PKG düşünülen hastalarda, trombosit işlevinin daha hızlı inhibe edilmesi için 600 mg'lık klopidogrel yükleme dozu kullanılabilir (IIa-B).

Tablo 6 Antitrombotik tedavinin klinik kullanımı

Oral antitrombotik tedavi

Aspirin başlangıç dozu: 160-325 mg enterik olmayan formülasyon ve bunu izleyerek günde 75-100 mg Klopidogrel 300 mg yükleme dozundan (hızlı etki başlangıcı istendiğinde 600 mg) sonra günde 75 mg

Antikoagülanlar

Fondaparinux^a günde 2.5 mg ciltaltı
Enoksaparin^a her 12 saatte bir 1 mg/kg ciltaltı
Dalteparin^a her 12 saatte bir 120 IU/kg
Nadroparin^a her 12 saatte bir 86 IU/kg
UFH intravenöz bolus 60-70 U/kg (maksimum 5000 IU) ve bunu izleyerek 12-15 IU/kg/saat (maksimum 1000 U/saat) infüzyon ve aPTT kontrolün 1.5-2.5'i olacak şekilde titrasyon.
Bivalirudin^a 0.1 mg/kg bolus ve 0.25 mg/kg/saat infüzyon
PKG öncesi ek 0.5 mg/kg intravenöz bolus ve infüzyon 1.75 mg/kg/saate artırılır

GP IIb/IIIa inhibisyonu^a

Absiksimab 0.25 mg/kg intravenöz bolus ve bunu izleyerek 0.125 µg/kg/dakika (maksimum 10 µg/kg/dakika) 12-24 saat infüzyon
Eptifibatid 180 µg/kg intravenöz bolus (PKG için 10 dakika sonra ikinci bolus) ve bunu izleyerek 2.0 µg/kg/dakika 72-96 saat süreli infüzyon
Tirofiban 30 dakika 0.4 µg/kg/dakika intravenöz uygulama ve bunu izleyerek 0.10 µg/kg/dakika 48-96 saat infüzyon. Klinik çalışmalarda yüksek doz rejimi (bolus 25 µg/kg + 0.15 µg/kg/dakika infüzyon) sınırlanmıştır

^aBöbrek yetersizliği varlığında reçete için öngül kurallar açısından, Kronik böbrek hastalığına bakınız.

- KABC geçirmesi gereken, klopidogrel ile önceden tedavi edilmiş hastalarda, klinik olarak mümkünse, cerrahi, klopidogrel kesildikten 5 günden sonrasına ertelenmelidir (IIa-C).

5.3.3 Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri

Üç GP IIb/IIIa inhibitörü klinik kullanım için onaylanmıştır: absiksimab, eptifibatid ve tirofiban. Bu ilaçlar trombosit aktivasyonunun nihai ortak yolunu, fibrinojene ve kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kuvvetin ("shear") yüksek olduğu koşullarda von Willebrand faktörüne bağlanarak ve böylece aktifleşmiş trombositler arasındaki köprüleşmeyi inhibe ederek engellerler. Absiksimab monoklonal bir antikor parçasıdır; eptifibatid siklik bir peptiddir ve tirofiban bir peptido-mimetik inhibitördür. Oral GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar, aşırı iskemik olay ve/veya aşırı kanama nedeniyle durdurulmuştur.^{227,228}

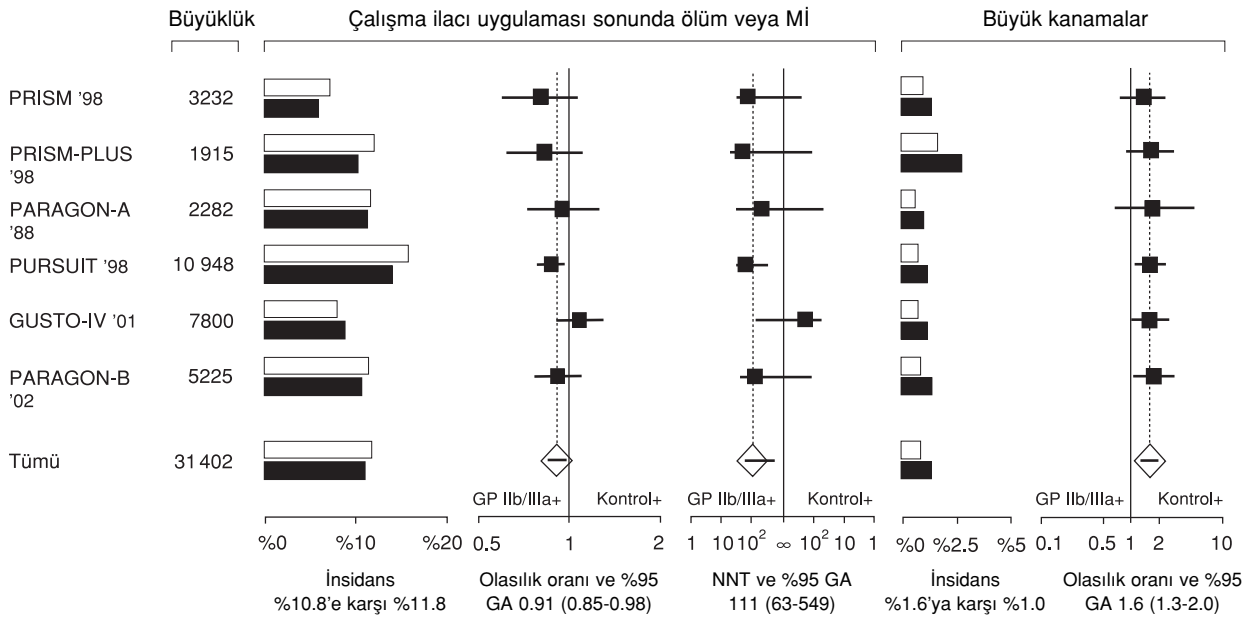
GP IIb/IIIa inhibitörleri ile elde edilen sonuçlar, kullanımının konservatif ya da girişimsel stratejilerle ilişkili olmasına göre değişmektedir.

Konservatif bir stratejide GP IIb/IIIa inhibitörleri

Her üç GP IIb/IIIa inhibitörü de girişimsel stratejilerin teşvik edilmediği çalışmalarda denenmiştir. GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda tedavi edilen 31 402 NSTE-AKS hastasını içeren bir meta-analizde, 30 günde ölüm ve M1 riskinin GP IIb/IIIa inhibitörleri ile anlamlı derecede %9 azaldığı gösterilmiştir (%10.8'e karşı %11.8; OO 0.91, %95 GA 0.84-0.98, P=0.015).²²⁹ Bu risk azalması pek çok altgrupta da görülmüştür ve özellikle yüksek risk gruplarında (diyabetik hastalar, ST segment çökmesi ve troponin pozitif hastalar) ve ilk hastaneye yatış sırasında PKG için sevk edilen hastalarda aşikârdır. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kadınlarda ve troponin negatif hastalarda etkisi görülmemiştir. Ancak, kadınların çoğu troponin negatif²²⁹ ve troponin salgılanan kadınlarda erkekler ile aynı yarar sağlanmıştır. GP IIb/IIIa inhibitörleri büyük kanama komplikasyonlarında artış ile ilişkili bulunmuştur; fakat intrakraniyal kanama anlamlı derecede artmamıştır²²⁹ (Şekil 7).

Hasta sayısı 29 570 olan bir diğer meta-analizde, başlangıçta tıbbi olarak tedavi edildikten sonra PKG için sevk edilen olgularda GP IIb /IIIa inhibitörleri kullanımının bir fonksiyonu olarak sonlanım incelenmiştir.²³⁰ Genelde %9 risk azalması saptanmış, fakat GP IIb/IIIa inhibitörleri alan, yalnızca tıbbi tedavi gören hastalarda plaseboya göre anlamlı yarar bulunmamıştır ve ölüm ve M1 oranı 30 günde %9.3'e karşı %9.7 olmuştur (OO 0.95, %95 GA 0.86-1.04, P=0.27). Tek anlamlı yarar GP IIb/IIIa inhibitörleri PKG sırasında sürdürüldüğünde görülmüştür (%13.6'ya karşı %10.5; OO 0.74, %95 GA 0.57-0.96, P=0.02). Bu veriler, PKG öncesinde GP IIb/IIIa inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda iskemik olaylarda risk azalması varlığını gösteren daha önceki bildirimleri doğrulamaktadır.^{231,232} Diyabetik hastalarda yapılan bir meta-analizde, GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanımı ile 30 günde ölümden oldukça anlamlı risk azalması görülmüştür ve PKG için sevk edilen hastalarda bu azalma özellikle belirgindir. Bu meta-analiz, bu konu ile ilgili önceki bildirimleri doğrulamaktadır.^{229,231,233}

Absiksimab. Absiksimab GUSTO-4-ACS çalışmasında denenmiştir.²³⁴ Bu çalışmada, akut fazda girişimsel strateji ve revaskularizasyon teşvik edilmemiştir. Aspirin ve UFH almakta olan 7000 hasta üç ilaç rejiminden birine rastgele yöntemle ayrıl-



Şekil 7 Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (içi dolu çubuklar) ile kontrolün (içi boş çubuklar) karşılaştırıldığı, konservatif bir stratejinin uygulandığı rastgele yöntemi çalışmalarda, 30 günde ölüm, miyokard infarktüsü ve büyük kanama. NNT=bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı.

miştir: plasebo, absiksimab bolus artı 24 saat infüzyon veya absiksimab bolus artı 48 saat infüzyon.

Absiksimab ile tedavi edilen iki grupta anlamlı yarar sağlandığı gösterilememiş ve kanama riskinin arttığı gözlenmiştir. Trombositopeni (trombosit sayısının $<50\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$ olması olarak tanımlanmıştır) absiksimab alan hastaların %1.5'inde görülürken, plasebo alanların %1'inde gözlenmiştir. Bu nedenle, PKG uygulanmayacaksa (daha sonra ele alınacaktır) NSTE-AKS hastalarında absiksimab önerilemez.

Eptifibatid. PURSUIT çalışmasında,²³⁵ 10 948 hasta rastgele yöntemle üç kola ayrılmıştır. Aspirin ve UFH içeren konvansiyonel tedaviye ek olarak, hastalar plasebo veya başlangıçtaki aynı bolus dozundan sonra iki ayrı eptifibatid infüzyon tedavi rejimine rastgele olarak ayrılmışlardır. Etkinlik yokluğu nedeniyle düşük doz eptifibatid tedavi kolu bırakılmıştır. Karşılaştırma yüksek doz eptifibatid ve plasebo arasında yapılmıştır. Otuz günlük bileşik son nokta olan ölüm ve ölümcül olmayan MI oranında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%15.7'ye karşı %14.2, plaseboya karşı eptifibatid, $P=0.04$). Yarar 6 ay süreyle korunmuştur. Bu yararın maliyeti TIMI büyük kanama riskinde artmıştır (%9.1'e karşı %10.6, $P=0.02$); fakat intrakraniyal kanama olmamıştır. Trombositopeni ($<100\ 000\ \text{mm}^{-3}$ veya en düşük nokta başlangıç değerinin <50 'si olarak tanımlanmıştır) her iki kolda da benzer oranda görülmüştür (plasebo %6.7'ye karşı eptifibatid %6.8). Derin trombositopeni oranı (trombosit sayısı $<20\ 000\ \text{mm}^{-3}$ olarak tanımlanmıştır) her iki tedavi grubunda da düşüktür (<0.1 'e karşı %0.2, plaseboya karşı eptifibatid, P anlamlı değil).

Tirofiban. Tirofiban iki ayrı rastgele yöntemli çalışmada denenmiştir.^{236,237} PRISM çalışmasında, NSTE-AKS bulunan 3231 hasta 48 saat süreyle tirofiban veya UFH almak üzere iki gruba rastgele ayrılmıştır. Bileşik son nokta olan ölüm, MI veya refrakter iskemide 48 saatte anlamlı bir azalma olmuştur ve bu durum 30 günde devam etmiş, ancak bu sonra ortadan

kalkmıştır (48 saatte %5.6'ya karşı %3.8; RO 0.67, %95 GA 0.48-0.92, $P=0.01$). Trombositopeni (trombosit $<90\ 000\ \text{mm}^{-3}$ olarak tanımlanmıştır) tirofiban ile UFH'ya göre daha siktir (%0.4'e karşı %1.1, $P=0.04$).

PRISM-PLUS çalışmasında, PRISM çalışmasına göre daha fazla risk altında olan 1915 hasta üç farklı tedavi koluna rastgele yöntemle ayrılmıştır: tek başına tirofiban, tirofiban artı UFH veya tek başına UFH. Tek başına tirofiban kolu, istenmeyen olaylar çok fazla olduğundan, çalışma başladıktan hemen sonra durdurulmuştur. Ölüm, MI ve refrakter iskemide 7 günde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%17.9'a karşı %12.9; RO 0.68, %95 GA 0.53-0.88, $P=0.004$) ve tirofiban artı UFH grubunda bu azalma tek başına UFH'ya göre 30 gün ve 6 ay sonunda korunmuştur. Büyük kanamalar (TIMI ölçütüne göre) tirofiban grubunda istatistiksel olarak daha fazla değildir; ancak, artış yönünde bir eğilim gözlenmiştir (%0.8'e karşı %1.4, $P=0.23$).

Girişimsel bir stratejide glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri PKG ortamında GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanılmasının etkilerini araştıran üç farklı meta-analizde tutarlı bulgular elde edilmiştir. İki meta-analizde hastaları kateter laboratuvarına almadan önce GP IIb/IIIa inhibitörleri uygulandığında 30 günde ölüm ve MI oranında anlamlı risk azalması sağlandığı ve PKG süresinde bu avantajın sürdürüldüğü gösterilmiştir.^{230,231} Kong ve arkadaşları,²³⁸ 20 186 hastada 30 günlük mortalitede anlamlı bir risk azalması sağlandığını bildirmiştir (%1.3'e karşı %0.9; OO 0.73, %95 GA 0.55-0.96, $P=0.024$). Daha önemlisi, tienopiridinler ve stentler bu çalışmalarda rutin olarak kullanılmamıştır.

Absiksimab. Absiksimab üç çalışmada AKS ortamında PKG'ye yardımcı olarak test edilmiştir.²³⁹⁻²⁴¹ Bu üç çalışmaya toplam 7290 hasta katılmıştır ve çalışmalarda ölüm, MI ve acil revaskularizasyon gereksinimi kombinasyonunda 30 gün sonunda anlamlı azalma olduğu ikna edici biçimde gösterilmiştir. Bu üç çalışmanın bir araya getirilmiş verileri, mortalitede anlamlı ge-

çikme şeklinde bir yarar olduğunu göstermiştir. (RO 0.71, %95 GA 0.57-0.89, $P=0.003$).²⁴²

CAPTURE çalışmasında, absiksimab, PKG planlandığı için işlemden önce 24 saat absiksimab ile tedavi edilen ve sonrasında ki 12 saat süreyle tedavinin devam ettiği NSTE-AKS hastalarında da denenmiştir. Bu çalışmada, stentler ve klopidogrel rutin olarak kullanılmadan, absiksimab plaseboya göre 30 gün sonunda ölüm, MI ve yineleyen iskemi için acil girişim oranını anlamlı derecede azaltmıştır (%15.9'a karşı %11.3, $P=0.012$).²⁴³ Yarar TnT düzeyleri artmış olan hastalar ile sınırlı bulunmuştur.⁷⁴

Daha yakın zamanda, ISAR-REACT-2 çalışmasında yüksek riskli NSTE-AKS hastaları aspirin ve 600 mg klopidogrel ile ön tedaviden sonra rastgele yöntemle plasebo veya absiksimab gruplarına ayrılmışlardır.¹⁸⁸ Her bir grupta benzer oranda diyabetik hasta vardır (ortalama %26.5); hastaların %52'sinde troponinler artmış ve %24.1'i daha önce MI geçirmiştir. Otuz gün sonundaki bileşik son nokta olan ölüm, MI veya acil hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) absiksimab ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede daha az ortaya çıkmıştır (%11.9'a karşı %8.9; RO 0.75, %95 GA 0.58-0.97, $P=0.03$). Absiksimab ile elde edilen risk azalmasının büyük bölümü ölüm ve MI azalmasından kaynaklanmıştır. Etki özellikle troponin-pozitif hastalarda olmak üzere önceden belirtilmiş belli altgruplarda daha belirgindir (%18.3'e karşı %13.1; RO 0.71, %95 GA 0.54-0.95, $P=0.02$). Klopidogrel ile ön tedavinin sonlanım üzerinde etkisi olmamıştır ve troponin-negatif hastalarda veya diyabetiklerde de saptanabilir bir etki olmamıştır. Ancak, bu çalışmaya katılan diyabetik hastaların sayısı etki saptanmasına yetecek sağlıklı istatistiksel gücü sağlamaya yeterli olmayabilir.

Absiksimab, TARGET çalışmasında, tirofiban ile bire bir karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların üçte ikisinde kısa süre öncesine ait veya sürmekte olan NSTE-AKS bulunmakta idi. Standart dozlarda 30 günde ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon riskini azaltmak bakımından absiksimab tirofiban üstün bulunmuş, ancak 6 ay ve 1 yıl sonunda fark anlamlı bulunmamıştır.^{244,245}

Eptifibatid. Eptifibatid %38 kararsız anginalı hasta içeren, PKG geçiren hastalarda denenmiştir (IMPACT-2) ve plaseboya göre anlamlı bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir.²⁴⁶ Daha sonra, eptifibatid ESPRIT çalışmasında plaseboya karşı denenmiş ve doz 180 µg/kg çift bolus ve bunu izleyerek 18-24 saat 2.0 µg/kg/dakika infüzyon şeklinde uygulanmıştır.²⁴⁷ Bu çalışmada, 48 saat sonunda ölüm, MI, acil TVR ve kurtarıcı (bail-out) GP IIb/IIIa inhibitör kullanımı riskinde anlamlı bir azalma olmuş ve bu durum 30 gün ve 6 ayda korunmuştur (48 saatte plaseboya karşı eptifibatid %10.5'e karşı %6.6; RO 0.63, %95 GA 0.47-0.84, $P=0.0015$). İkincil bileşik son nokta olan ölüm, MI veya acil TVR de aynı zaman noktasında anlamlı derecede azalmıştır (%9.3'e karşı %6.0; RO 0.65, %95 GA 0.47-0.87, $P=0.0045$). Ancak, TARGET ile karşılaştırıldığında, bu çalışmaya, kısa süre öncesine ait veya sürmekte olan NSTE-AKS bulunan hastalar daha düşük oranda (%46) dahil edilmiştir.

Tirofiban. Tirofiban, kısa süre önce NSTE-AKS yaşamış 2139 hastayı içeren RESTORE çalışmasında denenmiştir. Bu çalışmada, birincil bileşik son nokta olan 48 saat sonundaki ölüm, MI, yinelenen revaskülarizasyon veya yineleyen iskemi oranında gözlenen %38 oranındaki anlamlı görece risk azalması 7 günde korunmuş, fakat 30 günde korunamamıştır.²⁴⁸ Tirofiban

TARGET ve RESTORE çalışmaları ile aynı dozda kullanılmıştır. Geriye dönük bakıldığında, doz çok düşük kalmış olabilir.

Daha ileri çalışmalarda, çeşitli klinik koşullarda, daha yüksek tirofiban dozları denenmiştir. İki yüz iki hastalık küçük ölçekli bir çalışmada, yüksek doz bolus (25 µg/kg) ve infüzyon (0.15 µg/kg/dakika, 24-48 saat süre ile) ile yüksek riskli PKG sırasında plaseboya karşı iskemik trombotik komplikasyon görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir.²⁴⁹ Tirofibanın absiksimaba karşı denendiği büyük ölçekli bir çalışma olan TENACITY, yalnızca 383 hasta dahil edildikten sonra mali nedenlerle kesilmiştir.

Revaskülarizasyon öncesinde glikoprotein IIb/IIIa kullanımı glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve perkütan koroner girişim. İki GP IIb/IIIa inhibitörünün (tirofiban ve eptifibatid) özellikle troponin-pozitif veya diyabetik veya revaskülarizasyona sevk edilen hastalar gibi yüksek riskli NSTE-AKS altgruplarında iskemik olayları azaltmadaki etkinlikleri gösterilmiştir.^{73,235} Bu nedenle, bu ilaçlar hasta girişimsel tedavi için değerlendirmeye alınmadan önce diğer antitrombotik ilaçlara ek olarak birinci basamak tedavi şeklinde kullanılabilirler. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin revaskülarizasyon öncesi "upstream" kullanımı adını alan uygulamada, GP IIb/IIIa inhibitörleri revaskülarizasyon öncesi reçete edilir ve PKG işlemi sırasında sürdürülürse 30 günde ölüm ve MI riskinin daha da düştüğü meta-analizlerde gösterilmiştir.^{230,231} Ancak, önümüzdeki çalışmalarda (EARLY-ACS) bu soru daha ileri düzeyde araştırılacaktır.²⁵⁰

ACUITY-TIMING çalışmasında, GP IIb/IIIa inhibitörlerinin rutin revaskülarizasyon öncesi uygulanmasına karşı ertelenmiş selektif kullanımı 2 x 2 faktöryel düzende denenmiştir. Selektif stratejide hastaların %55.7'sinde 13.1 saat uygulanan GP IIb/IIIa inhibitörleri rutin revaskülarizasyon öncesi stratejide %98.3'üne 18.3 saat uygulanmıştır.²⁵¹ Rutin revaskülarizasyon öncesi uygulamaya karşı ertelenmiş selektif kullanım 30 günde büyük kanama oranını azaltmış (%6.1'e karşı %4.9; RO 0.80, %95 GA 0.67-0.95), fakat iskemik olaylar oranı aşağı olmama ölçütünü karşılayamamış ve daha yüksek oran lehine bir eğilim gözlenmiştir (%7.1'e karşı %7.9; RO 1.12, %95 GA 0.97-1.29, $P=0.13$, rutin revaskülarizasyon öncesi stratejiye karşı ertelenmiş selektif kullanım). Rutin revaskülarizasyon öncesi stratejiye karşı ertelenmiş selektif kullanım için TIMI büyük kanama oranı her iki grupta anlamlı derecede farklı değildir (%1.9'a karşı %1.6, $P=0.20$); öte yandan, TIMI küçük kanama oranı rutin revaskülarizasyon öncesi kullanıma karşı ertelenmiş selektif kullanım ile anlamlı derecede daha azdır (%7.1'e karşı %5.4, $P<0.001$). Rutin revaskülarizasyon öncesi GP IIb/IIIa inhibitörlerine karşı ertelenmiş selektif kullanım ile PKG için sevk edilen hastalarda iskemik bileşik son noktaya daha sık ulaşılmıştır (%8.0'a karşı %9.5; RO 1.19, %95 GA 1.00-1.42, $P=0.05$). Bu bulgular dikkate alınarak, revaskülarizasyon öncesi tedavi ile daha sık ve daha uzun GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılmasının PKG için sevk edilen hastalarda büyük kanama riskinde artışa yol açtığı, ancak iskemik olaylara karşı daha fazla koruma sağladığı sonucuna varılabilir.

Birkaç kayıt çalışmasında gösterildiği üzere,^{252,253} rutin uygulamada hastalar kateter laboratuvarına genellikle GP IIb/IIIa inhibitörleri ile ön infüzyon yapılmadan alınmaktadır. Bu koşullarda, acil PKG gerekirse kateter laboratuvarında GP IIb/IIIa inhibitörlerinin uygulanması ISAR-REACT-2 temel alınarak alternatif strateji olarak önerilmektedir; ancak, bunun revas-

külarizasyon öncesi uygulamaya nazaran üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

GP IIb/IIIa inhibitörleri ve koroner arter bypass greft uygulaması. Trombosit kümeleşmesinin inhibisyonu kendiliğinden veya kalp cerrahisi sırasında kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Ancak, yeterli hemostaz sağlandığında GP IIb/IIIa inhibitörleri alan hastalarda cerrahinin güvenli olduğu gösterilmiştir. Kalp cerrahisi sırasında GP IIb/IIIa inhibitörleri kesilmelidir. Eptifibatid ve tirofibanın yarılanma ömrü kısadır; böylece trombosit işlevi KABG sonunda geriye dönmüş olur. Absiksimabın etkin yarılanma ömrü daha uzundur ve daha erken kesilmesi gerekebilir. Aşırı kanama olursa taze trombosit transfüzyonu uygulanabilir (bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları). Hemostatik potansiyelin onarımı ve küçük moleküllü GP IIb/IIIa inhibitörlerinin uygulanması ile ilişkili kanama komplikasyonlarının tedavisi için tek başına ya da trombosit transfüzyonu ile kombine olarak taze dondurulmuş plazma veya kriyopresipitat ile fibrinojen desteği de düşünülebilir.²⁵⁴

Yardımcı tedavi

GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan tüm çalışmalarda UFH kullanılmıştır. Günümüzde, DMAH, özellikle enoksaparin kullanılması daha yaygındır. NSTE-AKS alanındaki birkaç çalışmada ve PKG gözlemsel çalışmalarında, DMAH ilaçlarının, özellikle enoksaparinin, etkinliği tehlikeye atmadan, GP IIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte kullanılabilirliği gösterilmiştir.^{162-172,255,256} OASIS-5 çalışmasında, GP IIb/IIIa inhibitörleri 1308 hastada aspirin ve klopidogrel ile veya 1273 hastada enoksaparin ile birlikte kullanılmıştır. Genelde, kanama komplikasyonları fondaparinux ile enoksaparine göre daha düşüktür (bakınız Bölüm 5.2 Antikoagülanlar).

Tienopiridinler GP IIb/IIIa inhibitörlerinin denendiği ilk çalışmalarda kullanılmamıştır. Bu nedenle, aspirin, klopidogrel ve GP IIb/IIIa inhibitörlerinin üçlü kullanımının güvenlik ve etkinliği açıkça tanımlanmamıştır. Kısa süre önce, ISAR-REACT-2 çalışmasında, NSTE-AKS bulunan yüksek riskli PKG hastalarında yalnızca aspirin artı klopidogrel ikili tedavi rejimi ile karşılaştırıldığında aspirin ve 600 mg yükleme dozu ile ön tedaviye eklenen absiksimab ile daha iyi sonuçlanım sağlandığı doğrulanmıştır.¹⁸⁸ Aynı varsayımın denendiği diğer çalışmalar (örn. EARLY-ACS) sürmektedir.²⁵⁰

Bivalirudin ve UFH/DMAH, ACUITY çalışmasında GP IIb/IIIa inhibitörlerini de içeren üçlü antitrombotik tedavi ile kullanıldığında benzer güvenlik ve etkinlik göstermiştir. Ancak, GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan her türlü kombinasyona göre tek başına bivalirudin daha düşük kanama riski ile ilişkilidir.²⁵⁷

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerine ilişkin öneriler (Tablo 6)

- **Orta-yüksek riskli hastalarda, özellikle troponinleri yüksek, ST depresyonu veya diyabeti bulunan hastalarda oral antitrombotik ilaçlara ek olarak erken başlangıç tedavisi için eptifibatid veya tirofiban önerilmektedir (IIa-A).**
- **Antitrombotik ilaçların ve antikoagülanların seçimi iskemik ve kanama olaylarının riski ile ilişkili olarak yapılmalıdır (I-B).**
- **Anjiyografiden önce eptifibatid ile başlangıç tedavisi alan hastalarda PKG sırasında ve sonrasında da aynı ilaç sürdürülmelidir (IIa-B).**

- **GP IIb/IIIa inhibitörleri ile ön tedavi görmemiş olan ve PKG için sevk edilen hastalarda anjiyografinin hemen sonrasında absiksimab önerilmektedir (I-A). Bu koşullarda eptifibatid veya tirofiban kullanılması tam yerleşmiş bir uygulama değildir (IIa-B).**
- **GP IIb/IIIa inhibitörleri mutlaka bir antikoagülan ile kombine edilmelidir (I-A).**
- **Bivalirudin GP IIb/IIIa inhibitörleri ve UFH/DMAH'ya alternatif olarak kullanılabilir (IIa-B).**
- **Anatomi biliniyor ve 24 saat içinde GP IIb/IIIa inhibitörleri uygulanmakta iken PKG yapılması planlanmış ise en iyi güvenlik kanıtları bulunan ilaç absiksimabdır (IIa-B).**

5.3.4 Antitrombotik ilaçlara direnç/ilâç etkileşimleri

Antitrombotik ilaçlara direnç antitrombotik ilaçların trombosit işlevinde beklenen inhibisyonu yapmadaki kısmi ya da tam yetersizliğidir ve bu nedenle düşük yanıtılık olarak adlandırılması daha doğrudur. Terim, tedavi edilen hasta popülasyonunda ulaşılan trombosit kümeleşme inhibisyonu boyutundaki değişkenliğin *ex vivo* ölçümünü ifade etmektedir. Antitrombotik ilaçlara direnç, sıklıkla, antitrombotik tedaviye karşın olayların yinelenmesi ile karıştırılmaktadır. Bu terim mutlaka antitrombotik direncin nedensel olduğu anlamına gelmemektedir; çünkü aterotromboz çok faktörlü bir olaydır ve olayların yinelenmesi tedaviye dirençten farklı bir mekanizmaya bağlı olabilir. Antitrombotik ilaçlara direnç çeşitli trombosit işlev testleri ile değerlendirilebilir. Antitrombotik ilaçlara gerçek direncin boyutu iyi tanımlanamamıştır. Aterotrombozda kullanılan her türlü antitrombotik ilacın trombosit işlevinin inhibisyon derecesini güvenilir olarak saptayabilmış basit bir test yoktur.^{258,259}

Ayrıca, ilâç etkileşimleri belli bir bileşimin aktivitesini kısmen veya tam olarak inhibe edebilir. NSTE-AKS akut evresinde ve uzun dönemde bu hastalara verilecek ilâç listesinde birkaç farklı farmakolojik sınıftan ilâç olduğu için, çok ilâçlı reçete yazmaya karar vermeden önce ihtiyatlı olunmalıdır. Bu ortamda kullanılan ilâçlara ilişkin çok az etkileşim bildirilmiştir. Kuşku duyulan en ciddi etkileşimler steroid olmayan anti-enflamatuvar ilâçlar (NSAID'ler) ve aspirin arasındadır (daha sonra ele alınacaktır).

Aspirin direnci/ilâç etkileşimleri

Aspirine direnç, kişilerin trombotik komplikasyonlardan korunamaması, kanama zamanının uzatılmaması, tromboksan A₂ üretiminin azaltılmaması ve özellikle agregometri, çapraz basıncın ("shear stress") neden olduğu aktivasyon ve trombosit yüzey reseptörlerinin ekspresyonu dahil trombosit işlevinin *in vitro* testlerinden bir ya da daha fazlasında beklenen etkinin oluşturulamaması dahil olmak üzere geniş bir yelpazedeki olayları tanımlamaktadır.²⁵⁹ Herhangi bir aterotromboz, KAH, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı için tedavi edilen hastaların belli bir oranında, artan dozlarda bile, zaman içinde tedavi başarısızlığı gelişebilir.²⁶⁰⁻²⁶⁶

Ancak, aspirin direncinin tedavi başarısızlığına yol açtığı, birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bir HOPE altçalışmasında, tromboksan A₂ inhibisyonundaki farklı derecelerin olay oranında anlamlı bir farklılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; ancak bu farklılıklar farklı düzeylerdeki tedavi uyumunu da gösterebilir.^{267,268}

Aspirine dirence yol açacak en az üç potansiyel mekanizma vardır: yeni oluşan trombositlerde geçici COX-2 ekspresyonu,²⁶⁹ tromboksan A₂'nin trombosit dışı kaynakları²⁷⁰ ve NSAID'ler ile etkileşim. Ibuprofen gibi NSAID'lerin eşzamanlı

uygulanması aspirinin COX kanalına bağlanma bölgesindeki yarışmacı etkiye bağlı olarak COX-1 inaktivasyonuna engel olabilir.²⁷¹ Bu olası etkileşim selektif COX-2 inhibitörleri veya diklofenak gibi diğer anti-enflamatuar ilaçlar ile gözlenmemektedir. Ne var ki bazı bildirimlerde, bu ilaçlar birlikte kullanıldığında daha fazla olay ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{258,272,273} Kısa süre önce yapılan geriye dönük bir analizde MI sonrası hastaneden taburcu edilen büyük ölçekli bir hasta grubunda MI sonrası dönemde selektif COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAID'lerin kullanımının bu ilaç sınıfının tümü ile de daha yüksek ölüm riskine yol açtığı gösterilmiştir.²⁷⁴ Selektif COX-2 inhibitörleri ve NSAID'lerin kullanımı ile MI için hastaneye yatış riskinin arttığı da gözlenmiştir. Bu ve diğer çalışmalar, ölüm ve MI riski artış mekanizması ne olursa olsun, MI sonrası dönemde bu ilaçlardan sakınılması gerektiğini göstermektedir.

Klopidogrel direnci/ilâç etkileşimleri

Klopidogrel inaktif bir bileşiktir ve aktif metabolit oluşturmak için hepatik sitokrom P450 ile oksidasyonu gereklidir. CYP3A4 ve CYP3A5 klopidogrel oksidasyonundan sorumlu P450 izoformlarıdır ve bu mekanizma çok evreli metabolik yıkım aracılığı ile ilacın aktif formunu ortaya çıkarır. Standart klopidogrel dozu ile P2Y₁₂ trombosit ADP reseptörü yoluyla, ADP'nin yol açtığı trombosit kümeleşmesinin yaklaşık %30-50 inhibisyonu söz konusudur.²⁷⁵

Klopidogrel direnci denmesi terminolojik açıdan uygunsuzdur, çünkü klopidogrel yol açtığı trombosit kümeleşmesinde değişkenliğe atıfta bulunmaktadır. Trombosit inhibisyonunu ölçmek için en sık kullanılan test ışık transmisyon agregometrisidir. Ancak, klopidogrel direncinin kesme noktası değeri bağlamında nasıl tanımlanacağı konusunda görüş birliği yoktur. Bu kısıtlamalarla birlikte, hastaların %4-30'unda klopidogrel direncinin ortaya çıktığı gösterilmiştir.^{258,275} Klopidogrel direncinin mekanizmaları halen araştırılmaktadır. Küçük ölçekli çalışmalarda trombosit kümeleşmesinin düşük düzeyli inhibisyonu ile ilişkili olay oranının yüksek olduğu gösterilmiş olmasına karşın, klopidogrel direncinin tedavi yetersizliği ile sonuçlandığına ilişkin somut kanıt çok azdır.²⁷⁶⁻²⁷⁸ Klopidogrel dozunun artırılması ve/veya kişiye özel hale getirilmesi yoluyla bu sorunun üstesinden gelme çabaları vardır. Daha yeni ADP reseptör antagonistleri (örn. prasugrel, kangrelor ve AZD6140) halen klinik araştırma altındadır.

Bazı durumlarda, ilâç etkileşimleri nedeniyle biyoyararlılığın azaldığı ortaya konulmuştur. Özellikle CYP3A4 ve CYP3A5 ile metabolize edilen bazı statinler ile etkileşim söz konusudur. *In vitro* çalışmalarda, bunların, klopidogrel aktif metabolitine yıkılmasını %90'a varan oranlarda sınırladıkları gösterilmiştir.^{258,275} Ancak, klinik uygulamada, bu durum gösterilebilir bir olumsuz etkiye dönüştürülmemiştir.²⁷⁹ Gerçekte, GRACE kayıtlarında, klopidogrel ve statinlerin ilişkisi sonlanım üzerinde ek yararlı etki düşündürülecek şekilde bulunmuştur.²⁸⁰

In vitro koşullarda, klopidogrel metabolitleri sitokrom P450C9 enzimatik aktivitesini inhibe edebilir ve bu sitokrom tarafından metabolize edilen NSAID'lerin plazma düzeylerinin artmasına neden olur. Bu, klopidogrel ve NSAID'ler (özellikle naproksen) eşzamanlı uygulandığında gastrointestinal kanama riskinin artmasına yol açabilir.²⁸¹

Son olarak, klopidogrel VKA'lar ile birlikte kullanılması önerilmemektedir; çünkü bu, kanama riskini artırabilir. Ancak, bu kombinasyon, mekanik kalp kapakçığı veya tromboembolik olay riskinin yüksek olduğu durumlarda VKA'nın kesilemeyeceği, an-

cak klopidogrel de zorunlu olduğu bir ortamda gerekli olabilir. Bu olgularda, en düşük etkin INR dozu ve en kısa reçeteleme süresi hedeflenmelidir. INR'nin çok sıkı kontrol edilmesi gerekebilir. **Antitrombotik tedavisine direnç /ilâç etkileşimlerine ilişkin öneriler**

- Aspirin veya klopidogrel tedavisi veya her ikisini almakta olan hastalarda trombosit kümeleşme inhibisyonunun rutin olarak değerlendirilmesi önerilmemektedir (IIb-C).
- NSAID'ler (selektif COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAID'ler) aspirin veya klopidogrel ile birlikte uygulanmamalıdır (III-C).
- Klopidogrel tüm statinlerle birlikte uygulanabilir (I-B).
- Aspirin, klopidogrel ve VKA üçlü uygulaması ancak zorlayıcı bir endikasyon olduğunda verilmelidir. Bu durumda en düşük etkin INR ve üçlü uygulamanın en kısa sürmesi hedeflenmelidir (IIa-C).

5.3.5 Antitrombotik ilaçların kesilmesi

Son bildirimlerin bazılarında, KAH hastalarında, nedeni ne olursa olsun, antitrombotik ilaçların bırakılmasının olayların yineleme oranını artırabileceği gösterilmiştir.²⁸² Yakın zamanda yayımlanan, kısa süre önce MI geçirmiş 1521 hastaya ilişkin, çok merkezli, ileriye dönük kohort çalışmasında, 12 aylık izlem süresinde 184 hasta önerilen ilaçların üçünü de (aspirin, beta bloker ve statinler) bırakmış, 56'sı iki ilacı ve 272'si yalnızca bir ilacı bırakmıştır. Yalnızca bir ilacı bırakanlara göre üç ilacı da bırakanların 12 aylık sağkalım oranı en düşüktür (%97.7'ye karşı %88.5; log-rank testi $P<0.001$). Çok değişkenli analizde, ilacın bırakılması daha yüksek mortalite oranları ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (RO 3.81, %95 GA 1.88-7.72). Bulgular, aspirin, beta blokerler ve statinler ayrı olarak değerlendirildiğinde tutarlı bulunmuştur.²⁸³

Stent yerleştirdikten hemen sonra ikili antitrombotik tedavinin kesilmesi akut stent trombozu riskini artırmaktadır. Bu tromboz özellikle olumsuz bir prognoz göstermekte ve mortalite 1 ayda %15-45 arasında değişmektedir.²⁸⁴⁻²⁸⁶ Ayrıca, ilâçli stentlerin (DES) yerleştirilmesinden çok sonra antitrombotik ilaçların kesilmesi de hastaların geç stent trombozuna maruz kalmalarına neden olabilir.^{285,287-289} Benzer şekilde, NSTEMI-AKS akut fazından hemen sonra ikili antitrombotik tedavinin kesilmesi stentli olmayan hastalarda bile olay yineleme riskinin artmasına neden olur; ancak, bu görüşü destekleyecek çok az veri vardır. DES olmayan hastalarda AKS'den bir ay sonra cerrahi işlem gerekmesi durumunda ikili antitrombotik tedavinin kesilmesi akılcı olabilir.

Zorunlu acil cerrahi veya lokal tedavi ile kontrol edilmeyen büyük kanama gibi antitrombotik tedavinin kesilmesini zorunlu kılan durumlarda, bunun yerini alacak, etkinliği kanıtlanmış bir alternatif yoktur. Klinik koşullara, stent türü ve yerleştirilme tarihine ve cerrahi türüne bağlı olarak ikili antitrombotik tedaviye farklı alternatifler sunulmuştur. Bunların hiçbirinin etkin olduğu daha önce kanıtlanmamıştır ve tümü de uzmanlar arası görüş birliği görüşlerine dayalıdır. DMAH, somut etkinlik kanıtı olmadan savunulmaktadır.^{290,291}

Antitrombotik ilaçların kesilmesine ilişkin öneriler

- İlk ataktan sonraki 12 ay içinde ikili antitrombotik tedavinin (aspirin ve klopidogrel) kesilmesi teşvik edilmemektedir (I-C).

- **Büyük ya da yaşamı tehdit edici kanama veya küçük kanamaların bile ağır sonuçlar doğurabileceği cerrahi işlemler için (beyin veya omurilik cerrahisi) tedavinin geçici olarak kesilmesi zorunludur (IIa-C)**
- **Klinik olarak zorunlu olmadıkça, uzun süreli ya da kalıcı olarak aspirin, klopidogrel veya her ikisinin birlikte kesilmesi teşvik edilmemektedir. Başka faktörlerin yanı sıra, başlangıçtaki risk, yerleştirilen stent varlığı veya türü ve önerilen ilacın kesilme süresi ve indeks olay ve/veya revaskülarizasyon arasındaki zaman penceresine bağımlı iskemik olayların yineleme riski dikkate alınmalıdır (I-C).**

5.4 Koroner revaskülarizasyon

NSTE-AKS için revaskülarizasyon, anginayı ve sürmekte olan miyokard iskemisini gidermek ve Mİ veya ölüme ilerlemeyi önlemek amacıyla yapılır. Miyokard revaskülarizasyonu endikasyonu ve tercih edilen yaklaşım (PKG veya KABG) koroner anjiyografide saptanan lezyonların yaygınlık ve şiddetine, hastanın durumuna ve komorbiditeye bağlıdır.

5.4.1 Koroner anjiyografi

Girişimsel koroner anjiyografi perkütan ve/veya cerrahi revaskülarizasyon için uygunluğu belirlemede odak noktası olmayı sürdürmektedir. Vazokonstriksiyonu azaltmak ve AKS'de sıklıkla bulunan dinamik bileşeni dengelemek için anjiyografilerin intrakoroner vazodilatör (nitratlar) uygulamasından sonra yapılması önerilmektedir.²⁹² Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda (pulmoner ödem, hipotansiyon, yaşamı tehdit edici ciddi aritmiler) görüntülemenin intraaortik balon pompası yerleştirdikten sonra yapılması, koroner enjeksiyonların sayısının sınırlandırılması ve sol ventrikülografiden kaçınılması önerilmektedir.

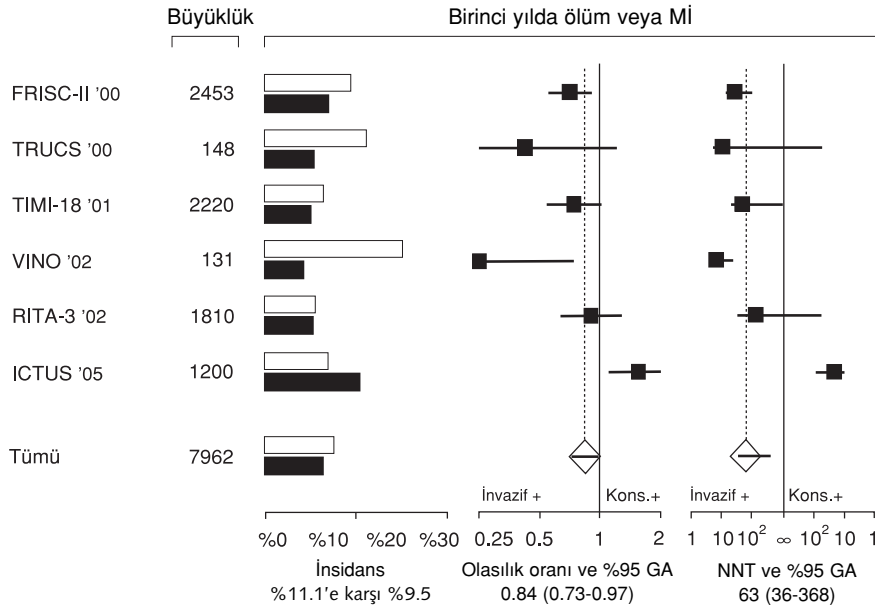
TIMI-3B²⁹³ ve FRISC-2²⁹⁴ verileri, kararsız koroner sendrom hastalarının %30-38'inde tek damar ve %44-59'unda çok damar hastalığı bulunduğunu (çapın >%50'sinde daralma) göstermektedir. Sol ana dal daralma insidansı %4-8 arasında değişmektedir. Anjiyografi ile daralma şiddeti genellikle iyi saptanmasına karşın, bazen intravasküler ultrason yararlı olabilir.²⁹⁵ EKG bulguları ve duvar hareketi anormallikleri ile birlikte koroner anjiyografi sıklıkla sorumlu daralmayı saptar. Bu daralma genellikle eksantriktir; düzensiz sınırlıdır; ülserasyon, bulanıklık ve intrakoroner trombüs varlığını düşündüren dolum defektleri vardır.²⁹⁶ Ancak, bazen yukarıda söz edilen özellikler ya birden fazla damarda olduğundan ya da hiç olmadığından, sorumlu lezyonun saptanması güç olabilir. Olguların %14-19'unda anlamlı daralma olmadan difüz aterosklerotik infiltrasyon bulunmaktadır.²⁵³ Bir ya da daha fazla hassas segment varlığını saptama, kendiliğinden ya da tıbbi tedavi sırasında ortaya çıkan değişikliklerin izlenmesi ve plak hassasiyeti belirteçlerinin hasta sonlanımı ile bağlantısını kurma yeteneklerinin belirlenmesi amacıyla, araştırma amaçlı bir dizi yeni girişimsel tanı aracı test edilmektedir.^{297,298} Lipid nekrotik çekirdeği gibi özgül plak bileşenlerinin belli bir odakta birikmesi veya fibröz başlığın güçsüzleşmesi plak kararsızlığı ile ilişkilidir.^{299,300} Günümüzde, hassas özellikler gösteren olaydan sorumlu olmayan koroner segmentlerin mekanik girişim gerektirmediği henüz belirlenmemiştir.³⁰¹

5.4.2 Konservatif stratejiye karşı girişimsel strateji

Strateji seçimi

Koroner anjiyografi, sürmekte olan ağır anginası olan, derin veya dinamik EKG değişikliklerinde, temel aritmilerde veya hastaneye kabul ya da sonrasında hemodinamik kararsızlık olan hastalarda mümkün olduğu kadar çabuk (acil girişimsel strateji) planlanmalıdır. Bu hastalar NSTE-AKS ile kabul edilen olguların %2-15'ini oluşturmaktadır.³⁰²⁻³⁰⁴ Orta-yüksek risk özellikleri olan, ancak daha önce söz edilen yaşamı tehdit edici özellikleri bulunmayan hastalarda erken koroner anjiyografi (72 saat içinde) ve mümkün ve gerekli olduğunda bunu izleyen revaskülarizasyon veya klinik seyir temelinde başlangıçtaki tıbbi stabilizasyon ve selektif koroner anjiyografi uygulaması alternatif stratejiler olarak denenmiştir. Düşük riskli hastalarda, taburcu olmadan önce girişimsel olmayan bir değerlendirme ile iskemi indüklenmeye çalışılmaktadır. Bu pozitifse, koroner anjiyografi yapılmalıdır³⁰⁵ (bakınız Bölüm 8 Tedavi stratejileri).

Rutin anjiyografi (n=4608) ve bunu izleyerek uygulanan revaskülarizasyon ve daha konservatif bir stratejinin (girişimsel tedavi yalnızca yineleyen ya da indüklenbilir iskemisi bulunan hastalarda uygulanmıştır, n=4604) karşılaştırıldığı, rastgele yöntemli yedi çalışmanın (stentler ve çok ilaçlı yardımcı tedavi yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önceki ilk çalışmalar da dahil) meta-analizinde selektif girişimsel tedaviye karşı rutin girişimsel tedavi ile izlem dönemi sonunda ölüm ve Mİ oranının azaldığı gösterilmiştir (%14.4'e karşı %12.2; OO 0.82, %95 GA 0.72-0.93, P=0.001).³⁰⁶ Aynı zaman noktasında, selektif girişimsel tedaviye karşı rutin girişimsel tedaviye daha az ölüm lehine anlamlı olmayan bir eğilim varken (%6.0'a karşı %5.5; OO 0.92, %95 GA 0.77-1.09), tek başına Mİ'de anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%9.4'e karşı %7.3; OO 0.72, %95 GA 0.65-0.88, P<0.001). Bu bulgular rutin girişimsel grupta ilk hastaneye yatış sırasında erken zarar gözlenmesine karşılık elde edilmiştir; bu durumda selektif girişimsel tedaviye karşı rutin girişimsel tedavide anlamlı derecede daha yüksek ölüm ve ölüm artı Mİ riski kaydedilmiştir (ölüm için %1.1'e karşı %1.8, OO 1.6, %95 GA 1.14-2.25, P=0.007; ölüm artı Mİ için %3.8'e karşı %5.2, OO 1.36, %95 GA 1.12-1.66, P=0.002). Yararlı etki gerçekte taburcu olunmasından izlem sonuna kadar sağlanmış ve ölüm ve ölüm artı Mİ'de selektif girişimsel karşısında rutin girişimsel grupta anlamlı bir azalma gözlenmiştir (ölüm için %4.9'a karşı %3.8, OO 0.76, %95 GA 0.62-0.94, P=0.01; ölüm artı Mİ için %11.0'a karşı %7.4, OO 0.64, %95 GA 0.55-0.75, P<0.001). Ortalama 17 aylık izlem süresi içinde rutin girişimsel grupta yineleyen angina %33 ve yeniden hastaneye yatış %34 oranında azalmıştır. Altı güncel çalışmayı içeren bir diğer meta-analizde, konservatif stratejiye karşı erken girişimsel stratejide OO 0.84, %95 GA 0.73-0.97'dir (Şekil 8). Çalışma başlangıcında troponin artışı olan hastalarda rutin girişimsel stratejinin yararı görülmüş, ancak troponin negatif hastalarda yarar görülmemiştir (en son yapılan üç çalışmadaki troponin verilerinin analizinden elde edilen bulgular).^{127,307,308} Analiz için saptanabilen 8375 hastayı içeren yedi çalışmanın yer aldığı, daha yakın tarihli bir meta-analizde, iki yıllık ortalama izlem süresinden sonra konservatif stratejiye karşı erken girişimsel stratejide tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir risk azalması olmuştur (%6.5'e karşı %4.9; RO 0.75, %95 GA 0.63-0.90, P=0.001) ve bir ay sonunda ölümden bir fazlalık görülmemiştir (RO 0.82, %95 GA 0.50-1.34, P=0.043). İki



Şekil 8 Konservatif stratejiye (içi boş çubuklar) karşı erken girişimsel stratejinin (içi dolu çubuklar) karşılaştırıldığı altı çağdaş rastgele çalışmada ölüm veya miyokard infarktüsü. NNT=bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı, Kons.=konservatif.

yıllık izlemde, ölümcül olmayan Mİ oranı %9.1'e karşı %7.6'dır (RO 0.83, %95 GA 0.72-0.96, $P=0.012$) ve bir ay sonunda fazlalık yoktur (RO 0.93, %95 GA 0.73-1.19, $P=0.57$).³⁰⁹ RITA-3 izlemi ile 5 yıl sonunda³¹⁰ ve FRISC-2 ile iki ve 5 yıl sonunda, uzun dönemli mortalitede azalma olduğu doğrulanmıştır.^{122,308} Mehta ve arkadaşları³⁰⁶ tarafından yapılan meta-analizde, analiz edilen çalışmaların çoğu çağdaş değildir. Çalışmalardan dördünde, TIMI-3B, VANQWISH, MATE ve FRISC-2 çalışmalarında, stent ve GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanımı azdır ya da hiç yoktur.^{293,311,312} Daha yakın zamanda, Cochrane işbirliği ile yapılan en güncel çalışmaların incelemesinde, Mehta ve arkadaşları tarafından bildirilen gözlemler doğrulanmıştır. Bu meta-analizde konservatif stratejiye karşı girişimsel stratejide 2-5 yıllık izlemde girişimsel strateji ile erken dönemde mortalite fazlalığı lehine eğilim gözlenirken (RO 1.59, %95 GA 0.96-2.54), ölüm (RO 0.75, %95 GA 0.62-0.92) veya Mİ (RO 0.75, %95 GA 0.62-0.91) bakımından uzun dönemde anlamlı bir yarar gözlenmiştir.³¹³ Kısa süre önce yayımlanan ICTUS çalışması bu meta-analize dahil edilmemiştir; aslında bu çalışmanın bulguları rutin girişimsel stratejilerin üstünlüğü görüşüne meydan okumaktadır.³¹⁴ Bu çalışmada, 1200 hasta daha konservatif (selektif) bir stratejiye karşı erken girişimsel strateji gruplarına rastgele ayrılmışlardır. Selektif girişimsel strateji ve erken girişimsel strateji arasında 1 yıl sonunda ölüm, Mİ veya angina nedeniyle yeniden hastaneye yatış birincil bileşik son noktası bakımından fark gözlenmemiştir (%21.2'ye karşı %22.7, RO 1.07, %95 GA 0.87-1.33, $P=0.33$). Bu bulgular 3 yıllık izlemde korunmuştur.³¹⁵ Daha önceki çalışmalara paralel olarak, rutin girişim erken dönem daha fazla zarar ile ilişkili bulunmuştur. Mİ erken girişim grubunda anlamlı derecede daha sık bulunmuştur (%10.0'a karşı %15.0; RO 1.5, %95 GA 1.10-2.04, $P=0.005$). Mİ'lerin çoğu (%67) [CK-MB normalin üst sınırının (ULN) $\geq 1-3$ katı olarak tanımlanmıştır] gerçekte revaskülarizasyon işlemi ile ilişkili bulunmuştur. Bu ve daha önceki çalışmalar arasında uyumsuzluğun nedeni kısmen iki çalışma grubu arasındaki revaskülarizasyon oranındaki farkın küçük olu-

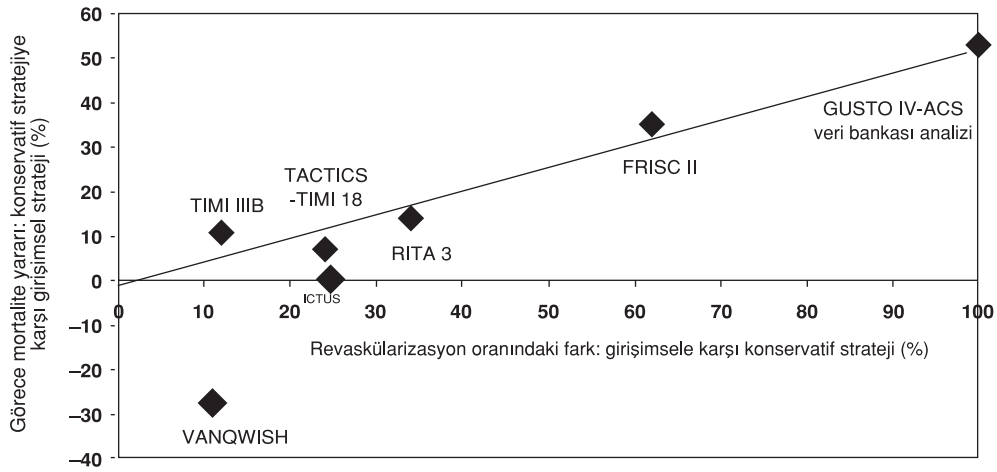
şuna ve taburcu olmadan önceki yüksek genel revaskülarizasyon oranına bağlanabilir (rutin girişimsel grupta %76 ve selektif grupta %40). Ayrıca, Mİ tanı ölçütü de çalışmalar arasında farklıdır (ULN üzerindeki her türlü CK-MB artışına karşı ULN'de 3 kattan daha fazla artış). Dahası, hastaların seçiminde yanlılık olabilir; çünkü bazı çalışmalarda hastaneye yatan tüm ardışık hastalar kabul edilmişken, bazılarında şiddetli derecede kararsız anginalı hastalar dahil edilmemiştir.

Tüm rastgele yöntemli çalışmalarda, konservatif koldaki hastaların büyük bir oranının revaskülarizasyon geçirmiş olması ("çaprazlama") revaskülarizasyonun gerçek yararının olduğundan az görülmesine neden olmaktadır.³¹⁶ Rutin ve selektif stratejiler arasındaki görece mortalite yararını kollarındaki revaskülarizasyon oranlarındaki gerçek farklılıklar ile karşılaştırırken bir lineer ilişki ortaya çıkmaktadır: revaskülarizasyon oranındaki fark ne kadar fazlaysa mortalite üzerindeki yarar da o kadar fazladır (Şekil 9).

Girişimselliğin zamanlaması

Acil anjiyografi ve revaskülarizasyon endikasyonları istisnası dışında, hastaneye yatış, tıbbi tedavi ve girişimsel değerlendirme arasındaki en uygun zamanlamanın ne olduğu konusundaki tartışma sürmektedir. ISAR-COOL çalışmasına, ST segment çökmesi (%65) veya cTnT artışı (%67) bulunan yüksek risk hastalarından 410'u ardışık olarak kaydedilmiş ve girişimin ertelenmesi sonlanımı düzeltmemiştir.³¹⁷ Bunun tersine, acil PKG'ye randomize edilen hastalarda (hastaneye kabulden ortalama 2.4 saat sonra) 30 gün sonundaki ölüm veya Mİ görülme sıklığı ertelenmiş PKG grubuna randomize edilen hastalara (hastaneye kabulden ve tıbbi tedaviden 86 saat sonra) göre daha düşüktür (%11.6'ya karşı %5.9; RO 1.96, %95 GA 1.01-3.82, $P=0.04$). Benzer şekilde, GP IIb/IIIa inhibitörleri ile revaskülarizasyon öncesi tedavide TACTICS-TIMI-18 çalışmasında erken dönemde bir zarar gözlenmemiştir (PKG için ortalama erteleme 22 saattir).⁷³

Bu bulgulardan farklı olarak, ICTUS çalışmasında randomizasyondan sonraki 48 saat içinde erken rutin girişimsel tedavi-



Şekil 9 Revaskülarizasyon stratejileri arasındaki görece mortalite yararının gösterilebilme yeteneği her iki randomizasyon kolu arasındaki revaskülarizasyon oranlarına bağlıdır. Cannon ve arkadaşlarından³¹⁶ uyarlanmıştır.

de olguların %56'sı ve ilk hastaneye yatış sırasında olguların %76'sı MI fazlalığı ile ilişkili bulunmuştur (%10.0'a karşı %15.0; RO 1.5, %95 GA 1.10-2.04, $P=0.005$). FRISC-2 çalışmasında ve GRACE ve CRUSADE kayıtlarında da hızlandırılmış kateterizasyon daha kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur.³¹⁸⁻³²⁰

Buna göre, güncel kanıtlar, çağdaş farmakolojik yaklaşım ile stabilize edilen NSTEMI-AKS hastalarında acil anjiyografi şeklindeki sistemik bir yaklaşımı zorunlu göstermemektedir. Benzer şekilde, kateterizasyon bulunmayan merkezlere kabulü yapılan stabilize hastaların hemen sevk edilmesi zorunlu değildir; ancak, 72 saat içinde işlem organize edilmelidir.

5.4.3 Perkütan koroner girişim

Koroner arter içi stent kullanımı ve çağdaş antitrombotik ve antitrombotik tedavi ile NSTEMI-AKS hastalarında PKG sonrası sonlanım belirgin şekilde düzelmiştir. Kanama komplikasyonları iskemiyin şiddeti ve hastanın risk profili ile dengeli tutulmalıdır. Giriş yeri seçeneği operatörün uzmanlığına ve tercihi-ne bağlıdır. Giriş yeri kanama komplikasyonlarını azaltıcı farmakoloji dışı stratejiler arasında kapatma cihazlarının kullanımı ve radyal yaklaşım yer almaktadır. İntraaortik balon pompasının kullanımına izin vermesi için hemodinamik bozukluğu olan kişilerde femoral yaklaşım tercih edilir. PKG geçiren tüm hastalarda olduğu gibi, bu ortamda stent yerleştirilmesi ani kapanma ve yeniden daralma tehdidinin azalmasına yardımcı olur. Bu özgül popülasyonda DES güvenlik ve etkinliği ileriye dönük olarak denenmemiştir; ancak, NSTEMI-AKS hastaları PKG çalışmalarının çoğunda hastaların %50'ye varan bir oranını temsil etmektedir. Ruhsatlı DES, bu ortamda yeniden daralmayı azaltmada eşit derecede etkin gibi görünmektedir ve bu saptama, rastgele çalışmaların altgrup analizleri ve gerçek yaşam verileriyle gösterilmiştir.³²¹ PKG geçiren stabil hastalar ile karşılaştırıldığında NSTEMI-AKS hastalarında (sub)akut stent trombozu görülme sıklığı daha yüksek olmasına karşın, bu özgül koşullar altında DES kullanımının daha yüksek (sub)akut stent trombozu riski taşıdığı gözlenmemiştir.²⁸⁷ Akut veya subakut stent trombozunun potansiyel olarak ağır sonuçları dikkate alındığında, stent yerleştirildikten sonraki bir yıl içinde klopidogrel kesilmesini gerektirecek kalp dışı girişim veya cerrahi geçirmesi planlanan hastalarda çıplak metal stent

(BMS) kullanılması önerilmektedir.^{322,323} Uzun dönemli VKA tedavisi gerektiren hastalarda da bu strateji düşünülmelidir. Ayrıca, DES özellikle karmaşık durumlarda prospektüs dışı endikasyonlarda kullanıldığında, stent trombozu riski ve ölüm ve MI riski bakımından DES'in uzun dönemdeki güvenliğine ilişkin şüpheler ortaya atılmıştır.³²⁴ Son veriler, DES yerleştirildikten sonra aktif ilaçtan (sirolimus veya paklitaksel) bağımsız olarak ikili antitrombotik tedavinin bir yıl sürdürülmesi gerektiğini göstermektedir.^{325,326} Endişeler tam olarak ele alınmadıkça ve durum tam olarak açıklığa kavuşturulmadıkça, BMS veya DES kullanım seçeneği potansiyel riske karşı yarar değerlendirmesinin her hastada yapılması temelinde gerçekleştirilmelidir.^{325,326}

NSTEMI-AKS'de uygulanacak PKG ile ilgili temel sorun, ICTUS çalışmasında %10'a varmış olan periprocedürel MI görülme sıklığının görece yüksek oluşu şeklinde durmaktadır.³¹⁴ Antitrombotik tedavi kullanımı periprocedürel MI görülme sıklığını anlamlı derecede azaltmıştır.³²⁷ Ancak, debris veya plak parçacıklarının embolizasyonu en yeni antitrombotik ve antitrombotik yardımcı tedavilerle tam olarak önlenemez.³²⁸ Çok çeşitli filtre ve/veya distal koruma cihazları test edilmiş, fakat klinik sonlanımı düzelttikleri gösterilememiştir. Ancak safen ven greft girişimi yapılan altgrup buna istisnadır.³²⁹

Güncel olarak, anjiyografi ile saptanan önemli olmayan sorumlu lezyonla veya sorumlu lezyon bulunmadan koroner tıkanıklık varlığında, DES kullanımı şeklinde olsa bile ("plak mühürleme") PKG'nin rutin uygulanmasını destekleyecek sonlanım verileri yoktur.³⁰¹

5.4.4 Koroner arter bypass greft

İlk hastaneye yatış sırasında bypass cerrahisi geçiren NSTEMI-AKS hastalarının oranı yaklaşık %10'dur.³¹⁴ Başlangıçta agresif antitrombotik tedavi görmüş olmalarına karşın, bypass cerrahisi geçirecek hastalarda kanama komplikasyonları riskinin dikkate alınması önemlidir.^{330,331} Genelde, üçlü veya hatta ikili antitrombotik rejimi ile ön tedavi, erken bypass cerrahisi için yalnızca bir görece kontrendikasyon kabul edilmelidir. Fakat kanama ve trombosit transfüzyonlarını en aza indirmek için özgül cerrahi ölçütler gereklidir (bakınız Bölüm 5.3.3 Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ve 6.2 Trombositopeni).

5.4.5 Perkütan koroner girişim ve koroner arter bypass greft uygulamasının endikasyonları

Acil işlem dışında, NSTE-AKS'deki revaskülarizasyon tekniği seçimi elektif revaskülarizasyon işlemleri ile aynıdır. Çok damara stent uygulanan PKG ile bypass cerrahisinin karşılaştırıldığı, rastgele yöntemli, kontrollü çalışmalardan anlaşıldığı üzere, NSTE-AKS varlığı, tedavi stratejisi ve sonlanım arasında hiçbir etkileşim olmamıştır.^{331,332}

Çok damar hastalığı bulunanlarda, tüm önemli darlıklar bir kerede tedavi edilebilir. Evreli bir işlem dikkate alınabilir ve sorumlu lezyon acil PKG ile tedavi edilir ve daha sonra diğer lezyonların tedavi gereksinimi yeniden değerlendirilir.

Girişimsel değerlendirme ve revaskülarizasyon için öneriler (ayrıca bakınız Bölüm 8 Tedavi stratejileri).

- Dinamik ST yükselmesi, kalp yetersizliği, yaşamı tehdit edici aritmiler veya hemodinamik kararsızlık ile ilişkili refrakter veya yineleyen anginası bulunan hastalara acil koroner anjiyografi uygulanması önerilir (I-C).
- Orta-yüksek risk özellikleri gösteren hastalarda erken (<72 saat) koroner anjiyografi ve bunu izleyerek revaskülarizasyon (PKG veya KABG) önerilir (I-A).
- Orta-yüksek risk özellikleri bulunmayan hastalarda rutin girişimsel işlemler önerilmemekte (III-C), fakat girişimsel olmayan değerlendirme ile iskeminin indüklenmesi önerilmektedir (I-C).
- Anlamli olmayan lezyonlara PKG önerilmemektedir (III-C).
- Risk-yarar oranı kritik değerlendirmeden geçtikten sonra ve ikili antitrombotik tedavinin kesilmesini zorunlu kılan bilinen komorbiditelere ve kısa-uzun dönemde kalp dışı cerrahiye olan gereksinime (örn. planlanan girişim veya diğer durumlar) dayanarak yerleştirilecek stentin türüne (BMS veya DES) karar verilmelidir (I-C).

5.5 Uzun dönem tedavi

NSTE-AKS hastalarında ilk evreden sonra yineleyen iskemi riski yüksektir. Bu nedenle, uzun dönem tedavinin zorunlu bir unsuru aktif ikincil korunmadır. Rastgele yöntemli klinik çalışmalarda veya gözlemsel çalışmalar ve kayıt sistemlerinde, NSTE-AKS olaylarından sonra iskemik olayların yineleme riskini azaltmada etkin olan birkaç önlem ve tedavi kanıtlanmıştır. Ancak, birkaç kayıt sisteminde, bu yaşam tarzı ile ilgili önlemlerin ve ilaç tedavilerinin gereğinden az kullanıldığı ortaya konulmuştur. Hekimin rolü uzun dönemli sonlanımı düzeltmek için NSTE-AKS hastalarının uygun tedaviyi ve yaşam tarzı önlemleri ile ilgili danışmanlık hizmetini almasını sağlamaktır. İkincil korunma için uygulanacak tüm önlem ve tedavilerin ayrıntılı olarak ele alınması bu belgenin kapsamı dışındadır, ancak çok önemli olanlarına vurgu yapılacaktır. İkincil korunma ile ilgili ayrıntılı öneriler diğer kılavuzlarda geniş olarak tanımlanmıştır.³³³⁻³³⁵

5.5.1 Yaşam tarzı

Diğer bildirimlerde geniş olarak tanımlanmış, yaşam tarzı ile ilgili birkaç girişimin, NSTE-AKS dahil, KAH bulunan hastalarda olayların uzun dönemde yinelemesini azaltmada etkin olduğu kanıtlanmıştır.³³³⁻³³⁶

Sigaranın bırakılması uzun dönemde ulaşılmış güç bir hedeftir. Yeniden sigaraya başlanması sık görülen bir durumdur.

Nikotin replasmanı ve bupropion gibi yardımcı ilaç tedavileri ne ek olarak aktif danışmanlık yapılması gereklidir.³³³⁻³³⁵

Düzenli fiziksel aktivite teşvik edilmelidir. Otuz dakika süreyle orta yoğunlukta aerobik aktivite, mümkünse her gün veya en az haftada beş gün önerilmektedir. Yüksek riskli hastalar için programın tıbbi denetim altında sürdürülmesi gerekli olabilir.³³³⁻³³⁵

Doymuş yağların alımının azaldığı, düşük tuz alımının temel olduğu sağlıklı diyet zorunludur. Düzenli sebze ve meyve tüketilmesi teşvik edilmelidir. İlimli alkol tüketimi yararlı olabilir.³³⁷

5.5.2 Kilo verme

Obez ve aşırı kilolu hastalarda kilo verme teşvik edilmelidir. Fiziksel aktiviteye dönüş kilo vermeyi kolaylaştırabilir. Anlamli düzeyde kilo verilmesi güçtür ve bugüne kadar kesin olarak önerilebilecek bir farmakoterapi ortaya çıkmamıştır; ancak, endokanabinoid sistem ile etkileşimde bulunan bazı özümlü ilaçların çok az yan etki ile sürdürülebilir kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir.^{338,339} Kilo vermenin lipid profili ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisi vardır. Teorik hedef vücut kitle indeksinin <25 kg/m² olması veya bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm olmasıdır. Bunlar uzun dönemdeki hedefler olmakla birlikte, başlangıçta, ilk noktaya göre %10 kilo kaybı ilk adımdır. Başlangıçta %10 kilo kaybı sağlanmış ve sürdürülmüş ise daha ileri kilo verme girişiminde bulunulabilir.

5.5.3 Kan basıncı kontrolü

Hedef, diyabetik olmayan hastalarda <140/90 mmHg ve diyabetik ve kronik böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda <130/80 mmHg düzeyidir. Kan basıncı kontrolü sağlanmasında yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle fiziksel aktivite ve ayrıca kilo kaybı ve farmakoterapi çok önemlidir.³³³⁻³³⁵

5.5.4 Diyabet tedavisi

Glisemik denge anormallikleri (bozulmuş açlık glukoz düzeyi, bozulmuş glukoz toleransı veya anormal açlık glukoz düzeyi), kanıtlanmış NSTE-AKS bulunan tüm bireylerde aktif olarak araştırılmalıdır. Kesin diyabetik olan hastalarda hedef, HbA_{1c} düzeylerinin ≤%6.5 olmasıdır. Endokrinoloji uzmanlarından konsültasyon istenmesi önerilir. Obez hastalarda kilo kaybına ek olarak yaşam tarzı değişiklikleri ve uyarlanmış farmakoterapi çok önemlidir. Bozulmuş açlık glukoz düzeyi veya bozulmuş glukoz toleransı bulunan hastalarda, bugüne kadar, yaşam tarzı değişiklikleri dışında özgül bir tedavi önerilmemiştir.³⁴⁰

5.5.5 Lipid profili ile ilgili girişimler

NSTE-AKS'nin uzun dönem tedavisinde önemli bileşenler, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDLc), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDLc) ve trigliseridler ile ilgili tedavi girişimleridir. Kanıtların çoğu LDLc düşüşü alanında elde edilmiştir ve düşüşü en iyi sağlayan ilaçlar, statinler veya statinlerin diğer lipid düşürücü ilaçlarla kombinasyonudur. Düşük HDLc ya da yüksek trigliserid düzeylerini düzeltici diğer girişimler bazı hastalarda gerekli olabilir; ancak, uzun dönemli sonlanım üzerinde bu önlemlerin etkisi kesinlik kazanmamıştır.

Statinler

Uzun dönem statin tedavisi tüm KAH türlerinde, NSTE-AKS sonrasında ve kronik KAH belirtisi olan hastalarda sonlanımı

düzeltilmektedir.³⁴¹⁻³⁴⁴ Bu yararlı etkiler, kadınlar ve erkekler, yaşlılar, sigara kullananlar, diyabetik hastalar, hipertansif hastalar veya kronik böbrek yetersizliği (KBY) bulunan hastalar dahil, tüm altgruplarda gösterilmiştir. Son kılavuzlarda LDLc'nin <100 mg/dL (<2.6 mmol/L) altına indirilmesi için diyet girişimleri ve statinler veya diğer lipid düşürücü ilaçlarla uygulanan farmakoterapinin kombine edilmesi önerilmektedir. Ancak, LDLc düşürülmesinin iki yönü özgül olarak ele alınmalıdır: NSTE-AKS akut evresinde statinlerin erken reçete edilmesi ve LDLc düzeylerinin <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) altına indirilmesinde agresif lipid düşürücü tedavinin etkisi³³³⁻³³⁵

NSTE-AKS sonrasında hemen statinlere başlanmasının gerekçesi, plak stabilizasyonu olasılığını, anti-enflamatuar etkileri ve endotel işlevinin onarımını içermektedir. Ayrıca, NSTE-AKS uzun dönem tedavinin başlatılması ve sürdürülmesi için bir uyarıcı olabilir; öte yandan, kronik evrede, tedavi alınması ve sürdürülmesinde daha az titiz olunur.

Çalışmalarda, kayıt sistemlerinde, meta-analizlerde ve NSTE-AKS *post hoc* analizlerinde, bugüne kadar, akut fazdan sonra hemen statin başlanmasının yararı hiç bildirilmemiş veya çok az bir yarar bildirilmiştir.^{14,345-349} Bu sorunu özgül olarak ele alan, rastgele yöntemli daha yeni çalışmalarda, erken agresif lipid düşürücü tedavinin LDLc'de açık ve önemli bir düşüşe yol açtığı ama bunun kısa dönemli sonlanımda gözle görülür bir büyük etki sağlamadığı gösterilmiştir.³⁵⁰⁻³⁵² On üç çalışmayı ve 17 963 hastayı içeren daha yeni bir meta-analizde, statin tedavisine erken başlanmanın güvenli olduğu ve sonlanım üzerinde pozitif etkileri bulunduğu ve 2 yıllık izlem sonunda ölüm ve kardiyovasküler olay oranında yararlı etkiler gözlemlendiği ortaya çıkarılmıştır (RO 0.81, %95 GA, 0.77-0.87, $P<0.001$). Sağlıkım yararı yalnızca 4 ay sonra görünür hale gelmiştir ve 12 ay sonunda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır.³⁵³

PROVE-IT çalışmasında, geniş bir yelpazedeki NSTE-AKS hastalarında ılımlıya karşı agresif lipid düşürücü tedavinin potansiyel yararı karşılaştırılmıştır.³⁵⁴ Bu çalışmaya total kolesterol düzeyi <240 mg/dL (6.2 mmol/L) olan STE-AKS ve NSTE-AKS hastaları kaydedilmiştir. Hasta kabulden sonraki 10 gün içinde pravastatin 40 mg veya atorvastatin 80 mg ile tedaviye başlanmış ve izlem 18-36 ay sürdürülmüştür. Çalışma sonunda, LDLc düzeyleri pravastatin kolunda %21 [medyan 95 mg/dL (2.46 mmol/L) düzeyine] azalmıştır ve atorvastatin kolunda bu azalma %49 olmuştur [medyan 62 mg/dL (1.6 mmol/L) düzeyine] ve tedavi etkisinin çoğu 30 gün içinde sağlanmıştır. Birincil bileşik son nokta (ölüm, MI, yeniden hastaneye yatış gerektiren kararsız angina, revaskülarizasyon veya inme) yoğun olmayan tedavi koluna göre yoğun tedavi kolunda %16 azalmıştır. Sonlanımlardaki farklılık 30 gün içinde görülmeye başlamıştır. LDLc <70 mg/dL (1.81 mmol/L) düzeylerine ulaşan hastalarda olay oranı düzeyin daha yüksek olduğu kişilere göre daha düşüktür. hsCRP düzeyleri statin tedavisinden sonra <2 mg/L olan kişilerde de >2 mg/dL olanlara göre benzer bir farklılık gözlenmiştir. Böylece, LDL veya hsCRP düzeylerinde sırasıyla <70 mg/dL (1.81 mmol/L) ve <2 mg/L düzeylerine azalma ile ilişkili yoğun lipid düşürücü tedavinin AKS sonrasında sonlanımın düzeltilmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Diğer lipid düşürücü ilaçlar

Fibratlar, nikotinik asit ve ezetimibin NSTE-AKS ortamında yararına ilişkin veriler kısıtlıdır. Statin ve ezetimib kombinasyonunun dikkate değer oranda LDLc düşürücü kapasitesi, büyük ölçekli bir çalışmada, AKS hastalarında konvansiyonel statin tedavisine karşı denetlenmektedir (IMPROVE-IT). Düşük HDLc düzeylerinin KAH ve KAH'a bağlı ölüm için risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda, HDLc düzeylerinin yükseltilmesinin KAH gelişmesini önleyebileceği izlenimi edinilmiştir. Çalışma başlangıcına göre HDLc düzeyindeki her 1 mg/dL artış (0.03 mmol/L), KAH veya MI nedeniyle ölüm riskinde %6 azalma sağlamaktadır.^{355,356} Nikotinik asidin HDLc düzeylerini anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir. Eski tarihli ya da küçük ölçekli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, HDLc artırılmasının koroner olaylarda anlamlı bir risk azalmasına yol açabileceğini düşündürmektedir.³⁵⁷ Bu terapötik olasılığın araştırıldığı büyük bir klinik çalışma sürdürmektedir. Bu çalışmada statin artı nikotinik asidin (niasin) keskinleşmiş aterosklerotik hastalığı ve aterosklerotik lipid profili bulunan hastalarda tek başına statin ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay oranını azaltma potansiyeli değerlendirilecektir (AIM-HIGH çalışması). HDLc düzeyini artırma yönündeki diğer tedavi yaklaşımları başarısız olmuştur.³⁵⁸

Ayrıca, kronik aerobik egzersizin HDLc'yi artırdığı gösterilmiştir ve mümkün olan her zaman yapılması³⁵⁹ önerilmelidir (bakınız Bölüm 5.6 Rehabilitasyon ve fiziksel aktiviteye dönüş).

Lipid düşürücü tedaviye ilişkin öneriler

- Statinler, kolesterol düzeyinden bağımsız olarak NSTE-AKS hastalarında (kontrendikasyon yokluğunda) önerilmektedir ve LDLc <100 mg/dL (<2.6 mmol/L) düzeylerinin sağlanması amacıyla hasta kabulden sonra erken dönemde (1-4 gün içinde) başlanır (I-B).
- Hedef LDLc düzeylerinin <70 mg/dL (1.81 mmol/L) olduğu yoğun lipid düşürücü tedaviye hasta kabulden sonraki 10 gün içinde başlanması önerilmektedir (IIa-B).

5.5.6 Antitrombotik ilaçlar ve antikoagülanlar

Bakınız Bölüm 5.2 Antikoagülanlar ve 5.3 Antitrombotik ilaçlar.

5.5.7 Beta blokerler

Formel bir kontrendikasyon bulunmadıkça, kalp yetersizliği olsun ya da olmasın, SV işlev azalması gözlenen tüm hastalara beta bloker tedavisi başlanmalıdır. Diğer hastalarda, beta blokerler yararlı olabilir; ancak, uzun dönemli yararları kesinlik kazanmamıştır. Meta-analiz ve kayıt sistemleri verileri, beta blokerler ile uzun dönem tedavinin NSTE-AKS hastalarında ölüm riskinde anlamlı bir azalmaya yol açabileceğini göstermiştir.³⁶⁰

Beta blokerlerin kullanılmasına ilişkin öneriler

- Beta blokerler, SV işlevi azalan tüm hastalara verilmelidir (I-A).

5.5.8 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) MI sonrası SV sistolik işlevi azalmış (klinik kalp yetersizliği ile birlikte veya değil) olan hastalarda yeniden biçimlenmeyi azaltma ve sağlıkımı iyileştirmede yararlıdır.³⁶¹⁻³⁶³ Bu nedenle, başlangıçtaki kullanımları SV sistolik işlevi azalmış hastalar ile sınırlıdır. Daha sonra, birkaç çalışmada, ACE inhibitörlerinin, ateroskleroza ilişkin risk faktörleri bulunan veya kesinleş-

miş aterosklerotik hastalığı olan hastalarda SV işlevinden bağımsız olarak ve ilacın kan basıncı düşürücü etkisinin ötesinde yararlı etkisi bulunduğu izlenimi edinilmiştir.^{268,364,365} ACE inhibitörlerinin anti-aterojenik etkilerini göstermek ana amacıyla yapılan büyük çalışmaların meta-analizinde, bu ortamda 4 yıl sonunda ölüm riskinde %14 azalma gösterilmiştir.³⁶⁶⁻³⁶⁸ Bugüne kadar, yalnızca ramipril ve perindoprilin etkinliği gösterilmiştir. Bu endikasyonda ACE inhibitörlerinin reçete edilmesi, etkinliği kanıtlanmış ilaçlar ve dozlar ile kısıtlanmalıdır.³⁶⁹ Kararlı KAH bağlamında kanıtlanmış olmasına karşın, bu bulguların geçerliliği NSTE-AKS'ye de genişletilmiştir. SV sistolik işlevi azalan hastalarda, kontrendikasyon yoksa, hasta kabulden sonraki ilk gün içinde ACE inhibitörleri ile tedaviye başlanmalıdır. Diğer hastalarda tedavi, hastanede yatarken başlatılmalıdır.

ACE inhibitörleri ile ilgili öneriler

- ACE inhibitörleri, SVEF \leq %40 olan hastalarda ve diyabetik, hipertansif ve KBH bulunanlarda, kontrendikasyon bulunmadığı sürece, uzun dönemde kullanılmalıdır (I-A).
- ACE inhibitörlerinin iskemik olayların yinelemesinin önlenmesi için tüm diğer hastalarda uygulanması düşünülmelidir (IIa-B). Etkinliği kanıtlanmış ilaçlar ve dozlar önerilmektedir (IIa-C).

5.5.9 Anjiyotensin-II reseptör blokerleri

Son çalışmalarda, anjiyotensin-II reseptör blokerlerinin (ARB'ler), SV sistolik işlevi azalmış akut MI hastalarında kullanılabilirliği gösterilmiştir.^{370,371} ACE inhibitörlerinin yerine veya onlarla kombine olarak kullanılabilirler. ACE inhibitörlerinin tersine, anti-aterojenik ilaç olarak kullanılacaklarına ilişkin kesin veriler yoktur. SV sistolik işlevi azalmış hastalarda, kontrendikasyon bulunmadığı durumlarda, hasta kabulden sonraki ilk gün içinde kullanılmaya başlanmalıdır.

Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kullanımına ilişkin öneriler

- ARB'ler, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen ve/veya kalp yetersizliği veya SVEF $<$ %40 olan MI hastalarında kullanılmalıdır (I-B).

5.5.10 Aldosteron reseptör antagonistleri

Spironolaktunun SV sistolik işlev bozukluğu ve kronik kalp yetersizliği (NYHA Sınıf III ve IV) olan hastaların tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir.³⁷² Spironolaktunun kronik kullanımı sırasında, ilacın progesteron reseptörlerine bağlanmasına bağlı olarak bir hasta azınlığında jinekoma gelişmiştir. Eplerenon progesteron reseptörüne spironolaktona göre 1000 kat daha az afinitesi olan yeni bir aldosteron reseptör antagonistidir. Eplerenon MI sonrası (ST yükselmeleri ile birlikte veya değil) hastalarda ve semptomatik kalp yetersizliği veya diyabeti bulunan, SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda rastgele yöntemli, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.³⁷³ Optimum tıbbi ve girişimsel tedaviye ek olarak oral eplerenonun akut kullanımı sonlanımdaki (morbidite ve mortalitede) düzelleme ile ilişkili bulunmuştur. Aldosteron reseptör antagonistleri, ağır böbrek yetersizliği [serum kreatinin, erkeklerde $>$ 2.5 mg/dL (221 μ mol/L) ve kadınlarda $>$ 2.0 mg/dL (177 μ mol/L)], hiperkalemi ya da potasyum düzeyleri kontrolü için seri ölçümlerin yapılmayacağı durumlarda kullanılmamalıdır.

Aldosteron reseptör antagonistlerinin kullanımına ilişkin öneriler

- MI sonrası ACE inhibitörleri ve beta blokerler ile tedavi almakta olan, SVEF $<$ %40 olan ve diyabeti veya kalp yetersizliği bulunan ve yanı sıra önemli böbrek hastalığı veya hiperkalemi bulunmayan hastalarda aldosteron blokajı düşünülmelidir (I-B).

5.6 Rehabilitasyon ve fiziksel aktiviteye dönüş

NSTE-AKS sonrasında, işlevsel kapasitenin ve günlük aktivite ve işte çalışma yeteneğinin değerlendirilmesi gereklidir. Bu yetenek, başka faktörlerin yanı sıra kalp işlevi, KAH yaygınlığı, rezidüel iskemi varlığı ve boyutu ve kalp aritmilerine olan eğilimden etkilenir. Her hasta NSTE-AKS sonrasında taburcu olduktan sonraki 4-7 hafta içinde EKG kılavuzluğunda bir efor testinden (veya efor testi yapılamıyorsa veya EKG'nin yorumlanması güçse, girişimsel olmayan bir diğer test) geçmelidir.³⁷⁴⁻³⁷⁶ Yaklaşık hesapla, boş zaman, mesleki veya cinsel aktiviteler dahil fiziksel aktivite, metabolik eşdeğerler (METS) olarak ifade edilen maksimum efor kapasitesinin %50'sinde tutulmalıdır ve zaman içinde aşamalı olarak artırılmalıdır. SV sistolik işlevi korunmuş (EF $>$ 0.40) ve efor testinde indüklenebilir iskemi veya aritmi bulunmayan hastalar çalışma yaşamına geri dönebilir. İş ortamı ofiste, 8 saat mesai yapılabilir. Kol gücüne dayalı bir işte, iş yükü, stres testinde değerlendirilen maksimum efor kapasitesinin %50'sini aşmamalıdır. İşgünü ilk ay içinde 4 saati geçmemeli ve daha sonra her ay 2 saat artırılmalıdır. İlimli SV sistolik işlev bozukluğu olan (EF 0.30-0.40 arası) veya efor testi sırasında hafif iskemisi bulunan bir hasta ofis ortamında çalışmaya geri dönebilir ancak kol gücüyle çalışmaya döndürülmemelidir. Ağır SV sistolik işlev bozukluğu olan (EF $<$ 0.30) veya efor testine anlamlı iskemisi olan hastalar ofis çalışma ortamında efor kapasitesinin $>$ 5 METS olması ve belirti bulunmaması koşuluyla dönebilirler. Aksi takdirde, kişi çalışmamalıdır. Cinsel aktivite dahil diğer aktivitelere gelince, girişimsel olmayan test hekimin bu konudaki tavsiyesine de kılavuzluk edebilir. Genelde, efor kapasitesi $>$ 5 METS olan bir kişi rutin cinsel aktivitede bulunabilir. Hekim, hastayı fiziksel ve cinsel aktiviteyi sürdürmenin zamanlaması konusunda bilgilendirmeli ve bunun için, yukarıda söz edilen kardiyak parametreleri ve yanı sıra kalp kateterizasyonundan sonra arteriyel ponksiyon bölgesinin durumu gibi diğer faktörleri dikkate almalıdır. Tüm olgularda, kardiyolog ve birinci basamak hekimiyle yakın işbirliği gereklidir.

Rehabilitasyon ve fiziksel aktiviteye dönüşle ilgili öneriler

- NSTE-AKS sonrasında, işlevsel kapasitenin değerlendirilmesi önerilmektedir (I-C).
- NSTE-AKS bulunan her hastada, taburcu olduktan sonraki 4-7 hafta içinde EKG'nin kılavuzluk ettiği bir efor testi (teknik olarak mümkünse) veya buna denk, girişimsel olmayan iskemisi testi yapılmalıdır (IIa-C).
- Kardiyovasküler durum ve işlevsel fiziksel kapasite değerlendirme bulguları temelinde, hastalar geri dönüşün zamanlaması ve boş zaman, iş ve cinsel aktivite dahil fiziksel aktivitenin önerilen düzeyleri hakkında bilgilendirilmelidir (I-C).

6. Komplikasyonlar ve tedavisi

6.1 Kanama komplikasyonları

NSTE-AKS tedavisinde en sık görülen iskemik olmayan komplikasyonlar kanama komplikasyonlarıdır. Kanamanın şiddetini derecelendirmek için kanamanın klinik yönleri (yeri ve hemodinami üzerindeki etkileri) ve/veya kan transfüzyon gereksinimi ve yanı sıra hemoglobin düşüş boyutu dahil birkaç tanım kullanılmaktadır (Tablo 7).³⁷⁷ Kanama, şiddetli, yaşamı tehdit edici, büyük ya da küçük olarak derecelendirilir. Ancak, aynı terim, kullanılan tanıma bağlı olarak farklı şiddet derecelerini temsil edebilir. Bu, kanama şiddetini derecelendirmek için aynı çalışma popülasyonunda farklı tanımlar kullanılmasına bağlı olarak farklı kanama komplikasyon oranları gözlenebileceği anlamına gelmektedir. Bu, aynı zamanda, çalışmalar arasında kanama sıklığı karşılaştırmasının zor olabileceği anlamına gelmektedir.

Kanama tanımı ile ilgili tüm bu sınırlılıklara dikkate alınarak, NSTE-AKS yelpazesi içinde büyük kanama oranlarının %2-8 arasında değiştiği hesaplanmaktadır ve oranlar, büyük oranda, kullanılan tedavi türüne ve özellikle de antitrombotik ve antitrombotik tedavinin türü ve dozuna, girişimsel işlemlere ve diğer faktörlere bağlıdır (Tablo 8).^{377,378} Rastgele yöntemli çalışmalarda, bildirilen sıklık oranları OASIS-2, PRISM ve PURSUIT'te <%2 ile SYNERGY'de >%8 arasında değişmektedir.^{164,178,236} Kayıt sistemlerinden alınan rakamlar genellikle klinik çalışmalardan daha yüksektir. CRUSADE kayıt sisteminde, kan transfüzyonu büyük kanamanın yardımcı belirteci olarak kullanılmış ve hastalarda oran %15 bulunmuştur;²⁵² bu durum muhtemelen ABD'de girişimsel stratejinin daha yüksek oranda olmasını yansıtmaktadır. GRACE kayıt sisteminde, 24 045 hastadan alınan veriler, STE-AKS hastalarında genel büyük kanama görüme oranının %3.9 olduğunu gösterirken, NSTE-AKS hastalarında bu oran %4.7 ve kararsız anginada %2.3'tür.³⁷⁹

6.1.1 Kanama riski belirleyicileri

GRACE kayıt sisteminde büyük kanama bağımsız belirleyicileri; ileri yaş (10 yıllık artış için OO 1.22, $P=0.0002$), kadın cinsiyet (OO 1.36, $P=0.0116$), kanama öyküsü (OO 2.18, $P=0.014$), PKG kullanılması (OO 1.63, $P=0.0005$), böbrek yetersizliği öyküsü (OO 1.53, $P=0.0062$) ve GP IIb/IIIa kullanılması (OO 1.86, $P=0.0001$) ve diğer faktörlerdir (Tablo 8).³⁷⁹ Özellikle kadınlarda, yaşlılarda ve böbrek yetersizliği olanlarda aşırı dozlar da kanama riskini artırmaktadır.¹⁶⁸ Böbrek işlev bozukluğu kritik bir rol oynamaktadır. Kanama riski azalan KrKI ile birlikte üstel olarak artar.^{176,382} KrKI düzeyleri 60 mL/dakika olanlarda kanama riskinde keskin bir artış olduğu zaten gözlenmiştir. Uygun antitrombotik dozunun daha iyi tanımlanması için ilacın böbrek işlev bozukluğunun düzeyi dikkate alınarak verilmesi gereklidir.

Ayrıca, aynı çalışma başlangıcı özellikleri; yani yaş, cinsiyet ve böbrek işlevi, hem ölüm hem de kanama riskini etkilemektedir. GRACE kayıt sisteminde, Şekil 10'da gösterildiği üzere, azalan böbrek işlevi ile görülen kanama riskindeki artış, ölüm riski artışı ile paralellik göstermektedir. Bu saptama yüksek riskli hastalarda agresif girişimsel ve/veya antikoagülan/antitrombotik tedavi uygulanırken ihtiyatlı olunması gerektiği anlamına gelmektedir. KBH hastalarında antikoagülanların dozu seçilirken de özel dikkat gösterilmelidir.

Son bildirimlere göre, başlangıçtaki hemoglobin/hematokrit düzeyinin de işlemlerle ilişkili olan veya olmayan kanama-

Tablo 7 TIMI³⁸⁰ ve GUSTO³⁸¹ kanama tanımı unsurları

| TIMI kanama sınıflandırması ³⁸⁰ | |
|---|--|
| Büyük | Intrakraniyal kanama veya klinik olarak aşikâr kanama (görüntüleme dahil) ve hemoglobin konsantrasyonunda ≥ 5 g/dL azalma |
| Küçük | Klinik olarak aşikâr kanama (görüntüleme dahil) ve hemoglobin konsantrasyonunda $3 < 5$ g/dL azalma |
| Minimal | Klinik olarak aşikâr kanama (görüntüleme dahil) ve hemoglobin konsantrasyonunda < 3 g/dL azalma |
| GUSTO kanama sınıflandırması ³⁸¹ | |
| Şiddetli veya yaşamı tehdit edici | Intrakraniyal kanama veya hemodinamik bozukluğa neden olan ve girişim gerektiren kanama |
| Orta | Kan transfüzyonu gerektiren, ancak hemodinamik bozulmaya neden olmayan kanama |
| Hafif | Şiddetli veya orta kanama ölçütlerini karşılamayan kanama |

Tüm TIMI sınıflandırmalarında kan transfüzyonları dikkate alınmıştır ve her bir ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile hemoglobin değerleri 1 g/dL uyarlanmıştır.

Tablo 8 ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsülü hastalarda büyük kanama için çok değişkenli model³⁷⁹

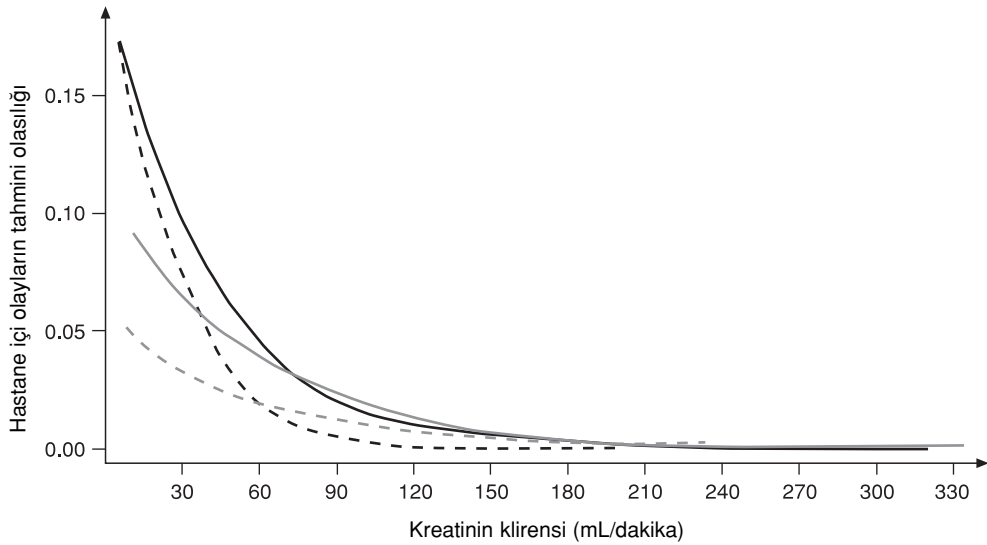
| Değişken | Uyarlanmış OO | %95 GA | P değeri |
|--|---------------|-----------|----------|
| Yaş (10 yıllık artış başına) | 1.22 | 1.10-1.35 | 0.0002 |
| Kadın cinsiyet | 1.36 | 1.07-1.73 | 0.0116 |
| Böbrek yetersizliği öyküsü | 1.53 | 1.13-2.08 | 0.0062 |
| Kanama öyküsü | 2.18 | 1.14-4.08 | 0.014 |
| Ortalama arter basıncı (20 mmHg azalma başına) | 1.14 | 1.02-1.27 | 0.019 |
| Diüretikler | 1.91 | 1.46-2.49 | <0.0001 |
| Yalnızca DMAH | 0.68 | 0.50-0.92 | 0.012 |
| DMAH ve UFH ^a | 0.72 | 0.52-0.98 | 0.035 |
| Yalnızca GP IIb/IIIa inhibitörleri | 1.86 | 1.43-2.43 | <0.0001 |
| Trombolitikler ve GP IIb/IIIa inhibitörleri | 4.19 | 1.68-10.4 | 0.002 |
| IV inotropik ilaçlar | 1.88 | 1.35-2.62 | 0.0002 |
| Sağ kalp kateterizasyonu | 2.01 | 1.38-2.91 | 0.0003 |

^aReferans grup: erkek cinsiyet; Yalnızca DMAH, hem DMAH hem UFH ve ne DMAH ne UFH için UFH; yalnızca trombolitikler, yalnızca GP IIb/IIIa inhibitörleri ve hem trombolitikler hem GP IIb/IIIa inhibitörleri için ne trombolitikler ne GP IIb/IIIa inhibitörleri; diğer değişkenler için yok. Hosmer-Lemeshow "goodness-of-fit" testi $P=0.70$; C istatistiği=0.73.

larda, kanama komplikasyonunun bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir.³⁸³

6.1.2 Kanamanın prognoz üzerindeki etkisi

Kanamanın prognoz üzerinde güçlü bir etkisi vardır. GRACE kayıt sisteminde, büyük kanama, hastanelerde ölüm riski artışı ile ilişkili bulunmuştur (OO 1.64, %95 GA 1.18-2.28,



Şekil 10 Parçalanmamış heparin (düz eğri) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (kesikli eğri) ile tedavi edilen hastalarda kreatinin klirensi düzeyine göre Kernel hastane içi mortalite (siyah) veya kanama (gri) eğrileri. Collet ve arkadaşlarından uyarlanmıştır.³⁸²

$P < 0.001$).³⁷⁹ Kayıt sistemleri ve çalışmaların dahil edildiği 30 000'den fazla hastayı içeren büyük bir meta-analiz dahil olmak üzere birkaç bildiriye göre, büyük kanama sonrası 30 günde, ölüm riskinde dört kat, MI yinleme riskinde beş kat ve inme riskinde 3 kat artış olmuştur.^{377-379,384} AKS hastalarının yer aldığı, toplam 26 452 hastadan oluşan, çok merkezli, rastgele yöntemli dört klinik çalışmanın toplu verilerinde, 30 günde ve 6 ayda kanamanın şiddetine göre basamaklı bir artış olmuştur. Bir ay sonunda, ölüm için risk oranları, hafif, orta ve şiddetli kanamada (GUSTO tanımı) sırasıyla 1.6, 2.7 ve 10.6 ve 6 ay sonunda 1.4, 2.1 ve 7.5 olmuştur.³⁸⁴ İşlemlle ilişkili olan veya işlemlle ilişkili olmayan kanamada ve PKG gibi diğer koşullardaki kanamada prognoz üzerinde aynı etki gözlenmiştir.³⁸⁴ OASIS-5 çalışmasında, 30 günde, iskemik olayların riski büyük kanama ortaya çıkışından güçlü biçimde etkilenmiştir. Hiç kanama görülmeyenlere karşı büyük kanama görülenlerde ölüm riski %2.8'e karşı %12.9, MI riski %3.6'ya karşı %13.9 ve inme riski %0.8'e karşı %3.6'dır. Aynı durum küçük kanamalar için de geçerli, ancak risk daha küçük boyutludur.¹⁷⁶ Otuz günden sonra risk daha azdır, ancak yine de sürmektedir; çünkü NSTEMI-AKS modern tedavisi 12 ay süreyle ikili antitrombotik tedavi kullanılmasını gerektirmekte ve bu da uzun dönemdeki kanama riskini artırmaktadır.^{378,385}

Kanamaya ile ilgili sonlanımın daha kötü olmasına katkıda bulunan birkaç faktör vardır. Böbrek yetersizliği, kanamanın hemodinamik sonuçları ve transfüzyonların potansiyel zararlı etkileri riskin daha yüksek olmasına neden olabilir. Ayrıca, kanama protrombotik ve pro-enflamatuar bir durumu tetikler. Riskin belki de temel bileşeni antitrombotik ve antitrombotik tedavinin kesilmesinin zorunlu olmasıdır; çünkü bu durumda bir "rebound" fenomeni yoluyla olay riski artabilir. Ancak, kanama ve iskemi için risk faktörleri çoğu zaman aynı olduğu için, yüksek riskli hastalar her iki riske de maruz kalır ve en agresif ilaç ve işlem stratejilerine tabi tutulurlar. Bu nedenle, kanamanın ortaya çıkması hassas bir popülasyonda daha kötü sonlanımın başlatıcı faktörü olabilir.

6.1.3 Kanama komplikasyonlarının tedavisi

Kanamının önlenmesi, iskemiyin önlenmesi kadar önemli bir hedef haline gelmiştir. OASIS-5 çalışmasında, iki grup arasındaki mortalite farkı neredeyse tamamen fondaparinux grubunda kanamaların azalması ile ilişkilidir. Bu nedenle, NSTEMI-AKS hastalarında risk değerlendirmesi için trombotik ve kanama olayları riskinin ele alınması gereklidir. Kanamanın önlenmesi, daha güvenli ilaçların seçilmesi, uygun doz (K_{Cr}Cl, yaş ve cinsiyet dikkate alınarak) ve antitrombotik tedavi süresinin azaltılması, kanıtlanmış, endikasyonlara uygun antitrombotik ve antitrombotik ilaçların kullanılması ve bunların yanı sıra anjiyografi veya PKG planlanmışsa femoral değil, radyal arter yaklaşımının uygulanması gibi önlemleri içerir. Ayrıca, girişimsel işlem planlanıyorsa, gereksiz ertelemelerden kaçınılmalıdır; çünkü bu, hastanın kanama riski altında bulunduğu süreyi artırmaktadır.

Küçük kanamalar, süreklilik göstermedikçe, aktif tedavinin kesilmesini gerektirmez. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniyal kanamalar gibi büyük kanamalar veya ağır kan kaybı, kanamalar kontrol altına alınamazsa hem antitrombotik hem de antitrombotik tedavinin kesilmesini ve nötralize edilmesini gerektirir. Lokal tedavi ile kanama tam olarak kontrol altına alınabilirse antitrombotik/antitrombotik tedavinin kesilmesi gerekmez.³⁸⁶ Klinik uygulamada antitrombotik ve antitrombotik ilaçların kesilme riski, özellikle hasta revaskülarizasyon ve stent yerleştirilmesi için sevk edilmişse trombotik olay riskine karşı tartılmalıdır. Antitrombotik/antitrombotik tedavi kesildikten sonra akut trombotik olay riski 4-5 günden sonra maksimumdur, ancak 30 güne kadar sürebilir.³⁷⁸

UFH, ekimolar konsantrasyondaki protamin sülfat ile inhibe edilebilir. Protamin sülfat faktör-IIa aktivitesini nötralize eder. Ancak, protamin sülfatın DMAH veya fondaparinux ile sağlanan faktör-Xa aktivitesi üzerinde nötralize edici etkisi yoktur. Bu durumda rekombinant faktör-VII önerilmiştir.³⁸⁷ Ancak, bunun kanamayı kontrol edebileceğine ilişkin kesin kanıt yoktur ve son veriler rekombinant faktör-VII kullanılmasının trombotik komplikasyon riskinin artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.³⁸⁷

Antitrombotik aktivitenin de tersine çevrilmesi zordur. Aspirin ve klopidogrel, geriye çevrilemez trombosit inhibitörüdür. Etkileri yeni trombosit oluşumu ile yavaş yavaş geriye çevrilebilir (yaklaşık günde %10-20); bu nedenle antitrombotik etkiler tedavi kesildikten sonra 5-10 gün daha sürer. Klopidogrel'in farmakolojik aktivitesini anlamlı derecede geriye çeviren bileşik bulunamamıştır. Uzayan kanama zamanının hemen düzeltilmesi gerekiyorsa, klopidogrel/aspirinin etkilerini tersine çevirmek için tek olasılık trombosit transfüzyonudur. Erişkinlerde önerilen en düşük doz, 7 kg vücut ağırlığı başına $0.5-0.7 \times 10^{11}$ trombositir. Buna ilişkin somut kanıt yoktur; ancak, uzmanların görüş birliğidir.³⁸⁸

GP IIb/IIIa inhibitörlerinin, etkileri tersine çevirme değerlendirmesinde dikkate alınması gereken farklı farmakolojik özellikleri vardır. Kan dolaşımındaki serbest absiksimab düzeyi çok az olduğu için, bir kez uygulanan trombosit transfüzyonu canlı GP IIb/IIIa reseptörlerini çoğaltır ve böylece normal hemostaza dönülmesine olanak sağlar. Ancak, trombosit uygulanması absiksimab alırken büyük kanama geçiren hastalarda yararlı olabilmekle birlikte, absiksimabın antitrombotik etkisinin geriye çevrilmesi için gerekli olan trombosit miktarına ilişkin bir öneri yoktur. Tirofiban ve eptifibatid ile durum farklıdır. Bu ilaçlar renal yoldan önemli miktarda atıldığı için, böbrek işlevi normal olan hastalarda çalışma başlangıcı trombosit işlevinin infüzyon kesildikten sonraki 4-8 saat içinde normale dönmesi beklenebilir. Trombosit inhibisyonunun hemen tersine çevrilmesi gerekiyorsa, kan dolaşımında çok miktarda bulunan moleküller nedeniyle tek başına trombosit infüzyonu yeterli olmayabilir. Trombosit kümeleşmesinin yeniden sağlanmasına fibrinojen içeren plazma takviyesi yardımcı olabilir.^{254,389}

Antitrombotik ve/veya antitrombotik ajanlar kanama en az 24 saat süre ile tam kontrol altına alınmadıkça yeniden uygulanamaz. Peptik ülser durumunda, antitrombotik tedavinin yeniden uygulanması için –kullanılan ilaç veya ilaç kombinasyonu ne olursa olsun– proton pompası inhibitörleri ile birlikte verilmesi gereklidir.

6.1.4 Kan transfüzyonunun etkisi

Aneminin ve hemodinamik bozulmanın kontrol edilmesi için kan transfüzyonu gerekli olabilir. Ancak, NSTEMI-AKS bağlamında bunun gerçek etkinliği ve güvenliği ile ilgili tartışma sürmektedir. Kan transfüzyonunun hematokrit düzeyleri <%30 olan, akut MI geçiren yaşlı hastalarda prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir ve %30-33 aralığındaki hematokrit düzeylerinde de yararlı olması muhtemeldir.³⁹⁰ Daha yüksek hematokrit değerlerinde kan transfüzyonunun yararı kanıtlanmamıştır. Bir diğer bildirimde, kan transfüzyonu, başlangıç hemoglobini <12 g/dL iken uygulandığında STEMI hastalarında bir aylık sonlanımı düzeltmiştir.³⁹¹ Ancak, aynı bildirimde, transfüzyon NSTEMI-AKS'de ölüm, MI ve refrakter iskemi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, kan transfüzyonu 24 000'den fazla AKS hastasını içeren bir meta-analizde, çalışma başlangıcı özellikleri ve hastane içi işlemler için uyarılama yapıldıktan sonra bile daha kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur.³⁸³ Daha yeni bir meta-analizde, transfüzyon uygulanan hastalarda mortalitede %20 artış bildirilmiştir.³⁹²

Küçük ölçekli, rastgele yöntemli bazı çalışmalarda, kritik düzeyde hasta kişiler, damar cerrahisi geçirenler veya kısa süre önce travma geçiren hastalarda transfüzyonun etkinliği denenmiş ve kan transfüzyonunun mortalite üzerinde hiç etkisi olmayabi-

leceği, hatta daha düşük sağkalım ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.³⁹³⁻³⁹⁶ Akut (kardiyak olanlar dahil) patolojileri bulunan ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmekte olan kritik düzeyde hasta kişilerde 30 gün sonundaki mortalite ve organ yetersizliği bakımından kısıtlı kan transfüzyonu stratejisi serbest stratejiye göre daha iyi sonuçlar sağlamıştır. Ancak, 30 günlük sonlanım bakımından kardiyak hastalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmalarda, kısıtlı stratejide hemoglobin düzeylerini 7-9 g/dL düzeyinde tutmayı amaçlayarak <7 g/dL hemoglobin düzeyleri varlığında kan transfüzyonu uygulanmıştır ve serbest stratejideki hemoglobin hedefi de 10-12 g/dL'dir.³⁹⁴⁻³⁹⁵ Yine de, birkaç çalışmaya karşın, anemik hastalarda kan transfüzyonundan sonra erişilebilecek doğru hematokrit ve hemoglobin düzeyleri (kardiyovasküler hastalık varlığında veya yokluğunda) henüz yeterli olarak tanımlanamamıştır.

Transfüzyonun niçin olumsuz sonlanımla ilişkili olabileceği açıkça anlaşılamamıştır. Eritrositteki değişiklikler, saklanan kandaki nitrik oksit biyolojisi ve 2,3-difosfogliseric asit oranının düşük olmasına bağlı olarak yüksek hemoglobin oksijen afinitesinin dokulara oksijen verilmesini azaltmış olabileceği şeklinde bir varsayım öne sürülmüştür ve yine enflamatuar araçlar da sorumlu tutulmuştur.³⁹⁷⁻³⁹⁹

Sonuç olarak, kan transfüzyonu etkinliği ve endikasyonlarına ilişkin bilgilere eleştirel yaklaşılması gereklidir. Hafif-orta anemide (hematokrit >%25 veya hemoglobin düzeyleri >8 g/dL) kan transfüzyonu 30 gün sonunda ölüm riski artışı ile ilişkili olabilir ve anemi hemodinamik olarak iyi tolere ediliyorsa tedaviden kaçınılmalıdır. Bu hematokrit/hemoglobin düzeylerinin altında, kan transfüzyonu uygulanmalıdır.³⁸³

Kanama komplikasyonlarına ilişkin öneriler

- Karar verme sürecinde, kanama riskinin değerlendirilmesi önemli bir bileşendir. Antitrombotik ilaçların daha yüksek ve aşırı dozu, tedavinin süresi, birkaç antitrombotik ilaç kombinasyonunun kullanılması, farklı antikoagülan ilaçlar arasında geçiş yapılması ve yanı sıra ileri yaş, böbrek işlev bozukluğu, düşük vücut ağırlığı, cinsiyetin kadın olması, çalışma başlangıcı hemoglobini ve girişimsel işlemler ile risk artmaktadır (I-B).
- Tedavi stratejisi hakkında karar verirken kanama riski dikkate alınmalıdır. Yüksek kanama riski bulunan hastalarda kanama riskini düşürecek bilinen ilaçlar, ilaç kombinasyonları ve farmakoloji dışı işlemler (damar yolu) kullanılmalıdır (I-B).
- Küçük kanamalar, tercihan aktif tedaviler kesilmeden tedavi edilmelidir (I-C).
- Büyük kanamada, kanama özgül hemostatik girişim ile yeterince kontrol edilemediğinde, hem antikoagülan hem de antitrombotik tedavinin kesilmesi ve/veya nötralize edilmesi gerekir (I-C).
- Kan transfüzyonunun sonlanım üzerinde zararlı etkileri olabilir ve bu nedenle, her bir kişi için ayrı değerlendirilmelidir; fakat hematokrit düzeyi >%25 veya hemoglobin düzeyi >8 g/L olan, hemodinamik bakımdan stabil hastalarda uygulanmayabilir (I-C).

6.2 Trombositopeni

Trombositopeni, trombosit sayısının <100 000 μL^{-1} 'e inmesi veya çalışma başlangıcına göre trombosit sayısının >%50

azalmasıdır. Trombosit sayısı 20 000-50 000 μL^{-1} arasında ise ılımlı trombositopenidir ve 10 000 μL^{-1} 'den daha az ise, şiddetli kabul edilir.

6.2.1 Heparinin neden olduğu trombositopeni

Trombositopeni, UFH veya DMAH tedavisi sırasında ortaya çıkabilir; fakat bağışıklığın aracılık edip etmediğine bağımlı olarak komplikasyonlar açısından farklı önemi ve potansiyeli vardır.

Tedaviye başladıktan sonraki 1-4 gün içinde ortaya çıkan trombosit sayısındaki hafif ve geçici düşüş sıktır ve UFH ile tedavi edilen hastaların %15'e varan oranında gözlenmektedir. Buna bağışıklık aracılık etmemektedir ve ender olarak trombosit düzeylerinde aşırı azalmaya yol açar. UFH tedavisi sürdürülmesine karşın kendiliğinden iyileşir. Yalancı trombositopeni bir laboratuvar kusurudur ve EDTA içeren tüplere trombosit yapışmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Kan örneği için EDTA yerine sitrata kullanılarak bu durum önlenir.

HIT'in bağışıklığın aracılık ettiği formu ciddi bir komplikasyondur ve sıklıkla ağır tromboembolik olaylara yol açar. Doza bağımlı değildir, genellikle trombosit düzeylerinde ağır bir düşüşe neden olur (en az %50) ve tipik olarak UFH tedavisi başladıktan 5-14 gün sonra görülür;⁴⁰⁰ fakat kısa süre önce (son 3 ay içinde) UFH'ya maruz kalmış hastalarda çok daha erken görülebilir.⁴⁰¹ UFH tedavisi kesildikten birkaç gün veya haftalar sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı HIT da tanımlanmıştır.⁴⁰² HIT mekanizması veya nedenlerinin tartışılması bu belgenin kapsamı dışındadır. HIT kuşkusu duyulduğunda, çeşitli testler ile laboratuvar doğrulaması sağlanır; fakat tanıdan kuşku duyulmaz laboratuvar doğrulamayı beklemeden HIT tedavisi hemen yapılmalıdır.

Trombosit sayısında >%50 azalma olur veya trombosit sayısı <100 000 μL^{-1} 'e düşerse HIT'dan mutlaka kuşulanmalıdır. HIT kuşkusu ortaya çıkınca UFH veya DMAH hemen kesilmelidir. Trombotik komplikasyonlar yoksa bile alternatif antitrombotik tedavi uygulanmalıdır. UFH veya DMAH ile *in vitro* çapraz reaksiyonlar görülmesine karşın görünüşte tromboza neden olmayan danaparoid sodyum (Orgaran) gibi heparinoidler kullanılabilir. Bunun alternatifi ise argotroban veya hirudin veya türevleri gibi DTI'ların kullanılmasıdır; bu ilaçlar hiç trombositopeni riski taşımaz ve aPTT ile kolayca izlenebilecek kalıcı ve kolay kontrol edilebilir antitrombotik aktivite sağlanmasını mümkün kılarlar.⁴⁰³ Fondaparinux (pentasakarid) da bu tür durumlarda kullanılma potansiyeline sahiptir; çünkü trombositler ile çapraz reaksiyon göstermeden güçlü antitrombotik etki sağlar;⁴⁰⁴ fakat bu endikasyonlar onaylanmamıştır.

6.2.2 Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin neden olduğu trombositopeni

Trombositopeninin parenteral GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalarda %0.5-5.6 arasında ortaya çıktığı bildirilmiştir ve bu oran tek başına UFH ile gözlenene benzerdir.^{245,405-407} Absiksimab ile plaseboya göre ağır trombositopeni görülme sıklığı 2 kattan fazladır. Risk, eptifibatid (PURSUIT çalışmasında ağır trombositopeni %0.2)²³⁵ veya tirofiban ile daha düşüktür. TARGET çalışmasında, absiksimab ile tedavi edilenlerin %2.4'ü ve tirofiban ile tedavi edilenlerin %0.5'inde trombositopeni gelişmiştir ($P<0.001$).⁴⁰⁸ Yine, GP IIb/IIIa inhibitörlerinin neden olduğu trombositopeninin mekanizma ve nedenlerinin tartışılması bu belgenin kapsamı dışındadır.

GP IIb/IIIa inhibitörlerine bağlı ağır ve derin trombositopeni asemptomatik kalabilir ve yalnızca damar yolunda küçük kanama ve küçük sızıntılar şeklinde görülebilir. Büyük kanamalar enderdir, ancak yaşamı tehdit edici olabilir. GP IIb/IIIa inhibitörleri ile tedavi edilen tüm hastalarda ilaç infüzyonu başladıktan sonraki 8 saat içinde veya kanama olursa trombosit sayımı yapılması önerilmektedir. Akut derin trombositopeni varlığında (<10 000 μL^{-1}), UFH ve DMAH'nın da, GP IIb/IIIa inhibitörlerinin de kesilmesi önerilmektedir. Kanama durumunda trombosit infüzyonu önerilir. Trombosit transfüzyonu ile birlikte ya da tek başına taze dondurulmuş plazma veya kriyopresipitat vererek fibrinojen takviyesi de önerilmiştir.²⁵⁴

İlaç kesildikten sonra, tirofibanın neden olduğu trombositopeni ortalama 2.1 gün (aralık 1-6 gün) sonra, absiksimabın neden olduğu trombositopeni ise ortalama 4.5 gün sonra (aralık 1-24 gün) ortadan kalkar. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin neden olduğu trombositopeni daha kötü sonlanımla ilişkilidir ve 30 günde kanama, yineleyen iskemi, acil revaskularizasyon oranı ve ölümden artışı kötü sonlanım örnekleridir.

Trombositopeni ile ilgili öneriler

- GP IIb/IIIa inhibitörleri ve/veya heparin (DMAH veya UFH) tedavisi sırasında ortaya çıkan anlamlı trombositopeni (<100 000 μL^{-1} veya trombosit sayısında >%50 azalma) görülmesi bu ilaçların hemen kesilmesini gerektirir (I-C).
- GP IIb/IIIa inhibitörlerinin neden olduğu ağır trombositopeni (<10 000 μL^{-1}), kanama durumunda trombosit transfüzyonunu gerektirir ve birlikte taze dondurulmuş plazma veya kriyopresipitat içinde fibrinojen takviyesi yapılır veya yapılmaz (I-C).
- Kanıtlanan veya kuşku duyulan HIT sırasında heparinin (UFH veya DMAH) kesilmesi zorunludur. Trombotik komplikasyonlar olduğunda bir DTI ile antikoagülasyon sağlanabilir (I-C).
- Fondaparinux veya bivalirudin gibi HIT riski olmayan antikoagülanlar kullanılarak HIT önlenir veya antikoagülan olarak HIT'a neden olan bileşikler seçilmişse heparin (UFH veya DMAH) uygulama süresi kısa tutulabilir (I-B).

7. Özel popülasyonlar ve durumlar

NSTE-AKS tedavisinde bazı özel popülasyonlar ek dikkat ister. Aşağıdaki hasta grupları istenmeyen kardiyak olaylar bakımından daha fazla risk altındadır ve alternatif terapötik stratejiler uygulanması gerekebilir. Aynı ayrı ele alınmalarına karşın, altgruplar arasında büyük oranda örtüşme vardır. Yani pek çok yaşlı hasta kadındır ve/veya böbrek işlev bozukluğu, diyabeti veya anemisi vardır. Bu bölümde, bu popülasyonlara ilişkin bazı konular ele alınacaktır. Kapsamlı incelemeler başka yerlerde bulunabilir.^{391,409-412}

7.1 Yaşlılar

Dünya çapında yaşlı hastalarda KAH görülme sıklığında büyük artış vardır. Yaşlıların temsil ettiğine ilişkin ortak bir tanım olmamasına karşın >65 veya >75 yaş en sık kullanılan iki tanımdır. Bu tür ikilemler kesme noktaları genellikle yararlı olmasına karşın, mortalite riskinin 50 yaştan sonraki her 10 yılda sürekli eğrisel artış gösterdiği bilinmemektedir. Böylece, KAH bulunan 75

yaş üzeri hastalarda ölüm, inme, MI ve kalp yetersizliği gibi istenmeyen kardiyak olayların riski çok yüksektir. ABD'de, 75 yaşın üzerindeki kişiler popülasyonun yalnızca %6'sını oluşturmalarına karşın, akut MI için yapılan hasta kabullerinin %37'sinden ve MI ile ilişkili tüm ölümlerin %60'ından sorumludur.⁴¹³

Avrupa'da, NSTE-AKS kayıt sistemlerinde >75 yaş hastaların oranı %27-34.1 arasında değişmektedir.^{414,415} Yaşı >75 olan hastalarda ölüm oranı; yaşı <75 olan hastalardan en az 2 kat daha fazladır.⁴¹⁵ Kayıt sistemlerinde yaşlı hastalar yüksek oranda olmasına karşın, son çalışmalarındaki tüm hastalar içinde yaşlılar (>75 yaş) %10'dan daha azdır.⁴¹⁶ Ayrıca, kısa süre önce NSTE-AKS çalışmalarına kaydedilmiş yaşlılarda, aynı kurumlardaki genel yaşlı popülasyonu ile karşılaştırıldığında, özellikle böbrek ve kalp yetersizliği olmak üzere komorbid hastalıkların çok daha az olduğu da gösterilmiştir.⁴¹⁷ Böylece, baskın olarak genelde daha yaşlı ve daha hasta olan bir popülasyonda genç hastaların kaydedildiği çalışmaların bulgularının geçerliliği sorgulanır olmaktadır. Bu gözlemler temelinde, her türlü terapötik stratejinin risk-yarar oranının yaşlılarda saptanmasının gerekli olduğu görülmektedir ve bu saptama sırasında tahmini yaşam beklentisi, hasta istekleri ve girişimsel stratejiler ve tedaviler öncesindeki kanama riskini artırıcı komorbiditeler ve/veya böbrek yetersizliği riski özellikle dikkate alınmalıdır.

7.1.1 Yaşlılarda erken tanısal değerlendirme

Yaşlılarda NSTE-AKS'nin klinik ortaya çıkış şeklinin anlaşılması bazen güç olabilir. Yaşlıların semptomlarının hafif olma olasılığı daha fazladır; sıklıkla atipik semptomları vardır veya hiç göğüs ağrısı yoktur. Yaşlılardaki sık görülen semptomlar, nefes darlığı (%49), terleme (%26), bulantı-kusma (%24) ve senkop tür (%19).^{48,49} MI bulunan yaşlılardaki EKG'nin de tanı koydurucu olmama olasılığı daha fazladır ve %43'e varan oranda hastada ST yükselmesi veya ST çökmesi görülmemektedir. Aşikâr kalp yetersizliği de sık görülür ve hastaneye kabul zamanında olguların %41'inde kalp yetersizliği semptomları vardır.⁴¹⁸ Dolayısıyla, özgül olmayan semptomlarla gelen yaşlı hastalarda, EKG bulguları özgül olmasa bile NSTE-AKS'den yüksek düzeyde kuşku duyulmalıdır.

7.1.2 Terapötik konular

Yaşlı hastalarda DMAH ile bağlantılı kanama riski daha yüksektir.^{379,419} UFH'ya göre DMAH ile terapötik etkinin daha fazla olduğuna ilişkin bir öneri olmuş olmasına karşın, genç hastalara karşı yaşlı hastalarda önemli çalışma başlangıcı özellikleri için çok değişkenli modelleme uyarlaması yapıldıktan sonra bu görüş geçerliliğini kaybetmiştir.⁴¹⁹ OASIS-5 çalışmasında, 65 yaş üzeri hastalarda kanama komplikasyonları genç hastalara göre daha yüksek oranda olmuştur; fakat enoksaparin ile karşılaştırıldığında fondaparinux ile kanama riski anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.¹⁷⁶ GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan tüm çalışmaların meta-analizinde, terapötik yararın yaşlılarda daha az olduğu (OO yaşı <60 olan hastalarda 0.86 iken, yaşı >70 olan hastalarda 0.96, etkileşim için *P* değeri 0.10), öte yandan büyük kanama oranının %60 daha fazla olduğu gösterilmiştir.²²⁹ Ancak, CURE çalışmasında daha tutarlı bir yarar kanıtlanmıştır: tek başına aspirin alan yaşlı hastalara göre (>65 yaş) klopidogrel ve aspirin alan yaşlı hastalara göre (ölüm, MI ve inme oranlarında yaklaşık %2 mutlak azalma görülmüştür.¹⁶⁷ Bu tedavilerin risk-yarar oranına dikkat edilirken, yaşlı hastalarda tedavi ve komorbid hastalık profiline bağımlı olarak kişiye özel ka-

rarlar alınmalıdır. Antitrombotik ilaçların dozuna da dikkat edilmelidir; çünkü CRUSADE kayıt sisteminde yaşlı hastalarda sıklıkla doz aşımının gözlemlendiği ve bunun anlamlı derecede daha fazla kanama oranına yol açtığı gösterilmiştir.¹⁶⁸

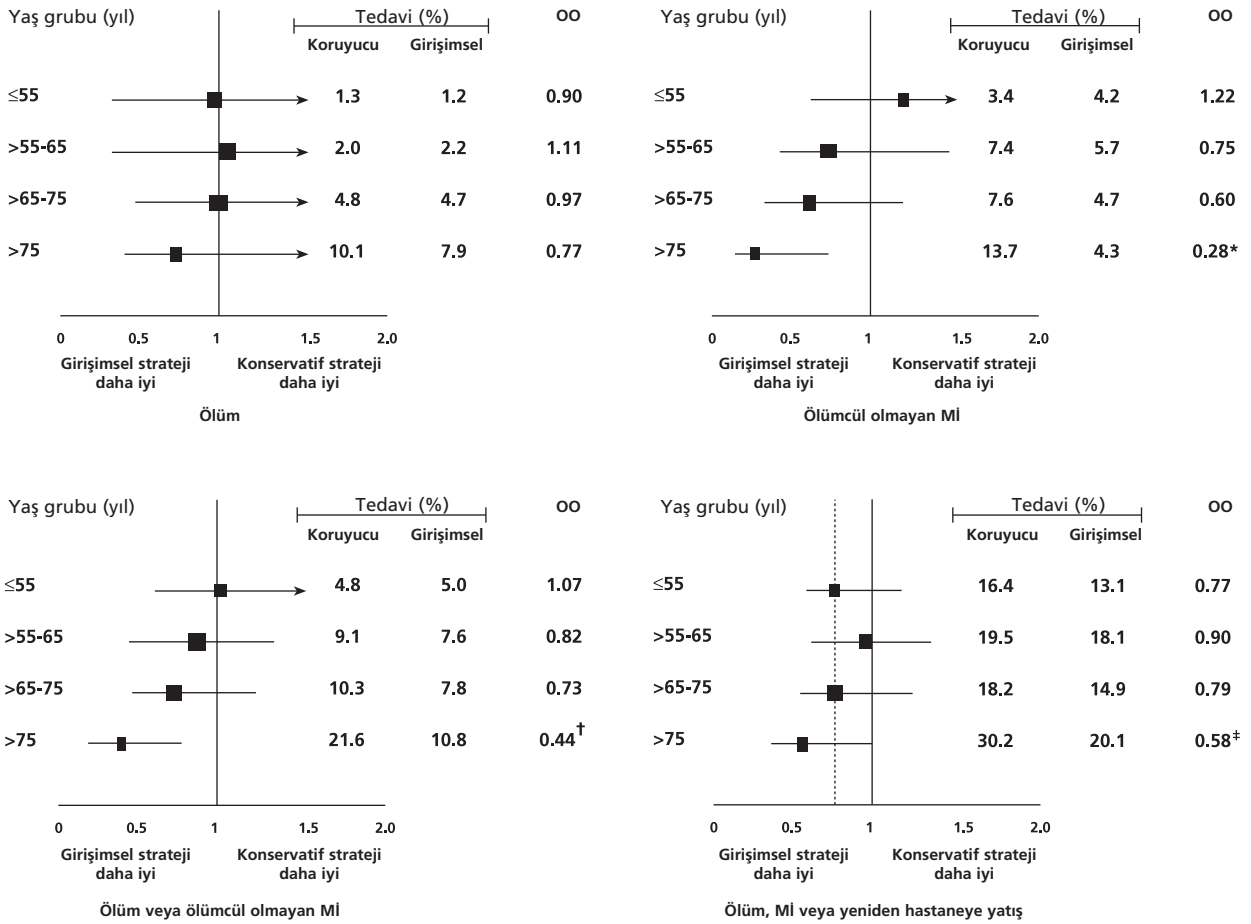
Yaşlı hastalarda NSTE-AKS sonrasında girişimsel strateji uygulanma olasılığı çok daha azdır ve uyarlanmış gözlemsel analizler genç hastalar ile karşılaştırıldığında erken sağkalım yararı varlığını gösterememiştir.²⁵² Ancak, güncel girişimsel stratejilerin (stentler ve GP IIb/IIIa inhibitörleri) kullanıldığı konservatif stratejilere karşı girişimsel tedavilerin karşılaştırıldığı en büyük ölçekli, rastgele yöntemli çalışmalardan birinin altgrup analizinde, girişimsel strateji lehine oldukça fazla bir tedavi etkisi gözlemlenmiştir⁴²⁰ (Şekil 11). Yaşı >75 olan hastalarda, ölüm ve ölümcül olmayan MI sıklığında %56 görece risk azalması olmuştur. Bunun karşılığında ise hastanede yatış sırasındaki büyük kanama riski 3 kat artmıştır. FRISC-2 çalışmasında, 75 yaşın üzerinde hasta kaydedilmemiş olmasına karşın, 5 yıllık takipte ölüm ve ölümcül olmayan MI düşüşünün en fazla olduğu grubun 65 yaş üzeri hastalar olduğu gözlemlenmiştir [%31.5'e karşı %24.4 (OO 0.77, GA 0.64-0.93) girişimsel olmayan stratejiye karşı girişimsel strateji].¹²² Bir arada ele alındığında, bu bulgular, girişimsel stratejinin genelde daha iyi uzun dönemli sonlanım ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak, rutin girişimsel tedavi düşünülen yaşlı hastalarda, risk-yarar oranının dikkatli biçimde değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi stratejilerinin ve/veya ilaçların seçimi için yaşlı hastaların değerlendirilmesi sırasında kanama riski ve olumsuz sonlanımı en aza indirmek için, ilerleyen yaşla birlikte risk yarar değerlendirmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Yalnızca veya büyük oranda böbrek yoluyla atılan ilaçların dozlarına ilişkin uyarlama yapmak amacıyla, yaşlı hastalarda K_{Cr} daima hesaplanmalıdır (bakınız Bölüm 7.4 Kronik böbrek hastalığı).

Yaşlılara ilişkin öneriler

- Yaşlı hastalarda (>75 yaş) genellikle atipik semptomlar vardır. NSTE-AKS için aktif tarama, daha genç hastalara (<75 yaş) göre daha düşük kuşku düzeylerinde başlatılmalıdır (I-C).
- Yaşlılardaki tedavi kararları, tahmini yaşam beklentisi, hasta istekleri ve komorbiditelere göre kişiye özel yapılmalı ve böylece bu hassas, fakat yüksek riskli popülasyondaki risk en aza indirilmeli ve morbidite ve mortalite ile ilişkili sonlanım düzeltilmelidir (I-C).
- Yaşlı hastalarda rutin erken girişimsel strateji, özellikle KABG sırasında işlemle ilişkili komplikasyon riskindeki artış nedeniyle dikkatlice değerlendirildikten sonra düşünülebilir (I-B).

7.2 Cinsiyet

Genelde, kadınların ilk kardiyovasküler olay yaşama zamanı erkeklere göre 10 yıl daha sonradır. Bu nedenle, NSTE-AKS'de daha yaşlı oldukları için böbrek bozukluğu ve kalp yetersizliği dahil komorbid hastalıkları daha fazladır. Avrupa'daki kayıt sistemlerinde, NSTE-AKS bulunan kadınların yaşı erkeklere göre ortalama 6 yıl daha fazladır (71'e karşı 65). Ortalama olarak, kadınların %45'i ve erkeklerin %20.5'i >75 yaşındadır. Diyabet, kadınlarda erkeklere göre daha sıktır (%26'ya karşı %22). Ancak, diğer risk faktörleri kadınlar ve erkekler arasında eşit dağılmıştır.⁴²¹ İlk kez MI geçiren 201 114 hastanın yer aldığı



Şekil 11 TACTICS-TIMI-18 çalışmasında yaşa göre katmanlandırılmış hastalarda (konservatif stratejiye karşı girişimsel strateji) klinik sonuçlarımlar.⁴²⁰ İzin alınarak yayımlanmıştır. Kararsız angina ve ST yüklemesi olmayan miyokard infarktüsü hastalarında 6 ayda ölüm; ölümcül olmayan miyokard infarktüsü; ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölüm, miyokard infarktüsü veya akut koroner sendrom nedeniyle yeniden hastaneye yatış. Veriler yaşa göre katmanlandırılmıştır: ≤55 yaş (n=716), >55-65 yaş (n=614), >65-75 yaş (n=612) ve >75 yaş (n=278). Noktalardan oluşan çizgi, tüm hastalarda birincil son nokta için noktasal hesaplamayı gösterir. *P=0.010, †P=0.016, ‡P=0.05.

bir kayıt sisteminde, çok değişkenli analiz, daha genç yaşta kadınların 30 günlük mortalitesinin erkeklere göre %25 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak, 1 yıllık sağkalımda cinsiyet bağımsız bir tahmin etmeni değildir. Kısa dönemli olgu ölümlerinde gözlenen yaş ve cinsiyet arasındaki etkileşim erkeklerde hastaneye ulaşmadan önce olan ölümlerin fazlalığı ile açıklanabilir.⁴²² Ancak, yaşlı erkekler ve kadınlar arasında, mortalite oranları, komorbid hastalıklar için uyarılma yapıldıktan sonra benzer düzeye ulaşmaktadır. GUSTO-2B çalışmasının analizinde NSTE-AKS olan hastalarda, 30 günde mortalite oranı erkeklere göre anlamlı derecede daha fazladır ve infarktüs yineleme oranı benzerdir. Kararsız anginası bulunan bir alt-grupta, cinsiyetin kadın olmasının bağımsız bir koruyucu etkisi olduğu görülmüştür.⁴²³

Kadınların genelde NSTE-AKS'de uygulanan tanısal işlemler dahil kanıta dayalı tedavileri alma olasılıkları daha azdır. Avrupa kayıt sistemlerinde, kadınlar erkeklere göre, özellikle PKG (erkeklerde %24.4'e karşı kadınlarda %22.9), klopidogrel reçete edilmesi (erkeklerde %49'a karşı kadınlarda %39) ve GP IIb/IIIa inhibitörleri reçete edilmesi (erkeklerde %24.8 ve kadınlarda %23.8) bakımlarından gereğinden daha az tedavi edilmektedir. Perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon için sevk oranı da kadınlarda erkeklere oranla anlamlı derecede daha düşüktür.^{253,331,421-426} Tedavilerin çoğu için, yeni terapötik ilaç-

lar ile tedavi etkisinde farklılık görülmemiştir. Ancak birkaç çalışmada, özellikle düşük riskli olanlarda olmak üzere, kadınlarda GP IIb/IIIa inhibitörleri ve erken revaskülarizasyon ile (PKG veya KABG) daha fazla istenmeyen olay gözlemlendiği bildirilmiştir. Kayıt sistemi verileri cinsiyetin sonlanım açısından bağımsız bir olumsuz risk faktörü olduğunu düşündürmemektedir. Bu nedenle, NSTE-AKS'de kadınların komorbid risk faktörlerine özel dikkat gösterilerek, erkeklere benzer şekilde değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir.

7.2.1 Kadınlarda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri

NSTE-AKS'de GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan büyük klinik çalışmaların bir meta-analizinde, kadınlarda tedavi etkisinin ortaya çıkmadığı ve cinsiyet ve atılan tedavi arasında anlamlı bir tedavi etkileşimi ve erkeklerde tedavi yararı olduğu gözlemlenmiştir. Troponin pozitif hastaların lehine de anlamlı bir tedavi etkileşimi gözlemlenmiştir.²²⁹ Absiksimab ile yapılan çalışmaların toplu bir analizinde, büyük olumsuz sonuçlardan koruyuculuk bakımından cinsiyet farklılığı olmadığı gösterilmiştir. Kadınlarda kanama oranı daha yüksek bulunmuştur.^{427,428} Kadınlarda obstrüktif olmayan KAH görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir; ancak, aterotrombotik süreç üzerinde etkili olduğu bilinen ilaçların obstrüktif olmayan KAH'ta terapötik avantajı çok azdır.⁴²⁹ NSTE-AKS'de GP IIb/IIIa inhibitörlerinin

öncelikle troponin artışı olan ve KAH olasılığı daha yüksek bulunan kadınlarda kullanılması önerilmektedir.

7.2.2 Kadınlarda revaskülarizasyon ve erken girişimsel strateji

Stentler ve GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan çağdaş PKG uygulamasını içeren girişimsel yaklaşımın kullanıldığı rastgele yöntemli çalışmalarının bir meta-analizinde (PKG veya KABG kullanılarak revaskülarizasyon), 2 yıllık mortalitede %23 risk azalması gözlenmiştir (RO 0.77, %95 GA 0.60-0.99). Ancak, kadınların ve erkeklerin sonuçlarını incelenildiğinde, tedavi yararının erkeklerle sınırlı olduğu görülmüş (RO 0.68, %95 GA 0.57-0.81), 6 ay-1 yıllık izlem döneminde kadınlarda hiçbir yarar sağlanmadığı gözlenmiştir (RO 1.07, %95 GA 0.82-1.41).⁴³⁰ Hem RITA-3 hem de FRISC-2 çalışmalarında, kadınlarda ölüm ve ölümcül olmayan MI oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.^{431,432} TACTICS-TIMI-18 çalışmasında, girişimsel stratejide cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir. Konservatif strateji ile karşılaştırılan revaskülarizasyon kadınlarda (OO 0.72, %95 GA 0.47-1.11) prognozu erkekler (OO 0.64, %95 GA 0.47-0.88) ile benzer düzeyde iyileştirmiştir (cinsiyet etkileşimi için $P=0.60$). Girişimsel tedavinin yararı troponin T düzeyi artmış kadınlarda daha fazla olmaktadır (OO 0.47, %95 GA 0.26-0.83).⁴³³ Erken girişimsel strateji ile seçilmemiş kadınlarda uzun dönemli sonuçlarının erkeklerle göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.⁴³⁴ Ancak, FRISC-2 çalışmasında, 5 yıllık izlemde, invazif girişim kadınlarda sonlanımı düzeltmemiş [ölüm veya MI oranı girişimsel stratejide %21.9 iken konservatif stratejide %19.6 olmuştur (RO 1.12, %95 GA 0.83-1.50)], öte yandan erkeklerde anlamlı bir iyileşme gözlenmiş [ölüm veya MI oranı girişimsel stratejide %19.0 iken konservatif stratejide %26.8 olmuştur (RO 0.70, %95 GA 0.59-0.86)] ve kadınlar ile erkekler arasında anlamlı bir etkileşim gözlenmiştir ($P=0.01$).¹²² Son olarak, Cochrane işbirliği tarafından yakın bir süre önce yapılan bir meta-analizde konservatif stratejiye karşı girişimsel stratejide ölüm veya MI bakımından kadınlarda anlamlı derecede daha fazla uzun dönemli yarar gözlenirken (RO 0.73, %95 GA 0.59-0.91), erken dönemde ise zarar gözlenmiştir.³¹³ Bu çelişkili bulgular, rutin girişimsel stratejinin yararlı olup olmadığının belirlenmesi için daha ileri rastgele yöntemli çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir. Bu arada, sürmekte olan iskemisi, yüksek troponin düzeyleri gibi yüksek risk ölçütleri olan kadınlarda, var olan komorbid hastalıkların da dikkate alındığı bir değerlendirme ile, rutin erken girişimsel strateji uygulanması önerilmektedir.

Kadınlar için öneriler

- Kadınlar, komorbid risk faktörlerine özel dikkat gösterilerek, erkeklerle benzer şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (I-B).

7.3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus varlığı NSTEMI-AKS hastaları için daha yüksek mortalitenin bağımsız bir tahmin etmenidir ve diyabetik olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazla mortalite ile ilişkili bulunmuştur,⁴³⁵ bu nedenle, diyabetik hastalar yüksek risk kategorisi içine girer. Diyabetik hastalarda, böbrek işlevi bozukluğu, kalp yetersizliği, inme ve genel damar hastalıkları gibi komorbid hastalıklar daha fazladır.⁴³⁶ Genelde, NSTEMI-AKS hastalarının ~%20-30'unda diyabet vardır ve bunların çoğu, insülin direnci bulunan tip 2 diyabetidir. ABD ve Avrupa'da

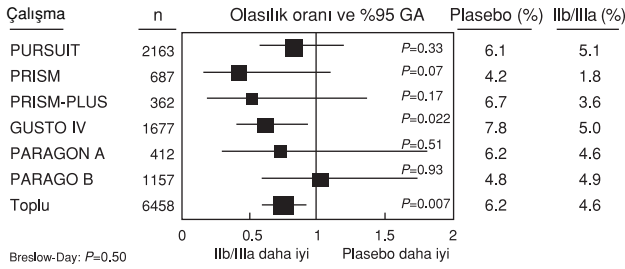
sürdürülen kayıt sistemlerinden elde edilen son verilerde, NSTEMI-AKS hastalarında diabetes mellitus oranının artmakta olduğu ve Avrupa'da %29-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Diyabet, kadınlarda erkeklerle göre daha siktir (%41.6'ya karşı %30.7). Diyabetik hastalarda hipertansiyon daha siktir (%81'e karşı diyabetik olmayanlarda %66), obezite daha fazladır (VKI >30 olması, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha fazladır, %28.5'e karşı %18.6) ve böbrek yetersizliği de daha çok görülür (%7.2'ye karşı diyabetik olmayanlarda %2.4).^{437,438} Diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi tanıları dikkate alındığında, akut veya kronik KAH hastalarının üçte ikisinde glukoz düzenleme anormalliği bulunduğu söylenebilir.⁴³⁹ Bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi olan hastalarda, glukoz düzenleme anormalliği bulunmayanlara göre prognoz da daha kötüdür; fakat kesin diyabet tanısı konulmuş olanlardan biraz daha iyidir.

Diyabetik hastalarda istenmeyen olay riski daha yüksek olduğu için, birincil ve ikincil korunma açısından daha kapsamlı bir yaklaşım önerilmektedir. DIGAMI çalışmasında intravenöz insülin ve glukoz kullanılarak yapılan sıkı glisemik kontrol ile STEMI hastalarında 1 yıllık mortalitenin %30 azaltıldığı gösterilmiştir.⁴⁴⁰ Bu erken yarar 39 aya kadar uzatılmıştır.⁴⁴¹ Bu gözlemler DIGAMI-2 çalışmasında doğrulanmamış, ancak bu çalışmada, glukoz düzeyinin tip 2 diyabetik hastalarda MI sonrası uzun dönemli mortalitenin güçlü, bağımsız bir tahmin etmeni olduğu ve plazma glukozunda 3 mmol/L artış ile uzun dönemli mortalitede %20 artış olduğu gösterilmiştir.⁴⁴² Güncel bilgiler, mümkün olduğu kadar kısa sürede normogliseminin sağlanması için hasta kabul zamanında yüksek kan glukoz düzeyi bulunan diyabetik hastalara insülin infüzyonu uygulanmasının gerektiğini göstermektedir. Hasta kabul zamanında orta dereceli veya hafif olan kan glukoz düzeyi artışları oral glukoz düşürücü ilaçlarla tedavi edilebilir. İzlemde titiz glukoz kontrolü yararlıdır. Bu hedefe ulaşmak için uygun diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, oral ilaç veya insülin gerekli olabilir. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiler diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları tanımlayan özgül kılavuzlarda bulunabilir.³⁴⁰

Anjiyografi ve/veya anjiyoplasti durumunda, kontrast madde kullanımı kontrast maddenin neden olduğu nefropati (CIN) riskini artırır. İdealde metformin muayeneden 24 saat önce veya en geç işlem gününde kesilmelidir. Laktik asidoz riski çok düşüktür; fakat böbrek yetersizliği durumunda artar. Böbrek yetersizliği gelişmemişse, kontrast madde kullanıldıktan 48 saat sonra metformin yeniden uygulanabilir.

Benzer şekilde, girişimsel tedavi ve güçlü antitrombotik terapötik stratejiler önerilmektedir. Hem FRISC-2 hem de TACTICS-TIMI-18 çalışmalarında konservatif strateji ile karşılaştırıldığında erken girişimsel stratejiye randomize edilen diyabetik hastalarda ölüm ve ölümcül olmayan MI oranında %22-27 azalma olduğu gösterilmiştir. Böylece, NSTEMI-AKS bulunan diyabetik hastalarda erken girişimsel strateji önerilmektedir. Pek çok diyabetik hastada çok damarlı KAH olduğu için, BARI çalışması temelinde KABG sıklıkla önerilmektedir.⁴⁴³ DES veya KABG kullanılan diyabetik hastalarda en uygun girişimsel stratejinin görece avantajlarını inceleyen güncel çalışmaların sonuçlarını beklemekteyiz.

BARI çalışmasında (özgül olarak NSTEMI-AKS olgularına yöneltilmemiştir), PKG yerine KABG'ye randomize edilen çok damarlı KAH hastalarında sağkalım avantajı saptanmıştır.^{410,444} BARI çalışmasında eski teknolojinin kullanıldığı ve bunun daha



Şekil 12 Altı rastgele yönlendirilmiş klinik çalışmada ST yükselmeli olmayan akut koroner sendromlu diyabetik hastalarda 30 günlük mortalite üzerinde tedavi etkisi.²³³ İzin alınarak yayımlanmıştır. Akut koroner sendromlu diyabetik hastalarda 30 günlük mortalite üzerinde tedavi etkisi için %95 güven aralıkları ile birlikte olasılık oranları ve karşılık gelen P değerleri. 1.0'ın solundaki değerler trombosit glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonunun sağkalım yararı sağladığını göstermektedir.

çok bir PKG (stent olmadan) ve cerrahi karşılaştırması olduğu vurgulanmalıdır. PKG kolunda modern teknolojinin kullanılması farklı bulgular verebilir. Ancak bu durum, tıbbi refrakter kararsız anginası bulunan diyabetik popülasyonda en son yapılan PKG'ye karşı KABG çalışmasında gözlenmemiştir; bu çalışmada 3 yıllık sağkalım KABG (%72) ve PKG (%81) arasında istatistiksel farklılık göstermemiştir.⁴⁴⁵ Bu çalışma, yalnızca tıbbi olarak refrakter hastalar katıldığı için, önceki KABG'ye karşı PKG çalışmalarından farklıdır. Intrakoronar stentler ve GP IIb/IIIa inhibitörleri gibi çağdaş tedaviler yaygın olarak kullanılmıştır; ancak çalışma istatistiksel farklılıkları gösterecek güçte bulunmamıştır. Kayıt sistemi verileri, çağdaş farmakolojik ortamda yapılan ve stentlerin yaygın kullanımını içeren erken girişimsel yaklaşım ile hastane içi mortalitenin konservatif yaklaşıma göre anlamlı derecede azaldığını göstermektedir.²⁵² Diyabetik hastalarda GP IIb/IIIa inhibitörleriyle tıbbi tedavi de bir meta-analizde incelenmiştir.²³³ GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanıldığı, büyük ölçekli 6 NSTE-AKS çalışmasına katılan 6458 diyabetik hastada, 30 günlük mortalitede %26 azalma görülmüştür (%4.6'ya karşı %6.2; OR 0.74; %95 GA 0.59-0.92; $P=0.007$); bu durum **Şekil 12**'de gösterilmiştir. Dolayısıyla, NSTE-AKS bulunan diyabetik hastalar, intravenöz GP IIb/IIIa inhibitörlerini, PKG tamamlanana kadar devam edilmesi gereken başlangıçtaki tıbbi tedavinin bir parçası olarak almalıdırlar. PKG ortamında elde edilen en son verilerin meta-analiz verilerini doğrulamadığından söz edilmeye değer; çünkü, yüksek riskli NSTE-AKS hastalarında olduğu gibi, elektif PKG hastalarında da, diyabet varlığında absiksmanın daha fazla yarara yol açtığı gösterilmemiştir.^{188,446}

Kanıt varlığına karşın, diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre gereğinden daha az tedavi edildiği görülmektedir. Avrupa kayıt sistemlerinde, revaskülarizasyon (her türlü şekli), tienopiridinler ve GP IIb/IIIa inhibitörleri diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha az reçete edilmektedir ve bunun hastanedeki ve uzun dönemli mortalite üzerinde açık bir etkisi vardır (1 ayda mortalite %5.9'a karşı %3.2 ve bir yılda mortalite %15.2'ye karşı %7.6). Ayrıca, kayıt sistemi verileri diyabet varlığının revaskülarizasyon stratejisi seçimini etkilemediğini göstermektedir.⁴⁴⁷ Kardiyovasküler hastalıkta diyabet tedavisinin kapsamlı bir incelemesi için okuyucuların bu başlık altındaki kılavuzlara başvurmaları gerekir.³⁴⁰

Diyabet için öneriler

- Akut fazda NSTE-AKS bulunan tüm diyabetik hastalarda, mümkün olduğu kadar kısa sürede normoglisemiye ulaşmak için sıkı glisemik kontrol önerilmektedir (I-C).

- Hastaneye kabulde yüksek kan glukoz düzeyi bulunan NSTE-AKS hastalarında, normoglisemi sağlanması için insülin infüzyonu gerekebilir (IIa-C).
- NSTE-AKS bulunan diyabetik hastalarda, erken girişimsel bir strateji önerilmektedir (I-A).
- NSTE-AKS bulunan diyabetik hastalar, PKG tamamlanana kadar sürmesi gereken başlangıçtaki tıbbi tedavinin parçası olarak intravenöz GP IIb/IIIa inhibitörü almalıdırlar (IIa-B).

7.4 Kronik böbrek hastalığı

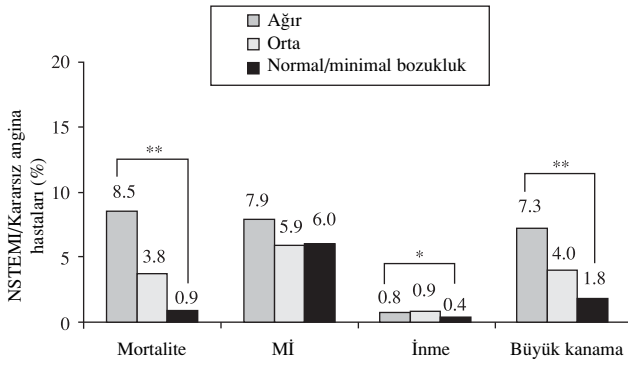
KBH, 5 farklı evrede sınıflandırılır (*Tablo 9*).⁴⁴⁸ Böbrek işlevi en iyi MDRD denkleminde göre GFH ile değerlendirilir ve bu denklemde etnik köken ve cinsiyet hesaplamaya katılır. KAH bulunan veya KAH riski artmış tüm hastalarda böbrek işlevi değerlendirilmelidir.⁴⁴⁹ Ancak, gündelik klinik uygulamada GFH yerine K_{Cr} kullanılır. Sistatin C'nin böbrek işlev bozukluğunun iyi bir yardımcı belirteci olduğu gösterilmiştir.^{93,94}

7.4.1 Koroner arter hastalığının risk belirteci olarak kronik böbrek hastalığı

Büyük ölçekli bir ABD kayıt sistemine göre, toplum genelinde böbrek işlev bozukluğu oldukça sıktır ve daha yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir; bu ilişki GFH'daki ilerleyici azalmalarla üstel olarak artar ve GRH <60 mL/dak/1.73 m²'den sonra çarpıcı bir artış olur.⁴⁵⁰ Kardiyovasküler hastalık dahil herhangi bir nedenle ölüm riski, GFH >60 mL/dak/1.73 m² referans alınarak, en az bozulmuş olan dan en ağır böbrek işlev bozukluğu düzeylerine kadar uyarlanmış RO 1.2'den 5.1'e yükselir. Herhangi bir kardiyovasküler hastalık ortaya çıkışı için uyarlanmış TO, sırasıyla 1.4 ve 3.4'tür.⁴⁵⁰ Diğer bildirimlerde de benzer gözlemler yapılmış,⁴⁵¹ bunların bazılarında evre 1 dahil böbrek hastalığının her evresinde KAH prevalansının yüksek olduğu ve komplikasyon oranının daha fazla olması ile sonuçlandığı doğrulanmış ve yine böbrek işlev bozukluğu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında erken mortalitede 2 kat artış olduğu gösterilmiştir.^{412,451-453} KBH hastalarında KAH prevalansının yüksek olması, yoğun pro-enflamatuar durum, hiperhomosisteinemi ve protrombotik durum gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin ve geleneksel risk faktörlerinin yüksek insidansına bağlıdır.⁴⁵⁴ Terminal dönem böbrek işlev bozukluğu olgularının yaklaşık %50'sinden sorumlu olan diyabet de bir diğer şiddetlendirici faktördür.⁴⁵⁵

Tablo 9 Ulusal Böbrek Vakfı'na göre kronik böbrek hastalığının evreleri⁴⁴⁸

| Evre | Tanım | GFH (mL/dak/1.73 m ²) |
|------|---|-----------------------------------|
| 1 | GFH normal veya hafif artmışken böbrek hasarı | ≥90 |
| 2 | GFH'da hafif düşüşle birlikte böbrek hasarı | 60-89 |
| 3 | GFH'da orta derecede azalma | 30-59 |
| 4 | GFH'da şiddetli azalma | 15-29 |
| 5 | Böbrek yetmezliği | <15 (veya diyaliz) |



Şekil 13 GRACE kayıt sistemindeki, ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü bulunan hasta alt grubunda, böbrek işlev bozukluk derecesine göre hastane-deki sonuçlarıdır.⁴⁶⁰ *Heart* 2003;**89**:1003-1008, *BMJ* yayın grubundan izin alınarak yayımlanmıştır. *ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü/kararsız angina alt grubundaki tüm böbrek işlevi sınıflarında $P<0.05$. **ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü/kararsız angina alt grubundaki tüm böbrek işlevi sınıflarında $P<0.0001$.

Diğer KAH formlarında olduğu gibi, NSTE-AKS hastalarında da böbrek işlev bozukluğu sık görülür. NSTE-AKS, STE-AKS ve PKG dahil aşikâr ateroskleroz klinik belirtisi gösteren hastalarda ve diyabetiklerde daha kötü prognozla ilişkilidir.^{11,456-461} Ayrıca, böbrek işlev bozukluğu, AKS hastalarında kanama riskinin güçlü bir bağımsız tahmin etmenidir; işlev bozukluğu ne kadar ağırsa, kanama riski o kadar fazladır (Şekil 13) (bakınız Bölüm 16.1 Kanama komplikasyonları).

Böbrek işlev bozukluğu varlığı NSTE-AKS hastalarının tedavisini daha karmaşık hale getirir. Ağır böbrek yetersizliği varlığında (KrKl <30 mL/dak), özellikle DMAH, fondaparinux, bivalirudin ve GP IIb/IIIa inhibitörleri gibi yalnızca veya büyük oranda böbrek yoluyla atılan pek çok ilacın dozunun azaltılması gerekebilir veya bu ilaçlar kontrendike hale gelebilirler. Bu durumda, UFH kanama komplikasyonlarına karşı koruyucu olmaz; çünkü GRACE kayıt sisteminde, azalan böbrek işlevi ile birlikte UFH ile, DMAH'ya benzer şekilde, kanama riskinde aşamalı bir artış başlamaktadır.³⁸² OASIS-5 çalışmasında enoksaparin ile karşılaştırıldığında fondaparinux ile çok daha az kanama komplikasyonu riski gözlemlendiği için, ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda bile, bu durumda fondaparinuxun kullanılma potansiyeli vardır. Son veriler, eptifibatid ile doz azaltılmasının kanama riskini azaltabileceğini doğrulamaktadır⁴⁶² (Tablo 10).

7.4.2 Kontrast maddenin neden olduğu nefropati

Anjiyografi/anjyoplasti durumunda çalışma başlangıcı böbrek işlev bozukluğu, KMN riskini artırabilir.⁴⁶³ KMN riski ileri yaştaki, diyabetik, dehidrate, yüksek hacimli kontrast madde enjeksiyonu yapılan kişilerde ve iyonik olmayan, düşük ozmolaritedeki kontrast maddelere nazaran yüksek ozmolariteli kontrast madde uygulanan kişilerde özellikle yüksektir. Anjiyografi ve/veya anjiyoplastiden önceki ve bunu izleyen hidrasyon KMN riskini azaltmada en etkili olduğu gösterilmiş olan stratejidir.⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁸ Koroner anjiyografi ve/veya anjiyoplasti geçirme gereği bulunan hastalarda CIN'in azaltılması veya önlenmesi için özel dikkat gösterilmelidir. Güncel protokollerde işlemden önce 250-500 mL sodyum klorür %0.9 ile hidrasyon yapılması ve bu sırada kalp yetersizliği öyküsü bulunan kişilerde dikkatli olunması önerilmektedir. Tanısal bir

Tablo 10 Kronik böbrek hastalığında ilaç kullanımı ile ilişkili öneriler

| İlaç | KBH durumunda öneriler |
|--------------------------|--|
| Simvastatin ^a | Böbrek yoluyla atılım düşük. Ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda (KrKl <30 mL/dak) >10 mg dozlarda dikkatli olunmalıdır. |
| Ramipril ^a | KrKl <30 mL/dak ise doz ayarlaması gereklidir (başlangıç dozu 1.25 mg/gün). Doz 5 mg/günü aşmamalıdır. |
| Losartan ^a | Mikroalbuminüri 50-100 mg/gün olan tip 2 diyabetik hastalarda hipertansiyon veya böbrek yetersizliği tedavisinde önerilmektedir. Elektrolit dengesinin ve serum kreatinin düzeyinin düzenli izlenmesi önerilmektedir. |
| Klopidogrel | Böbrek yetersizliği olan hastalarda hiç bilgi yok. |
| Enoksaparin ^a | Ağır böbrek yetersizliği durumunda (KrKl <30 mL/dak), ülkelere özgül prospektüs koşullarına göre ya kontrendikedir ya da doz ayarlaması gereklidir. |
| Fondaparinux | Ağır böbrek yetersizliği durumunda (KrKl <30 mL/dak) kontrendikedir. Ancak, Ağır böbrek yetersizliği olanlarda bile OASIS-5 çalışmasında fondaparinux ile enoksaparine nazaran kanama riski çok daha düşük olduğu için, bu durumda seçkin antikoagülan olabilir. |
| Bivalirudin | KrKl <30 mL/dak ise, infüzyon hızının 1.0 mg/kg/saate düşürülmesi düşünülebilir. Hasta hemodiyalizde ise doz 0.25 mg/kg/saate düşürülmelidir. Bolus dozunun azalması gerekli değildir. |
| Tirofiban | Böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Yalnızca KrKl <30 mL/dak ise dozun %50'si. |
| Eptifibatid | Eptifibatid'in %50'si böbrek yoluyla temizlendiği için, böbrek bozukluğu olan kişilerde (KrKl <50 mL/dak) önlem alınmalıdır. İnfüzyon dozu bu tür hastalarda 1 µg/kg/dak'ya düşürülmelidir. Bolus doz 180 µg/kg düzeyinde değişmeden kalabilir. Eptifibatid KrKl <30 mL/dak olan kişilerde kontrendikedir. |
| Absiksimab | Böbrek yetersizliği durumunda absiksimab kullanılmasına ilişkin özgül bir öneri yoktur. Böbrek yetersizliği varlığında, ilacı kullanmadan önce kanama riski dikkatlice değerlendirilmelidir. |
| Atenolol | KrKl 15-35 mL/dak olan hastalarda yarı doz (50 mg/gün) önerilmektedir. KrKl <15 mL/dak ise çeyrek doz (25 mg/gün) önerilmektedir. |

^aÖneriler, uygulanma imkânının olduğu koşullarda geçerlidir. Aynı farmakolojik sınıftan olan diğer ilaçlar için de aynı önerilerin geçerli olduğu varsayılmıştır; fakat bunun her bir olgu bazında ayrı ayrı değerlendirilmesi gereklidir (diğer DMAH, diğer statinler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör inhibitörleri), çünkü aynı farmakolojik sınıf içinde atılma yolu değişkenlik gösterebilmektedir. Bu tabloda listesi yapılan ilaçların kullanımına ilişkin öneriler kullanıldığı ülkelerdeki kesin prospektüs bilgisine bağımlı olarak farklılık gösterebilir. Ülkeler arasında prospektüste bazı farklılıklar görülebilir.

işlem için kontrast madde en fazla 50 mL ile sınırlı tutulmalıdır. KMN saptanması için kontrast madde enjeksiyonundan sonraki 3 güne kadar kreatinin düzeyinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ciddi böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda, girişim sonrası akut böbrek yetersizliğini önlemek için, klinik endikasyon yoksa, hemen yapılması planlanmış anjiyografi ve/veya revaskülarizasyon ertelenebilir. PKG gerekli ise, klinik olarak mümkünse, anjiyografiden birkaç gün sonrasına ertelenmesi düşünülmelidir. Çok damarlı PKG durumunda, evrelendirilmiş işlemler uygulanmalıdır. KABG böbrek işlev bozukluğunda artış ile ilişkili olduğu için risk-yarar oranı dikkatle incelenmelidir.

7.4.3 Koroner arter hastalığı bulunanlarda kronik böbrek hastalığının tedavisi

ACE inhibitörleri ve ARB'lerin mikroalbuminüriyi azalttıkları ve böbrek hastalığının terminal döneme ilerlemesini geciktirdikleri gösterilmiştir. ACE inhibitörleri serum kreatinin sıkı kontrol altındayken uygulanmalıdır. ACE inhibitörleri ilk kez uygulandığında serum kreatinin düzeyleri artabilir; ancak, hastaların çoğunda daha sonra başlangıç değerlerine geri dönmektedir. Renal arter darlığı bulunan hastalarda kullanılmaları kontrendikedir. ARB'ler, ACE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilir. Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda yalnızca ACE inhibitörleri ve statinlerin kardiyovasküler olayların riskini azalttığı gösterilmiştir ve bu nedenle, ACE inhibitörleri NSTE-AKS olan diğer hastalarda kullanıldığı gibi kullanılmalıdır. KBH bulunan hastalarda revaskülarizasyonun sonlanım üzerindeki etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır; çünkü çalışmaların çoğunda böbrek işlev bozukluğu bir dışlama ölçütü olduğu için, KBH hastaları, olması gerekenden az temsil edilmektedir.⁴⁶⁹ Büyük bir kayıt sisteminde ve geniş ölçekli çalışmaların altçalışmalarında, NSTE-AKS ortamında revaskülarizasyonun KBH hastalarında sonlanımı düzelttiği ve bunun hem terminal dönem böbrek hastalığı hem de orta düzeyde böbrek işlev bozukluğu için geçerli olduğu gösterilmiştir.^{458,470,471} Aynı kayıt sisteminde, diğerlerinde olduğu gibi, böbrek işlev bozukluğu olan hastaların sıklıkla suboptimal tedavi gördüğü ve kılavuzlarda önerilen tedaviyi almamaları gösterilmiştir.⁴⁵⁸

7.4.4 Kronik böbrek hastalığında biyobelirteçler

Bazen, böbrek işlev bozukluğu bulunan ve özellikle hemodiyaliz görmekte olan, sürmekte olan NSTE-AKS lehine açık kanıt bulunmayan asemptomatik hastalarda troponin artışları görülebilir. Bu troponin artışları bu ortamda NSTE-AKS tanısını güçleştirebilir. Ancak, KBH bulunan hastalarda troponin artışı olması durumunda prognoz, angina durumundan bağımsız olarak kötüleşebilir.^{77,78,472-474}

KBH hastaları için öneriler

- **KrKl ve/veya GFH, NSTE-AKS nedeniyle hastaneye yatırılan her hastada hesaplanmalıdır (I-B). Normale yakın kreatinin düzeyleri beklenenden daha düşük KrKl ve GFH düzeyleri ile ilişkili olabileceği için, yaşlı hastalar, kadınlar ve vücut ağırlığı düşük olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır (I-B).**
- **KBH bulunan hastalar, kontrendikasyon olmadığı durumlarda, tüm diğer hastalarla aynı birinci basamak tedaviyi almalıdır (I-B).**
- **KrKl <30 mL/dak veya GFH <30 mL/dak/1.73 m² olan hastalarda, antikoagülanların kullanılmasında dikkatli bir yaklaşım önerilmektedir; çünkü bazı antikoagülanlarda doz ayarlaması gerekiyken, diğerleri kontrendikedir (I-C).**

- **KrKl <30 mL/dak veya GPR <30 mL/dak/1.73 m² olduğunda, UFH infüzyonunun aPTT'ye göre uyarlanması önerilmektedir (I-C).**
- **Böbrek yetersizliği durumunda GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanılabilir. Eptifibatid ve tirofiban ile doz ayarlaması gereklidir. Absiksimab için kanama riskinin dikkatli biçimde değerlendirilmesi önerilmektedir (I-B).**
- **KrKl <60 mL/dak olan KBH hastaları, daha ileri iskemik olaylar bakımından yüksek risk altındadırlar ve bu nedenle mümkün olduğunda girişimsel değerlendirme ve revaskülarizasyon için sevk edilmelidirler (IIa-B).**
- **KMN riskinin azaltılması için uygun önlemler önerilmektedir (I-B).**

7.5 Anemi

Aneminin kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, değişik cerrahi türleri ve malignite durumları dahil olmak üzere çeşitli durumlarda kötü prognoz ve özellikle daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu⁴⁷⁵⁻⁴⁸¹ ve yine STEMI, NSTE-AKS, PKG ve KABG dahil tüm KAH yelpazesinde de kötü prognoza yol açtığı gösterilmiştir.^{391,482,483}

Dünya Sağlık Örgütü ölçütlerine göre (hematokrit erkeklerde <%39 ve kadınlarda <%36 veya hemoglobin düzeyleri erkeklerde <13 g/dL ve kadınlarda <12 g/dL),⁴⁸⁴ NSTE-AKS hastalarının %5-10'unda anemi görülmektedir.³⁸³ Akut MI geçiren yaşlı hastalarda %43'e varan yüksek oranlar gözlenmiştir; fakat yalnızca %4.2'sinde hematokrit düzeyi <%30 olmuştur.³⁹⁰ Kısa süre öncesine ait bir bildirimde, AKS olgularının %30.6'sında anemi gözlenmiş, fakat yalnızca %5.4'ünde hemoglobin <10 g/dL olmuştur.³⁹¹

NSTE-AKS'de anemi görülmesi kötü prognoz ile ilişkilidir. Hem NSTE-AKS hem STEMI bulunan yaklaşık 40 000 hastayı içeren, kısa süre öncesine ait bir meta-analizde, 30 günlük sonlanımın hasta kabul sırasındaki hemoglobin düzeylerinden anlamlı derecede etkilendiği gösterilmiştir. Hemoglobinin 11 g/dL altına düştükçe kardiyovasküler ölüm, MI veya yineleyen iskemik olasılığı artmaktadır ve referans grubu olarak hemoglobin düzeyi 15-16 g/dL olan hastalar dikkate alındığında hemoglobindeki her 1 g/dL başına OO 1.45 olmaktadır. Kardiyovasküler olayların oranı 16 g/dL üzerindeki hemoglobin düzeylerinde de artmaktadır.³⁹¹ Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda 11 yıl süreyle izlenen 5888 yaşlı hastadan oluşan bir grupta mortalite ve hemoglobin düzeyleri arasında aynı ters J şekilli ilişki gözlenmiştir.⁴⁸⁵ STEMI, PKG ve KABG gibi farklı bağlamlarla ilişkili diğer bildirimlerde de aneminin daha kötü prognoz belirteci olduğu saptanmıştır.^{390,483,486} Anemi ileri yaş, diyabet ve böbrek yetersizliği varlığı gibi daha başka komorbiditeler ile^{482,483} ve yine olumsuz prognozdan kısmen sorumlu olabilen kardiyovasküler olmayan patolojiler (kanama diyatezi veya malignite) ile de ilişkilidir. Ancak, geniş bir çalışma başlangıcı özellikleri yelpazesine göre yapılan uyarılama sonrasında, tüm AKS yelpazesinde bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir; çalışma başlangıcı hemoglobin düzeyi ne kadar düşükse prognoz o kadar kötüdür.³⁹¹⁻⁴⁸⁵ Anemi ve kardiyovasküler ölüm riski arasında nedensel bir bağlantı olduğu izlenimi edinilmektedir. Gerçekten de, anemi kalp atım hızı ve kalp debisini artırarak SV hipertrofisi gelişmesine ve miyokardın oksijen istemi ile sağlanan oksijen arasında dengesizliğe yol açar. Infarktüsüz veya iskemik miyokarda oksijen verilmesinin bozulmasına ek olarak, bu me-

kanizmalar, infarkt boyutunun artmasına, aritmilerin gelişmesine neden olabilir ve ayrıca hipotansiyonu da artırarak sonunda prognozu kötüleştirirler.

Çalışma başlangıcı hemoglobininin kanama riskinin bağımsız bir tahmin etmeni olduğu da gösterilmiştir; çalışma başlangıcı hemoglobin düzeyi ne kadar düşükse, işlemlerle ilişkili olan ya da olmayan kanama riski o kadar yüksektir.^{383,487} Bu nedenle, çağdaş NSTE-AKS tedavisi kanama riskinin artışı nedeniyle aneminin kötüleşmesine yol açabileceğinden, terapötik yaklaşıma karar verirken çalışma başlangıcı hemoglobin düzeyine özel dikkat gösterilmelidir^{179,488,489} (bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları).

Anemi için öneriler

- **Düşük çalışma başlangıcı hemoglobin düzeyi, 30 günde iskemik olaylar ve kanama olayları için bağımsız bir belirteçtir. Başlangıçtaki riski değerlendirirken dikkate alınmalıdır (I-B).**
- **İlk tedavinin seyri sırasında kanama ile aneminin kötüleşmesi için gerekli tüm önlemler alınmalıdır (I-B) (bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları).**
- **NSTE-AKS hastalarında çalışma başlangıcında iyi tolere edilen anemi varsa, sistemik kan transfüzyonu yapılmamalıdır ve transfüzyon, ancak hemodinamik durum bozulmuşsa düşünülmelidir (I-C) (bakınız Bölüm 6.1 Kanama komplikasyonları).**

7.6 Normal koroner arterler

NSTE-AKS bulunan hastaların belli bir kısmında koroner arterler normaldir veya yalnızca önemsiz anormallikler vardır. NSTE-AKS fizyopatolojisi homojen değildir ve olası mekanizmalar arasında aşağıdakiler yer almaktadır: (i) koroner arter spazmı (Prinzmetal angina); (ii) akut tromboz ile komplike olan intramural plak ve daha sonra rekanalizasyon gerçekleşmesi; (iii) koroner emboli ve (iv) sendrom X.

NSTE-AKS kuşkusu ile hastaneye kabul edilen kişilerde anjiyografide normal ya da normale yakın koroner arterlerin gösterilmesi tanıyı güçleştirir. Ancak, tipik göğüs ağrısı ve belirgin stenotik lezyonları olmayan açık koroner arterleri olan hastalarda ST segment değişiklikleri ve biyobelirteçlerin salgılanması yanlış pozitif bulgulardan çok, gerçek nekroza bağlıdır. Kanıtlanmış NSTE-AKS bulunan hastaların yaklaşık %15'inde normal ya da normale yakın koroner arterler vardır. Bu durum, kadınlarda daha fazla olma eğilimi göstermektedir. Anjiyografik olarak önemli darlık yokluğunda bile önemli aterosklerotik yük söz konusu olabilir; çünkü, ateroskleroz difüz şekilde ortaya çıkabilir ve arter duvarının yeniden biçimlenmesine neden olabilir ve bu sırada duvar kalınlaşarak lümeni daraltmadan dışarıya doğru genişleyebilir.⁴⁹⁰ Bu hastaların prognozu NSTE-AKS ve önemli darlığı olan hastalardaki gibidir ve bu nedenle, optimum antitrombotik tedavi ve antitrombotik ilaçlar ve statinler ile ikincil koruyucu tedavi gerekmektedir.⁴¹

Prinzmetal varyant angina, fiziksel zorlanma veya duyuşsal gerilim ile başlayan miyokard iskemisine sekonder olağandışı kardiyak ağrı sendromudur ve geçici ST segment artışları ile ilişkilidir.⁴⁹¹ Orijinal varsayılan olan, Prinzmetal varyant anginanın koroner vazospazm sonucunda ortaya çıktığı görüşü koroner arteriyografi ile ikna edici biçimde gösterilmiştir. Vazospazm epikardiyal koroner arterlerin çapında geçici, ani, be-

lirgin azalmaya neden olarak ağır bir miyokard iskemisine neden olabilir. Vazospazm ağır fokal stenoz bölgelerinde ortaya çıkabilir; fakat sıklıkla anjiyografide damar görünümü normal olan kişilerde gözlenir. Varyant angina hastaları konvansiyonel NSTE-AKS hastalarından daha genç olma eğilimi gösterirler ve sıklıkla aşırı sigara içenlerden oluşurlar. Semptom, sıklıkla ağırdır ve senkop eşlik edebilir. Prinzmetal angina atakları gece yarısı ve sabah sekiz arasına kümeleşme eğilimi gösterir.^{491,492} Transmüral iskemiye yol açan epikardiyal koroner arter spazmı Prinzmetal anginanın tanınış işaretidir. Spazm kendiliğinden olabilir veya asetilkolin veya ergonovin testi veya hiperventilasyon ile ortaya çıkarılabilir. Prinzmetal anginanın temel tedavisi kalsiyum antagonistlerinin uygulanmasıdır ve bunların tek başına veya nitratlar ile kombine olarak koroner spazmı önlemede etkin oldukları gösterilmiştir. Uzun dönemde tolere edilebilen maksimum dozda reçete edilmelidirler.⁴⁹²

Ender bulgularda, normal veya normale yakın koroner arteriyogramı bulunan NSTE-AKS olguları atriyal fibrilasyon veya atriyal "flutter" a bağlı olarak koroner emboli ile bağlantılıdır. Atriyal fibrilasyon klinik açıdan sıklıkla gözden kaçtığı için, NSTE-AKS'nin bu mekanizmasının sıklığı, olduğundan az hesaplanabilir.⁴⁹³

"Sendrom X" terimi egzersizle başlayan angina, efor testinde ST segment çökmesi ve anjiyografide tıkalı olmayan koroner arter bulunan hastaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Göğüs ağrısı sıklık ve yoğunluk olarak artabilir veya dinlenme durumunda ortaya çıkabilir. Hastalar tipik kararsız angina özellikleri gösterebilirler.^{494,495} Prognoz genellikle mükemmeldir. Sendromun gerçek nedeni ortaya konulmamışsa da, en sık endotele bağımlı arteriyel vazodilatasyonun bozulması, nitrik oksit üretiminin azalması ve sempatik uyarıya duyarlılığın artması ile ilişkilidir. Bu tür hastalarda ağrıya yanıtta artış olduğu sıklıkla gösterilmektedir. Prognoz mükemmel olduğu için, en önemli tedavi hastaya güvence verilmesi ve belirtilerin giderilmesidir ve belirtiler için nitratlar, beta blokerler ve kalsiyum antagonistlerinin etkin olduğu bulunmuştur.

Kısa süre önce tanımlanan apikal balonlaşma, klinik olarak NSTE-AKS şeklinde ortaya çıkabilir. Anjiyografide normal olan koroner arterlere koroner arter dağılımı ile ilişkisiz apikal ve bazen medioventriküler akinezi eşlik eder. Haftalar içinde tamamen eski haline döner. Bu sendromun kesin mekanizması halen bilinmemektedir.^{496,497}

8. Tedavi stratejileri

NSTE-AKS, ölüm, MI veya MI yinelenmesi riski bakımından farklı düzeylerdeki heterojen bir yelpazedeki hastaları içerir. Aşağıdaki paragraflarda, eldeki bilimsel verilerin ayrıntılı analizini temel alan basamaklı bir stratejinin ana hatları yer almaktadır ve bu strateji NSTE-AKS'den kuşku edilen çoğu hastaya uygulanabilmelidir. Ancak, tekil hastalarda özgül bulgular nedeniyle önerilen stratejiden sapmalar olabileceği de düşünülmelidir. Her hastada, hekim, hastanın öyküsünü (komorbid hastalıklar, yaş vb.), klinik durumunu, ilk karşılaşmadaki başlangıç değerlendirmesi sırasındaki bulgularını ve eldeki farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerini dikkate alarak kişiye özel karar almalıdır.

8.1 Birinci basamak: başlangıç değerlendirmesi

Göğüs ağrısı veya rahatsızlığı, hastanın tıbbi yardım arayışına ya da hastaneye yatışına yol açan belirtidir. NSTE-AKS'den

kuşulanılan bir hasta mutlaka hastanede değerlendirilmeli ve yetkin bir hekim tarafından görülmelidir. En iyi ve hızlı bakım özel göğüs ağrısı ünitelerinde verilmektedir.⁴⁹⁸

İlk basamak, hastaya, tedavi stratejisinin üzerine oturtulacağı bir ön tanının ertelenmeden konulmasıdır. Ölçütler aşağıdadır:

- Göğüs ağrısının niteliği ve belirti yönelimli fizik muayene;
- KAH olasılığının değerlendirilmesi (örn. yaş, risk faktörleri, daha önceki MI, KABG, PKG);
- EKG (ST sapması veya diğer EKG anormallikleri).

İlk tıbbi karşılaşmadan sonraki 10 dakika içinde elde edilebilecek bu bulgulara dayanarak, hasta üç temel ön tanıdan birine atanabilir:

- Hemen reperfüzyon gerektiren STEMI;
- NSTEMI-AKS;
- AKS (büyük oranda) olası değil.

STEMI hastalarının tedavisi ilgili kılavuzlarda yer almaktadır.² "Olası değil" sınıfına ayırma işleminde ihtiyatlı olunmalıdır ve bu işlem yalnızca başka bir açıklama (örn. travma) çok açık olduğunda söz konusu olmalıdır. Özellikle inatçı göğüs ağrısı olan hastalarda ek EKG derivasyonları (V₃R ve V₄R, V₇-V₉) kaydedilmelidir.

Hasta hastaneye gelir gelmez kan alınmalı ve test sonuçları 60 dakika içinde ikinci strateji basamağında kullanılmak üzere hazır olmalıdır. Başlangıçtaki kan testleri şunları içermektedir: troponin T veya troponin I, CK (-MB), kreatinin, hemoglobin ve lökosit sayımı.

NSTEMI-AKS sınıfına ayrılan hastalarda ikinci strateji basamağı uygulanacaktır.

8.2 İkinci basamak: tanı geçerliliği ve risk değerlendirmesi

8.2.1 Tanı geçerliliği

Hasta NSTEMI-AKS grubuna ayrıldıktan sonra, intravenöz ve oral tedaviler *Tablo 11'e* göre başlatılacaktır.

Birinci basamak tedavi en az nitratlar, beta blokerler, aspirin, klopidogrel ve antikoagülanlardan oluşmalıdır; ancak, antikoagülanların türü, acil girişimsel, erken girişimsel veya konservatif şeklindeki tedavi stratejisine bağlıdır (bakınız Üçüncü basamak).

Daha ileri tedavi aşağıdaki ek bilgilere/verilere dayanır:

- Rutin klinik biyokimya, özellikle troponinler (hasta gelişimde ve 6-12 saat sonra) ve ön tanıya göre diğer belirteçler (örn. D-dimerler, BNP, NT-proBNP);
- Yinelenen, tercihan sürekli ST segment izlenmesi (mümkünse);
- Ayırıcı tanı (örn. aort diseksiyonu, pulmoner emboli) için ekokardiyografi, MR, BT veya nükleer görüntüleme;
- Antianginal tedaviye yanıt durumu;
- Risk skoru değerlendirmesi;
- Kanama riski değerlendirmesi.

Bu basamak sırasında, akut anemi, akciğer embolisi ve aort anevrizması gibi diğer tanımlar doğrulanabilir ya da dışlanabilir (bakınız *Tablo 4*; Bölüm 4.3 Ayırıcı tanımlar).

Tablo 11 Birincil terapötik önlemler

| | |
|------------------|---|
| Oksijen | Oksijen saturasyonu <%90 ise oksijen verilir (4-8 L/dak) |
| Nitratlar | Sublingual veya intravenöz (kan basıncı <90 mmHg ise ihtiyatlı olunmalıdır) |
| Aspirin | Başlangıç dozu enterik olmayan 160-325 mg formülasyon ve bunu izleyerek 75-100 mg/gün (intravenöz uygulama kabul edilebilir) |
| Klopidogrel | Yükleme dozu 300 mg (veya hızlı etki başlangıcı için 600 mg) ve bunu izleyerek günde 75 mg |
| Antikoagülanlar | Farklı seçeneklerin seçimi stratejiye bağlıdır: <ul style="list-style-type: none"> • UFH intravenöz bolus 60-70 IU/kg (maksimum 5000 IU) ve bunu izleyerek aPTT kontrolün 1.5-2.5 katına çıkacak şekilde titre edilerek 12-15 IU/kg/saat (maksimum 1000 IU/saat) • Fondaparinux 2.5 mg/gün ciltaltı • Enoksaparin 1 mg/kg günde iki kez ciltaltı • Dalteparin 120 IU/kg günde iki kez ciltaltı • Nadroparin 86 IU/kg günde iki kez ciltaltı • Bivalirudin 0.1 mg/kg bolus ve bunu izleyerek 0.25 mg/kg/saat |
| Morfin | Ağrının şiddetine bağlı olarak 3-5 mg intravenöz veya ciltaltı |
| Oral beta bloker | Özellikle kalp yetersizliği bulgusu olmadan taşikardi veya hipertansiyon varlığında |
| Atropin | Bradikardi veya vagus reaksiyonu varsa 0.5-1 mg intravenöz |

8.2.2 Risk değerlendirmesi

Hasta bireyin tedavisi, hastalık semptomları ilk kez ortaya çıktığında yapılan ve daha sonra sürmekte olan veya yinelenen semptomların ve klinik biyokimya veya görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bilgilerin ışığında yinelenen daha sonraki risklere ilişkin değerlendirmelere göre kişiye özel düzenlenir.

Risk değerlendirmesi karar verme sürecinin önemli bir bileşenidir ve sürekli yeniden değerlendirmeye tabidir. İskemi ve kanama riskinin değerlendirilmesini kapsar. Kanama ve iskemik olayların risk faktörleri büyük oranda birbiriyle örtüşür ve sonuç, iskemik olaylar açısından yüksek risk altında olan kişilerin kanama olayları bakımından da risk altında olmasıdır. Bu nedenle, farmakolojik uygulamanın (ikili veya üçlü antitrombotik tedavi, antikoagülanlar) seçimi ve ilaçların dozu önemli hale gelmektedir. Ayrıca, girişimsel stratejinin gerekli olduğu durumlarda girilecek damarın seçimi çok önemlidir, çünkü radyal yaklaşımın femoral yaklaşım ile karşılaştırıldığında kanama riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, yaşlı hastalarda ve diyabetiklerde oldukça sık olduğu bilinen böbrek işlev bozukluğuna özellikle dikkat edilmelidir.

Bu basamak sırasında, hastaların kalp kateterizasyonuna gidip gitmeyeceğine karar verilmelidir.

8.3 Üçüncü basamak: girişimsel strateji

Erken komplikasyonların önlenmesi ve/veya uzun dönemli sonuçlarının düzeltilmesi için kalp kateterizasyonu önerilmektedir (Şekil 14). Buna göre, girişimsel stratejiye olan gereksinim ve zamanlama riskin akutluğuna göre üç sınıfa ayrılmıştır: konservatif, erken girişimsel veya acil girişimsel.

8.3.1 Konservatif strateji

Aşağıdaki tüm ölçütleri karşılayan hastalar düşük riskli kabul edilmelidir ve erken girişimsel değerlendirme için sevk edilmelidir:

- Göğüs ağrısında yineleme olmayanlar;
- Kalp yetersizliği bulgusu olmayanlar;
- İlk EKG veya ikinci EKG'de anormallik olmayanlar (6-12 saat);
- Troponinlerde artış gözlenmeyenler (varışta ve 6-12 saat sonra);

Risk skoru ile değerlendirilen (bakınız Bölüm 4.4 Risk kategorileştirme) düşük risk varlığı konservatif bir strateji için karar verme işlemine destekleyebilir. Bu hastalarda daha ileri tedavi kararları KAH değerlendirmesine göre yapılır.⁴⁹⁹ Taburcu olmadan önce, daha ileri düzeyde karar vermek için indüklenbilir iskemi için bir stres testi yapılabilir.

Yukarıdaki ölçütlerle dışlanamayan hastalarda kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.

8.3.2 Acil girişimsel strateji

EKG'de görülmeyen (yani sirkümfleks arterin tıkanması) veya damar tıkanmasına hızla ilerleme olma riskinin yüksek olduğu hesaplanan büyük miyokard nekrozu geliştirme sürecinin erken döneminde olan hastalara acil girişimsel strateji uygulanmalıdır.

Bu hastalar aşağıdaki özellikleri gösterirler:

- Refrakter angina (örn. ST anormallikleri olmadan gelişen MI);
- Yoğun antianginal tedaviye karşın ST depresyonu (≥ 2 mm) veya derin negatif T dalgaları ile ilişkili yineleyen angina;
- Kalp yetersizliği veya hemodinamik instabilite ("şok") belirtileri;
- Yaşamı tehdit edici aritmiler (ventrikül fibrilasyonu ve ventrikül taşikardisi).

Tablo 11'de gösterilen ilaçlara ek olarak, kateterizasyona kadar olan zamanda köprü görevi görmesi için semptomatik hastalarda bir GP IIb/IIIa inhibitörü (tirofiban, eptifibatid) eklenebilir.

8.3.3 Erken girişimsel strateji

Başlangıçta antianginal tedaviye yanıt veren hastaların çoğunda risk daha sonra artar ve erken anjiyografi gerekebilir. Zamanlama yerel koşullara bağlıdır, ancak 72 saat içinde yapılmalıdır.

Aşağıdaki özellikler rutin erken anjiyografiye kimlerin girmesinin gerekli olduğunu göstermektedir:

- Troponin düzeylerinin artmış olması;
- Dinamik ST veya T dalgası değişiklikleri (semptomatik veya sessiz) (≥ 0.5 mm) olması;

- Diabetes mellitus;
- Böbrek işlevinde azalma (GFH <60 mL/dak/1.73 m²);
- SVEF'de azalma $<40\%$;
- MI sonrası erken angina;
- Altı ay içinde PKG yapılmış olması;
- Daha önce KABG uygulanmış olması;
- Risk skoruna göre orta-yüksek riskli olunması (Tablo 5).

Troponin artışı, dinamik ST/T değişiklikleri veya diyabet varlığında, açık bir aşırı kanama riski bulunmaması koşuluyla kateterizasyondan önce standart tedaviye bir GP IIb/IIIa inhibitörü eklenmelidir.

Kateterizasyonun zamanlamasına ilişkin karar sürekli yeniden değerlendirilmeli ve klinik gelişmeler ve yeni klinik bulguların ortaya çıkışına göre değiştirilmelidir.

8.4 Dördüncü basamak: revaskülarizasyon yöntemleri

Anjiyografide kritik koroner lezyon görülmemişse hastalar tıbbi tedaviye sevk edilir. NSTE-AKS tanısı yeniden ele alınabilir ve hasta taburcu edilmeden önce hastanın hastaneye geldiği zamanki belirtileri için söz konusu olabilecek diğer olası nedenlere dikkat edilmelidir. Ancak, klinik ortaya çıkış şekli iskemik göğüs ağrısını düşündürüyorsa ve biyobelirteçler pozitifse, kritik koroner lezyonların yokluğu tanıyı dışlamaz. Bu durumda, hastalar NSTE-AKS önerilerine göre tedavi almalıdırlar.

NSTE-AKS'de revaskülarizasyon yöntemi seçimine ilişkin öneriler elektif revaskülarizasyon işlemleri için yapılan önerilere benzerdir. Tek damar hastalığı bulunan hastalarda, sorumlu lezyona stent uygulanan PKG ilk seçenektir. Çok damar hastalığı bulunan hastalarda, PKG mı yoksa KABG mi yapılacağı kararı her bir kişi için ayrı ayrı alınmalıdır. Bazı hastalarda sorumlu lezyonun önce PKG ile tedavi edilmesi ve sonra elektif KABG yapılması gibi sıralı bir yaklaşım avantajlı olabilir.

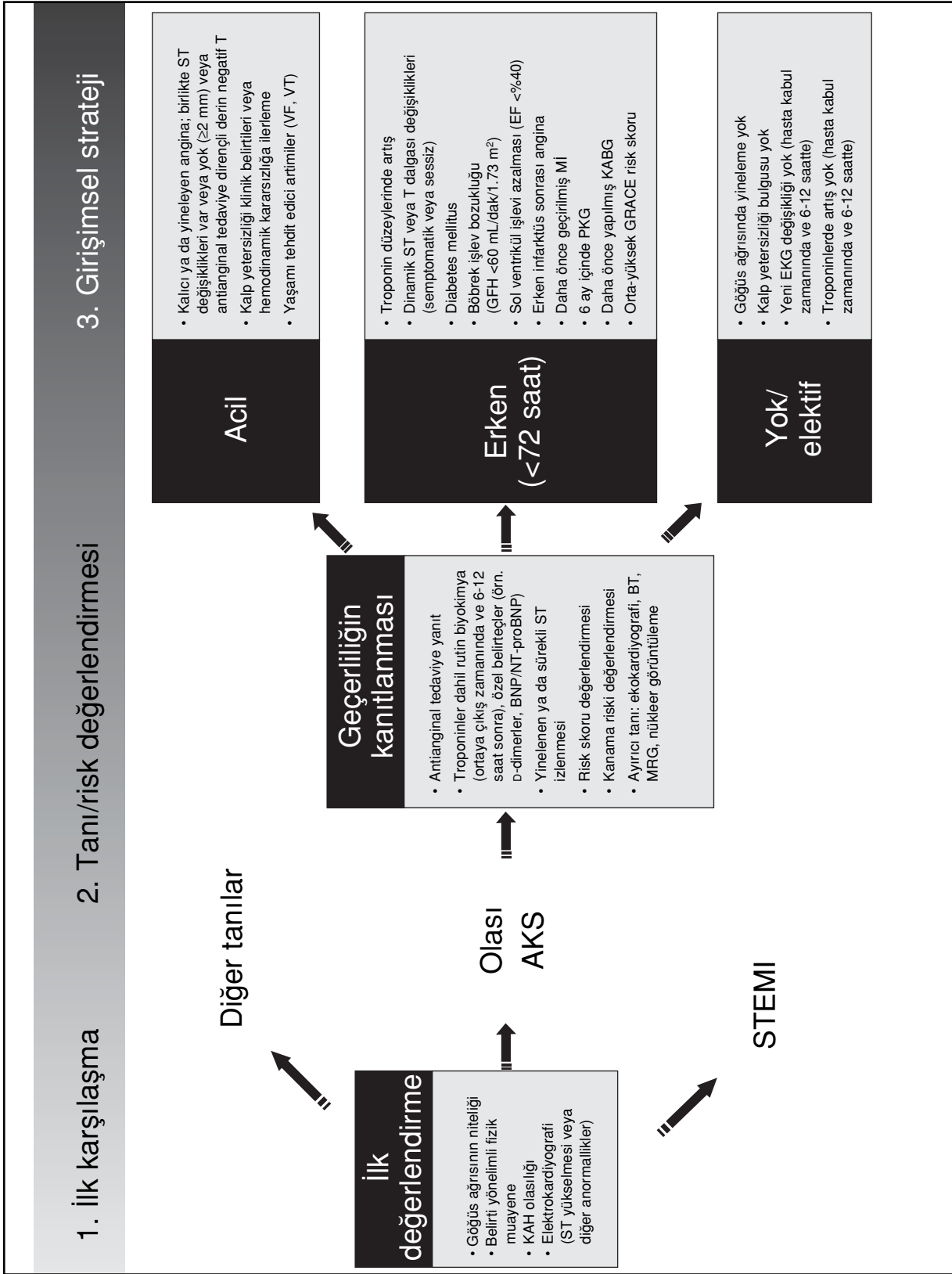
Antikoagülanlar PKG işlemi nedeniyle değiştirilmemelidir. Önceden fondaparinux ile tedavi edilen hastalara PKG öncesi mutlaka UFH eklenmelidir. Tirofiban veya eptifibatid ile ön tedavi görmüş hastalarda infüzyon girişim boyunca sürmelidir. GP IIb/IIIa inhibitörleri ile tedavi edilmemiş hastalar PKG öncesinde tercihan absiksımab almalıdır. Bu ortamda eptifibatid veya tirofiban kullanımına ilişkin kanıt daha azdır.

KABG planlanmakta ise, klinik koşullar ve anjiyografik koşullar olanak sağlıyorsa klopidogrel kesilmeli ve cerrahi 5 gün ertelenmelidir.

Lezyonların boyutu ve/veya kötü distal götürücü akım (run-off) nedeniyle anjiyografi revaskülarizasyon seçeneğini uygun kılmıyorsa, dinlenme durumunda anginadan kurtulmak için yoğun tıbbi tedavi ve ikincil koruyucu önlemler uygulanmalıdır.

8.5 Beşinci basamak: taburcu olma ve taburculuk sonrası tedavi

NSTE-AKS hastalarında olumsuz olayların çoğu erken fazda olmasına karşın, MI veya ölüm riski birkaç ay yüksek olmayı sürdürür. Erken revaskülarizasyon ile tedavi edilen hastalar yaşamı tehdit edici aritmi gelişmesi bakımından düşük risk altındadırlar (yaklaşık %2.5) ve bu aritmilerin %80'i semptom-



Şekil 14 ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastaların tedavi algoritması.

lar başladıktan sonraki ilk 12 saat içinde ortaya çıkar.⁵⁰⁰ Buna göre 24-48 saatin ötesinde hasta izlenmesi gerekli değildir.

Hastaneden taburcu olmak klinik ve anjiyografik bulgulara bağlıdır. NSTE-AKS bulunan hastalar, sorumlu lezyona başarılı biçimde stent uygulandıktan sonra en az 24 saat hastanede kalmalıdır.

NSTE-AKS tanısını izleyerek tüm hastalarda yoğun risk faktörü modifikasyonu gerekmektedir (bakınız Bölüm 5.5 Uzun dönem tedavi).

9. Performans ölçümleri

Tutarlı Avrupa ve ulusal kılavuzların varlığına karşın vurgu, ülkeler içinde ve ülkeler arasında kılavuzlara bağlılık bakımından oldukça fazla değişkenlik söz konusudur. Tanısal işlemlerin kullanılmasında ve risk katmanlandırma uygulamalarında büyük değişkenlikler vardır. Benzer şekilde, tıbbi ve girişimsel tedavilerin kullanımında büyük değişkenlikler söz konusudur ve özgül terapötik stratejiler için hastaların seçiminde de değişkenlikler vardır.^{10,11,252,501-503} Kanıta dayalı stratejilerin uygulanmasında belli bir ülke içinde ve ülkeler arasındaki bu tür değişiklikler sonlanımdaki farklılıklarla ilişkilidir. Kayıt sistemi çalışmalarında kanıta dayalı tedavi stratejilerinin kullanılması ve olay oranları arasındaki ilişki incelenmiştir ve bu çalışmalar kılavuzlara bağlılığı iyileşmesiyle hasta sonlanımlarının düzeldiği görüşüne açık destek sağlamıştır.^{14,15,504-508} Böylece, kanıta dayalı kılavuzların kullanılmasının iyileştirilmesine öncelik verilmesi gereklidir.

Ulusal ve yerel denetimler ve performans ölçümleri benimsenmediği sürece kılavuzların yayımlanmasının sağlık hizmetlerinin kalitesi üzerinde çok sınırlı etkisi vardır. Eğitimi ve lojistik sorunların saptanması ve çözümünü birleştiren, sistematik, multidisipliner bir yaklaşım zorunludur. Performans göstergelerinin sürekli izlenmesinin eşlik ettiği iyi yapılandırılmış bir tedavi süreci sonlanımları düzelterebilir.^{7,509-514}

Kalite, diğerlerinin performansı ve önceki standartlar ile karşılaştırma yapılmasını gerektiren görece bir kavramdır. Belli bir birimdeki sağlık hizmeti standardı her hasta için birkaç sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından alınan çok sayıda tekil karar ve uygulanan çok sayıda eylemin bir sonucudur. Kalite hesaplarının ölçülebilir ve sağlık hizmeti sağlayıcısı ve hasta için önemli ve anlamlı olan sağlık hizmeti göstergelerini temel alması gerekmektedir. Belli bir merkez içinde ve merkezler arasında zamansal karşılaştırmalara olanak sağlamak için performans göstergelerinin iyi tanımlanmış ve standardize edilmiş olması gerekmektedir.⁵¹⁰ Ölçümler, benzer hasta popülasyonlarında ve risk uyarlaması ile birlikte yapılmalıdır. Bunun için her bir hastanın risk özelliklerinin ölçülmesi, yeterli örneklem büyüklüğü ve sağlıklı istatistiksel karşılaştırmalar zorunludur. Genelde, her bir birimde sağlık hizmeti kalitesinin hesaplanması için az görülen sonlanım olaylarından (mortalite veya MI) çok, sağlık hizmeti sürecinin (örn. Sınıf I-A önerilerine uygun ilaç kullanım oranları ve girişimler) değerlendirilmesi gereklidir. Ölüm ve MI oranlarına ilişkin güvenilir hesaplar için büyük ölçekli popülasyonlar ve uzun süreli gözlem dönemleri gerekmektedir.

Kalite ölçümleri tekil birimler, hastaneler, bölgeler veya uluslara uygulanabilir. Ancak, performans göstergelerinin bakım sürecini değiştirmesi için sürekli ve yerel olarak uygulanması ve eski performanstan çok, güncel performansa dayanması gereklidir. Bunun için, her bir sağlık hizmeti merkezinde

yenilenen veya sürekli ölçümler ve performansın geri bildirim gereklidir.^{7,252,503,508,509,511-514}

AKS hastalarında, CARDS veri seti (<http://www.escardio.org>'dan sağlanabilir) kalite geliştirme için uygun ve standardize bir veritabanıdır ve ESC ve AB tarafından önerilmiştir.⁵¹⁰ Bir dizi Avrupa ülkesinde AKS hastalarının tedavisine ilişkin standartların sürekli izlenmesi için CARDS veri seti veya benzer ulusal veri setleri kullanılmıştır.^{7,508} Bu veri setleri belli bir ülke içinde⁵⁰⁸ ve ülkeler arasında^{11,508} büyük değişkenlikler olduğunu ortaya koymuştur. Ne var ki, bu tür sürekli kayıt sistemi programları sağlık hizmeti standartlarında ve sonlanımlarda çarpıcı düzelmelere katkıda bulunmuştur.^{14,15,504-508}

Güncel olarak, STEMI olmayan AKS'de hizmet standartlarının izlenmesi ve iyileştirilmesi için tekil merkezlerdeki en iyi performans göstergeleri aşağıdakileri içermektedir.

- Sınıf I düzeyinde önerilen antitrombotik ve antikoagulan tedavi: Aspirin, klopidogrel ve UFH/DMAH (enoksaparin)/fondaparinux/bivalirudin; erken PKG işlemleri öncesinde ve/veya sırasında GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanılması.
- Sınıf I düzeyinde önerilen girişimsel tedavi: Orta-yüksek riskli hastalarda erken girişimsel işlemlerin kullanılması.
- Risk katmanlandırması: Kontrendikasyon yokluğunda, hedef popülasyonlarda yukarıdaki tedavi önlemlerinin risk katmanlandırmasına (risk skorları kullanılır) uygun olarak kullanılması.
- Sınıf I düzeyinde önerilen ikincil koruyucu tedavi: Statinler, SV işlevi azalmış hastalarda beta blokajı, ACE inhibisyonu, sigaranın bırakılması, glisemik kontrol, yaşam tarzı değişiklikleri.

Yüzlerce hastayı değil de, binlerce hastayı içeren, bölgesel, ulusal ve uluslararası denetim programları sonuç olarak ortaya çıkan olayları (yani yineleyen MI ve mortalite) ölçülebilir ve kılavuzlara bağlılıktaki iyileşmenin klinik prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere kullanılabilir.^{14,15,504-508} Ancak, bu tür büyük ölçekli programlar yerel düzeyde de eylemde bulunulmasını gerektirir. Her hastanede, performans göstergelerinin sürekli izlenmesi güçlü biçimde teşvik edilerek, kanıta dayalı sağlık hizmetindeki istenmeyen değişkenliklerin en aza indirilmesi ve tedavi kalitesinin artırılması sağlanır. Sağlam kayıtlara dayanan tedavilerin (örn. Sınıf I öneriler) istikrarlı biçimde uygulanması gerçek yaşamdaki kardiyovasküler sağlık üzerinde seçilmiş çalışma popülasyonlarında görülenden daha büyük etkilerin görülmesine neden olabilir; bu durum birkaç etkin tedavi yönteminin birlikte uygulanması durumunda özellikle söz konusu olabilir. Bu tür programlar İsveç (RIX-HIA Kayıt Sistemi), İngiltere (MINAP Kayıt Sistemi), Almanya, İtalya ve İsrail gibi birkaç ülkede bölgesel düzeyde ve pek çok diğer ülkede aralıklı programlar şeklinde başarıyla uygulanmıştır. Bu performans ölçüm programları ayrıca Euro Kalp Tarama Programı çerçevesinde, sürekli AKS Kayıt Sistemi aracılığı ile ESC tarafından da önerilmiş ve geliştirilmiştir.

Performans ölçümleri için öneriler

- Performans göstergelerinin sistematik olarak ölçülmesi ve tekil hastanelerden geri bildirim sağlanması için bölgesel ve/veya ulusal programların geliştirilmesi güçlü biçimde teşvik edilmelidir (I-C).

10. Kısaltmalar

- AB (Avrupa Birliği)
- ACC (Amerikan Kardiyoloji Birliği)
- ACE inhibitörleri (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri)
- ACT (Aktive pıhtılaşma zamanı)
- ADP (Adenozin difosfat)
- AHA (Amerikan Kalp Derneği)
- AKS (Akut koroner sendrom)
- aPTT (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı)
- ARB (Anjiyotensin reseptör blokleri)
- A-V (Atriyovetriküler)
- BMS (Çıplak metal stent)
- BNP (Beyin natriüretik peptid)
- BT (Bilgisayarlı tomografi)
- CARDS (Kardiyoloji Denetim ve Kayıt Verileri Standartı)
- CCS (Kanada Kardiyovasküler Topluluğu)
- CK (Kreatinin kinaz)
- CK-MB (Kreatinin kinaz miyokardiyal band)
- COX (Siklooksijenaz)
- CPG (Uygulama Kılavuzu Komitesi)
- cTnT veya cTnI (Kardiyak troponin T veya kardiyak troponin I)
- DES (İlaçlı stent)
- dL (desilitre)
- DMAH (Düşük molekül ağırlıklı heparin)
- DPG (Difosfogliserik)
- DTI (Doğrudan trombin inhibitörü)
- DVT (Derin ven trombozu)
- EDTA (Etilendiamin triasetik asit)
- EF (Ejeksiyon fraksiyonu)
- EKG (Elektrokardiyografi)
- ESC (Avrupa Kardiyoloji Topluluğu)
- Faktör-Xa (Aktive faktör X)
- GA (Güven aralığı)
- GFH (Glomerüler filtrasyon hızı)
- GP IIb/IIIa inhibitörleri (Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri)
- Hct (Hematokrit)
- HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein)
- HIT (Heparinin neden olduğu trombositopeni)
- hsCRP (Yüksek duyarlılık C-reaktif protein)
- INR (Uluslararası normleştirilmiş oran)
- IU (Uluslararası birimler)
- KABG (Koroner bypass greft cerrahisi)
- KAH (Koroner arter hastalığı)
- KBH (Kronik böbrek hastalığı)
- kg (kilogram)
- KMN (Kontrast maddenin neden olduğu nefropati)
- KrKl (Kreatinin klirensi)
- LBBB (Sol dal bloğu)
- LDL (Düşük dansiteli lipoprotein)
- MB (Miyokardiyal band)
- MDRD (Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu)
- METS (Metabolik eşdeğerler)
- mg (miligram)
- Mİ (Miyokard infarktüsü)
- mL (mililitre)
- mm (milimetre)
- MPO (Miyeloperoksidaz)

- MR (Manyetik rezonans görüntüleme)
- mV (milivolt)
- NNT (Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı)
- NSAID (Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaç)
- NSTEMI (ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar)
- NSTEMI (ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü)
- NT-proBNP (N-terminal prohormon beyin natriüretik peptid)
- OO (Olasılık oranı)
- örn. (örneğin)
- PDA (Kişisel dijital asistan)
- PF4 (Trombosit faktör 4)
- PKG (Perkütan koroner girişim)
- RO (Risk oranı)
- STE-ACS (ST yükselmesi olan akut koroner sendrom)
- STEMI (ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü)
- SV (Sol ventriküler)
- SVEF (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)
- t-PA (Doku plazminojen aktivatörü)
- TVR (Hedef damar revaskülarizasyonu)
- UFH (Parçalanmamış heparin)
- ULN (Normalin üst sınırı)
- VF (Ventrikül fibrilasyonu)
- VKA (K vitamini antagonisti)
- VT (Ventrikül taşikardisi)
- VTE (Venöz tromboemboli)

11. Çalışma kısaltmaları

- ACUITY (Akut Kateterizasyon ve Acil Girişime Hasta Ayırma Stratejisi)
- ACUTE-2 (Tirofiban ve Enoksaparin Kullanılarak Antitrombotik Kombinasyon)
- ASPIRE (Perkütan Koroner Girişimlerde Arixtra Çalışması)
- BARI (Bypass Anjiyoplasti Revaskülarizasyon Araştırması)
- CAPRIE (İskemik Olay Riski Altındaki Hastalarda Aspirine Karşı Klopidoğrel)
- CAPTURE (Standart Tedaviye Refrakter Kararsız Anginada Şimerik 7E3 Antitrombotik Tedavisi)
- CARDS (Atorvastatin Diyabet İşbirliği Çalışması)
- CHARISMA (Yüksek Aterotrombotik Risk ve İskemi Stabilizasyonu, Tedavisi ve Korunma İçin Klopidoğrel)
- CRUSADE (ACC/AHA Kılavuzunun Erken Uygulanması ile Kararsız Angina Hastalarında Risk Sınıflandırması Olumsuz Prognozu Baskılayabilir mi?)
- CURE (Olayların Yinelemesini Önlemek İçin Kararsız Anginada Klopidoğrel)
- DIGAMI (Diabetes Mellitus, Akut Miyokard İnfarktüsünde İnsülin Glukoz İnfüzyonu)
- EARLY-ACS (ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Erken Glikoprotein IIb/IIIa İnhibisyonu)
- ESPRIN (Integrilin Tedavisi ile Trombosit IIb/IIIa Reseptör Baskılanmasının Artırılması)
- ESSENCE (Q Dalgalı Olmayan Koroner Olaylarda Ciltaltı Enoksaparinin Etkinlik ve Güvenliği)
- FRISC (Koroner Arter Hastalığında Kararsızlık Durumunda Hızlı Revaskülarizasyon)
- FRISC-2 (Koroner Arter Hastalığında Kararsızlık)

- Durumunda Fragmin ve Hızlı Revaskülarizasyon-II)
- GRACE (Akut Koroner Olayların Genel Kayıt Sistemi)
 - GUSTO (Tıkalı Koroner Arterlerde Genel Streptokinaz ve t-PA Kullanımı)
 - GUSTO-2 (Tıkalı Koroner Arterleri Açmak İçin Stratejilerin Genel Kullanımı-II)
 - GUSTO-4 (Tıkalı Koroner Arterleri Açmak İçin Stratejilerin Genel Kullanımı-IV)
 - GUSTO-4-ACS (Akut Koroner Sendromlarda Tıkalı Koroner Açmak İçin Stratejilerin Genel Kullanımı Çalışması-IV)
 - HINT (Hollanda Üniversiteler Arası Nifedipin/Metoprolol Çalışması)
 - HOPE (Kalp Prognoz Önleme Değerlendirme Çalışması)
 - ICTUS (Kararsız Koroner Sendromda Koruyucu Tedaviye Karşı Girişimsel Tedavi)
 - IMPACT-2 (Trombosit Kümeleşmesini ve Koroner Trombozu En Aza İndirmek İçin Integrilin-II)
 - INTERACT (Akut Koroner Sendrom Tedavisinde Integrilin ve Enoksaparin Rastgele Yöntemli Değerlendirme)
 - IONA (Anginada Nikortandilin Etkisi)
 - ISAR (Antitrombotik Tedavi ve İntrakoroner Stent Uygulaması)
 - ISAR-COOL (Antitrombotik Tedavi ile Soğutmadan Sonra İntrakoroner Stent Uygulaması)
 - ISAR-REACT 2 (İntrakoroner Stent Uygulaması ve Antitrombotik Tedavi: Koroner Tedavi İçin Hızlı Erken Eylem-2)
 - MATE (Trombolitik Dışlamada Anjiyografiye Karşı Tıp)
 - MINAP (Ulusal Miyokard İnfarktüsü Denetim Projesi)
 - OASIS (İskemik Sendromlarda Stratejilerin Değerlendirilmesi Organizasyonu)
 - OASIS-5 (İskemik Sendromlarda Stratejilerin Değerlendirilmesi Organizasyonu-5)
 - OASIS-6 (İskemik Sendromlarda Stratejilerin Değerlendirilmesi Organizasyonu-6)
 - PRISM (İskemik Sendrom Tedavisinde Trombosit Reseptör İnhibisyonu)
 - PRISM-PLUS (Kararsız Bulgular ve Belirtiler ile Sınırlı İskemik Sendrom Tedavisinde Trombosit Reseptör İnhibisyonu)
 - PROVE-IT (Pravastatin veya Atorvastatin Değerlendirme ve Enfeksiyon Tedavisi Çalışması)
 - PURSUIT (Kararsız Anginada Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa; Integrilin Tedavisi Kullanılarak Reseptör Baskılanması)
 - RESTORE (Prognoz ve Yeniden Daralmanda Tirofibanın Etkinliği İçin Rastgele Yöntemli Çalışma)
 - RITA-3 (Kararsız Anginada Rastgele Yöntemli Girişim Çalışması-3)
 - STEEPLE (Uluslararası Rastgele Yöntemli Değerlendirmede PKG Hastalarında Enoksaparin Güvenlik ve Etkinliği)
 - SYNERGY (Yeni Enoksaparin, Revaskülarizasyon ve Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri Stratejisinin Daha Üstün Verimi)
 - TACTICS-TIMI-18 (Anginayı Aggrastat ile Tedavi ve Konservatif Stratejiye karşı Girişimsel Strateji ile Tedavinin Maliyetinin Belirlenmesi)
 - TARGET (Tirofiban ve Reopro Benzer Etkinlik Sonuçları Vermektedir)
 - TENACITY (Klopidogrel ve Trombin İnhibisyonu Çalışmasında Absiksimaba Karşı Tirofiban Yeni Doz Uygulama Şekli)
 - TIMI (Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz)
 - TIMI-11A (Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz Faz 11A)
 - TIMI-11B (Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz Faz 11B)
 - TIMI-3B (Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz Faz III)
 - VANQWISH (Gaziler Bakanlığı Hastanede Q Dalgalı Olmayan İnfarktüs Stratejileri)

Teşekkür

Bu yazının hazırlanması sırasındaki değerli destekleri ve yazı işleri ile ilgili yardımları için Fiona Ecarnot'a minnettarız.

"ST segment yükselmeleri olmayan akut koroner sendromların tanı ve tedavi kılavuzu" adlı CME metni, Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından 2 saatlik Eksternal CME kredisiyle derecelendirilmektedir. Her katılımcı, eğitimsel etkinlik sırasında geçirilen kredi saatlerini belirtmelidir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi'nin (EACCME) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna göre, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlılığa yol açabilecek potansiyel bir menfaat çatışmasını açıklamıştır. CME etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası menfaat çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur.

Kaynaklar

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;**349**:1498–1504.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;**24**:28–66.
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;**23**:1809–1840.
4. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;**310**:452–454.
5. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;**21**:1502–1513.
6. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;**141**:190–199.
7. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;**90**:1004–1009.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute co-

- ronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;**291**:2727–2733.
9. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;**23**:1177–1189.
 10. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes—the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;**24**:1189–1194.
 11. 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.
 12. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, Christenson RH, Smith SC, Ohman EM, Gibler WB. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002;**9**:1146–1155.
 13. 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.
 14. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;**285**:430–436.
 15. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;**359**:1805–1811.
 16. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986;**255**:2774–2779.
 17. Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993—The Halifax County MONICA Project. *Can J Cardiol* 2000;**16**:589–595.
 18. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;**21**:1440–1449.
 19. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1571–1580.
 20. van der Pal-de Bruin KM, Verkleij H, Jansen J, Bartelds A, Kromhout D. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978–1994. *Eur Heart J* 1998;**19**:429–434.
 21. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri 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.
 22. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;**80**:40–44.
 23. 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.
 24. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;**143**:205–216.
 25. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;**103**:3062–3068.
 26. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. *Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification*. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
 27. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;**83**:361–366.
 28. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;**104**:365–372.
 29. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;**420**:868–874.
 30. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;**91**:281–291.
 31. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;**71**:699–708.
 32. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;**73**:418–427.
 33. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;**326**:287–291.
 34. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986;**315**:983–989.
 35. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;**349**:769–771.
 36. 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. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;**343**:1139–1147.
 37. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;**331**:417–424.
 38. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;**106**:804–808.
 39. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation* 2004;**110**:1926–1932.
 40. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;**101**:1899–1906.
 41. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;**293**:477–484.
 42. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;**92**:2058–2065.
 43. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;**114**:1863–1872.
 44. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2006;**101**:373–382.
 45. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;**54**:522–523.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;**80**:410–414.
 51. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:1286–1292.
 52. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;**102**:118–122.
 53. 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.

54. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:133-140.
55. 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.
56. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicki IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;**84**:379-385.
57. 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.
58. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993;**234**:293-301.
59. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;**117**:657-665.
60. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;**5**:365-373.
61. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;**64**:1087-1092.
62. 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.
63. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986;**314**:1214-1219.
64. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 h in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J* 2000;**21**:1464-1472.
65. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, Mulcahy D, Thakrar B, Wright C, Sparrow J, Wicks M, Hubbard W, Thomas R, Sutton GC, Hendry G, Purcell H, Fox K. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996;**75**:222-228.
66. 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.
67. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;**148**:574-581.
68. Thygesen K, Alpert JS, White HD. *Universal definition of myocardial infarction*. Personal Communication.
69. Antman EM, Tanasijevic 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.
70. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;**327**:146-150.
71. 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.
72. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:979-986.
73. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca 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.
74. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Koostra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**340**:1623-1629.
75. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;**354**:1757-1762.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer 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.
80. 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 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1460-1465.
81. de Winter RJ, Koch KT, van Straalen JP, Heyde G, Bax M, Schotborgh CE, Mulder KJ, Sanders GT, Fischer J, Tijssen JG, Piek JJ. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med* 2003;**115**:85-90.
82. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;**345**:1014-1021.
83. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:437-445.
84. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;**110**:3206-3212.
85. Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2006;**95**:270-280.
86. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Peruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1081-1087.
87. 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.
88. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;**147**:623-629.

89. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991;**37**:695-700.
90. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;**16**:31-41.
91. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;**130**:461-470.
92. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. 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.
93. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;**36**:29-34.
94. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;**352**:2049-2060.
95. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;**110**:2342-2348.
96. Baldus S, Heeschen 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.
97. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McElean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;**349**:1595-1604.
98. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;**348**:1104-1111.
99. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Schonbeck U. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;**108**:1049-1052.
100. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995;**273**:1279-1282.
101. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB, Wilcox RG, Weaver WD, Gibler WB, Stebbins AL, Cianciolo C, Califf RM, Topol EJ. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 1999;**84**:1281-1286.
102. 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.
103. Sylven C, Lindahl S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. *Am Heart J* 1998;**135**:677-683.
104. Muller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, Zerback R, Remppis A, Katus HA. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem* 1999;**45**:1002-1008.
105. 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/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.
106. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992;**15**:417-423.
107. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993;**39**:71-78.
108. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991;**17**:1053-1057.
109. 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.
110. 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.
111. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987;**316**:977-984.
112. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van der Wall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005;**95**:457-461.
113. Hasdai D, Lev EI, 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.
114. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;**351**:2611-2618.
115. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;**349**:1247-1256.
116. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000;**320**:1502-1504.
117. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, de Werf FV, 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005;**91**:1047-1052.
122. 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 noninvasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;**368**:998-1004.
123. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;**101**:2557-2567.
124. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;**1**:1225-1228.
125. Lubsen 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.
126. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;**260**:2259-2263.

127. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;**6**:199–226.
128. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybyłek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983;**51**:694–698.
129. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982;**142**:1806–1809.
130. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982;**12**:598–602.
131. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983;**67**:276–282.
132. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;**41**:5–9.
133. 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.
134. 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.
135. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, Every NR, Koepsell TD. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1305–1311.
136. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 1987;**60**: 203–209.
137. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989;**299**: 1187–1192.
138. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;**274**:620–625.
139. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;**67**:1295–1297.
140. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, Whitehead A, Bertrand ME, Col JJ, Pedersen OL, Lie KI, Santoni JP, Fox KM. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;**355**:1751–1756.
141. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;**53**:440–445.
142. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999;**58**:143–157.
143. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;**113**: 2462–2472.
144. IONA Study Group. 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.
145. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:5135–5485.
146. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:1885–2035.
147. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juaneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;**319**:1105–1111.
148. 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.
149. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, Appleby P, Godwin J, Yusuf S, Peto R. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996;**313**:652–659.
150. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;**276**:811–815.
151. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premeureur 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) 11B trial. *Circulation* 1999;**100**: 1593–1601.
152. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premeureur 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.
153. 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.
154. 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.
155. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;**96**:61–68.
156. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:1474–1482.
157. 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.
158. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duroto EA, Garcia CN, Daroca AM, Mautner B. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:313–318.
159. FRAX.I.S. (FRaxiparine in Ischemic Syndromes) Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (Fraxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;**20**:1553–1562.
160. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with other prognostic markers. *Eur Heart J* 1998;**19**(Suppl. N):N51–N58.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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, Steinhilb SR, Teirste-

- in 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.
165. 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.
166. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA. Effects of Fondaparinux, a factor Xa inhibitor, on mortality and reinfarction in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS)-6 Investigators. *JAMA* 2006;**295**:1519–1530.
167. 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.
168. 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.
169. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, Pepine CJ, Theroux P. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003;**146**:628–634.
170. James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Niemminen M, Pfisterer M, Simoons ML, Wallentin L. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;**23**:1538–1545.
171. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, Gallup D, Dyke C, Roe MT, Berdan L, Lauer MS, Manttari M, White HD, Califf RM, Topol EJ. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J* 2002;**144**:995–1002.
172. Zeymer U, Gitt A, Junger C, Koeth O, Zahn R, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice. *Am J Cardiol* 2006;**98**:19–22.
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. 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. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JJ, 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.
175. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee; Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, Peters RJ, Bassand JP, Budaj A, Joyner C, Chrolavicius S, Fox KA. Design and rationale of the MICHELANGELO. Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;**150**:1107.
176. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006;**354**:1464–1476.
177. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002;**359**:294–302.
178. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:429–438.
179. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001;**142**:952–959.
180. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;**289**:853–863.
181. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;**292**:696–703.
182. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:804–847.
183. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2006;**26**:461–468.
184. Lubenow N, Greinacher A. Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;**1**:429–443.
185. Warkentin TE. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res* 2003; **110**:73–82.
186. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, Lansky AJ, Lincoff AM, Mehran R, Moses JW, Ohman M, White HD. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004;**148**:764–775.
187. 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. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; **355**:2203–2216.
188. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. 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.
189. Brown D, Volkers P, Day S. An introductory note to the CHMP guidelines: choice of the non-inferiority margin and data monitoring committees. *Stat Med* 2006;**25**:1623–1627.
190. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med* 2006;**25**:1628–1638.
191. Andres AM, Tejedor IH. An approximate unconditional test of noninferiority between two proportions. *Stat Med* 2001;**20**:2206–2208.
192. Brown D, Volkers P, Day S. An introductory note to CHMP guidelines: choice of the non-inferiority margin and data monitoring committees. *Stat Med* 2006;**25**:1623–1627.
193. Chow SC, Shao J. On non-inferiority margin and statistical tests in active control trials. *Stat Med* 2006;**25**:1101–1113.
194. Hung HM, Wang SJ, O'Neill R. A regulatory perspective on choice of margin and statistical inference issue in non-inferiority trials. *Biometrical J* 2005;**47**:28–36; discussion 99–107.
195. Kang SH, Chen JJ. An approximate unconditional test of non-inferiority between two proportions. *Stat Med* 2000;**19**:2089–2100.
196. Sidik K. Exact unconditional tests for testing non-inferiority in matched-pairs design. *Stat Med* 2003;**22**:265–278.
197. Kaul S, Diamond GA. Making sense of noninferiority: a clinical and statistical perspective on its application to cardiovascular clinical trials. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;**49**:284–299.
198. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**:2045–2335.

199. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**347**: 969–974.
200. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006;**27**: 519–526.
201. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**: 475–484.
202. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;**165**:784–789.
203. Natarajan MK, Velianou JL, Turpie AG, Mehta SR, Raco D, Goodhart DM, Afzal R, Ginsberg JS. A randomized pilot study of dalteparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2006;**151**:175.
204. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:576S–599S.
205. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB III, 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.
206. Majure DT, Abernethy SK. Fondaparinux versus enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**354**:2829; author reply 2830.
207. 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.
208. Cairns JA, Singer J, Gent M, Holder DA, Rogers D, Sackett DL, Sealey B, Tanser P, Vandervoort M. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989;**5**:239–246.
209. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86.
210. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
211. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;**95**:509–510.
212. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;**292**: 3017–3023.
213. Ramanuja S, Breall JA, Kalaria VG. Approach to 'aspirin allergy' in cardiovascular patients. *Circulation* 2004;**110**:e1–e4.
214. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentini V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;**108**:1682–1687.
215. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, Pasotti C, Rudelli G. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;**82**:17–26.
216. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, Chrolavicius S, Hunt D, Keltai M, Franzosi MG. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;**106**:1622–1626.
217. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;**354**: 1706–1717.
218. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, Sapp SK, Wolksi K, Bhatt DL, Topol EJ. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro/Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1188–1195.
219. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, 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.
220. 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.
221. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, Ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Dirschinger J, Schomig A. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:2133–2136.
222. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, 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.
223. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;**111**:2099–2106.
224. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;**112**:2946–2950.
225. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of the degree of periprocedural platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1742–1750.
226. Szuk T, Gyongyosi M, Homorodi N, Kristof E, Kiraly C, Edes IF, Facsko A, Pavo N, Sodeck G, Strehlow C, Farhan S, Maurer G, Glogar D, Domonovits H, Huber K, Edes I. Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes: 300-mg loading dose immediately after coronary stenting versus pretreatment 6 to 24 h before stenting in a large unselected patient cohort. *Am Heart J* 2007;**153**:289–295.
227. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomized trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000;**355**:337–345.
228. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koustaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Wilkerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;**108**:399–406.
229. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;**359**:189–198.
230. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Hoeschen 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 revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;**23**:1441–1448.
231. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;**100**:2045–2048.
232. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, Tchong JE, Lincoff AM, Hasselblad V, Topol EJ. Clinical outcomes of the-

- rapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;**98**:2829–2835.
233. 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.
 234. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1915–1924.
 235. PURSUIT Investigators. 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.
 236. PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:1498–1505.
 237. PRISM PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:1488–1497.
 238. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tchong JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;**92**:651–655.
 239. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997;**336**:1689–1696.
 240. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;**352**:87–92.
 241. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:149–156.
 242. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ III, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:2059–2065.
 243. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;**349**:1429–1435.
 244. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L. 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.
 245. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann FJ, Ardissino D, Bassand JP, Borzi L, Yeung AC, Harris KA, Demopoulos LA, Topol EJ. 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.
 246. IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;**349**:1422–1428.
 247. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;**356**:2037–2044.
 248. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and ReStenosis. *Circulation* 1997;**96**:1445–1453.
 249. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guadagni G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:14–19.
 250. Giugliano RP, Newby LK, Harrington RA, Gibson CM, Van de Werf F, Armstrong P, Montalescot G, Gilbert J, Strony JT, Califf RM, Braunwald E. The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY ACS) trial: a randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatid in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome—study design and rationale. *Am Heart J* 2005;**149**: 994–1002.
 251. 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.
 252. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;**292**:2096–2104.
 253. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P, Scholte op Reimer WJ, Mercado N, Wijns W. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005;**26**:1169–1179.
 254. Li YF, Spencer FA, Becker RC. 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.
 255. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, Palamiano J, Ramsey KE, Bilheimer DW, Lewis EF, Pfeffer M, Califf RM, Braunwald E. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J* 2004; **25**:1688–1694.
 256. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol* 2000;**12**(Suppl. E):E14–E18.
 257. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward P, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra JW, Mehran R, Ohman EM, for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**355**:2203–2216.
 258. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:2345–2645.
 259. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003;**1**:1710–1713.
 260. Berglund U, Wallentin L. Persistent inhibition of platelet function during long-term treatment with 75 mg acetylsalicylic acid daily in men with unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1991;**12**:428–433.
 261. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;**11**:221–227.
 262. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;**25**:2331–2336.
 263. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, Brace LD. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993;**24**:345–350.
 264. Helgason CM, Hoff JA, Kondos GT, Brace LD. Platelet aggregation in patients with atrial fibrillation taking aspirin or warfarin. *Stroke* 1993; **24**:1458–1461.
 265. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppens-teiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;**78**:1003–1007.

266. Weksler BB, Kent JL, Rudolph D, Scherer PB, Levy DE. Effects of low dose aspirin on platelet function in patients with recent cerebral ischemia. *Stroke* 1985;**16**:5-9.
267. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;**105**:1650-1655.
268. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-153.
269. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, Melloni E, Maggiano N, Zauli G, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:7634-7639.
270. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, Davi G, Cucurullo F, Patrono C. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;**102**:1007-1013.
271. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;**345**:1809-1817.
272. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003;**108**:1191-1195.
273. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;**361**:573-574.
274. 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.
275. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1157-1164.
276. Geisler T, Langer H, Wydimus 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.
277. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;**107**:2908-2913.
278. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;**109**:3171-3175.
279. Saw J, Steinhilb SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, Topol EJ. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebocontrolled clopidogrel trial. *Circulation* 2003;**108**:921-924.
280. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, Dibenedetto D, Eagle KA, Mehta RH. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J* 2005;**26**:1063-1069.
281. van Hecken A, Depre M, Wynants K, Vanbilloen H, Verbruggen A, Arnot J, Vanhove P, Cariou R, De Schepper PJ. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metab Drug Interact* 1998;**14**:193-205.
282. 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.
283. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1842-1847.
284. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;**109**:1930-1932.
285. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1288-1294.
286. Ong AT, Hoye A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, Regar E, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Jaegere PP, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:947-953.
287. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Brigori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;**293**:2126-2130.
288. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Sudath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;**364**:1519-1521.
289. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, Melby S, Berger PB. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:234-240.
290. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;**97**:580-582.
291. 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.
292. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;**65**:1299-1306.
293. TIMI IIIB Investigators. 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.
294. FRISC II Investigators. 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.
295. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;**110**:2875-2880.
296. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, Kaski JC. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pan-coronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2004;**90**:847-852.
297. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, van der Ent M, Regar E, de Jaegere P, van der Giessen W, de Feyter P, Serruys PW. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006;**27**:1921-1927.
298. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M, van Mieghem CA, Regar E, de Feyter PJ, Serruys PW. Coronary plaque composition of non-culprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radio frequency data analysis, is related to clinical presentation. *Am Heart J* 2006;**151**:1020-1024.
299. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Sis-covick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker C, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koeng W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reikhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;**108**:1664-1672.
300. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Wax-

- man S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Sis-covick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Loder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priors SG, Rehkter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel S, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003;**108**:1772-1778.
301. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, de Valk V, O'Neill WW, Gersh BJ, Meier B, Serruys PW, Wijns W. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J* 2003;**24**:541-551.
302. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, Lee KL, Califf RM, Simoons ML, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Simes RJ, Moliterno DJ, Topol EJ, Harrington RA. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2002;**106**:309-312.
303. Srichai MB, Jaber WA, Prior DL, Marso SP, Houghtaling PL, Menon V, Simoons ML, Harrington RA, Hochman JS. Evaluating the benefits of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in heart failure at baseline in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;**147**:84-90.
304. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, Hassan Q, Luchansky J, Langer A, Goodman SG. ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification. *Am Heart J* 2006;**152**:270-276.
305. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG, Umans VA, Visser CA, de Winter RJ. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:596-602.
306. 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.
307. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002;**143**:760-767.
308. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1902-1914.
309. 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.
310. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005;**366**:914-920.
311. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:1785-1792.
312. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlouskaite R, Al-Zagoum M, Grines CL. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:596-605.
313. Hoenig 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.
314. 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.
315. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007;**369**:827-835.
316. Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 2004;**25**:1471-1472.
317. 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.
318. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon JL, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2007;**93**:177-182.
319. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Brindis RG, Smith SC Jr, Harrington RA, Fintel D, Frullo ES, Califf RM, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med* 2006;**166**:2027-2034.
320. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kannelly BM. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ* 2005;**330**:441.
321. Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, Hoyer A, van Duuren M, Sianos G, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2093-2099.
322. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;**297**:159-168.
323. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;**114**:798-806.
324. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006;**119**:1056-1061.
325. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007;**356**:984-987.
326. Maisel WH. Unanswered questions—drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:981-984.
327. Pieper KS, Tsiatis AA, Davidian M, Hasselblad V, Kleiman NS, Boersma E, Chang WC, Griffin J, Armstrong PW, Califf RM, Harrington RA. Differential treatment benefit of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with percutaneous coronary intervention versus medical therapy for acute coronary syndromes: exploration of methods. *Circulation* 2004;**109**:641-646.
328. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, Michiels JJ, Vertessen F, Van Der Goten P, Wuyts FL, Vrints CJ. Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on periprocedural myonecrosis. *Eur Heart J* 2005;**26**:567-575.
329. Mauri L, Rogers C, Baim DS. Devices for distal protection during percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2006;**113**:2651-2656.
330. 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.
331. 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.
332. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, O'Neill WW, Rodriguez A, Lemos PA, Hueb WA, Gersh BJ, Booth J, Boersma E. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery ver-

- sus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multistage disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**130**:512–519.
333. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dal-longeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;**24**:1601–1610.
 334. 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.
 335. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:1581–1583.
 336. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005;**112**:924–934.
 337. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**:937–952.
 338. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;**295**:761–775.
 339. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;**365**:1389–1397.
 340. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piorri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**:88–136.
 341. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22.
 342. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1425–1435.
 343. Scandinavian Simvastatin Survival Study Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383–1389.
 344. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**:1149–1158.
 345. Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H, Payzin S, Turkoglu C. Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiol* 2002;**57**:295–302.
 346. SoRelle R. Cardiovascular news. FLORIDA. *Circulation* 2000;**102**:E9050–E9051.
 347. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, French WJ. Effect of statin use within the first 24 h of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;**96**:611–616.
 348. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;**105**:1446–1452.
 349. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, Gore JM, Dong W, Becker RC, French W. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004; **164**:2162–2168.
 350. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1711–1718.
 351. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 h of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004;**148**:e2.
 352. De Lemos JA, Blazing MA, Wiwiot SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;**292**:1307–1316.
 353. Hultén 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.
 354. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;**352**:20–28.
 355. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986;**74**:1217–1225.
 356. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977;**1**:965–968.
 357. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;**20**:1253–1268.
 358. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzyllo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:1304–1316.
 359. Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;**26**:131–139; quiz 140–131, discussion 142–134.
 360. 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.
 361. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;**342**:821–828.
 362. 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 on behalf of the SAVE Investigators. 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.
 363. 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.
 364. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:2058–2068.
 365. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-

- blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782–788.
366. 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.
367. Danchin N, Cucherat 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.
368. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:937–939; author reply 937–939.
369. Fox K, Ferrari R, Yusuf S, Borer JS. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and 'preserved' left ventricular function? *Eur Heart J* 2006;**27**:2154–2157.
370. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;**360**:752–760.
371. 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.
372. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717.
373. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley 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.
374. 20th Bethesda Conference Insurability and employability of the patient with ischemic heart disease. 3–4 October 1988, Bethesda, Maryland. *J Am Coll Cardiol* 1989;**14**:1003–1044.
375. Boudrez H, De Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 2000;**55**:341–349.
376. Turkulin K, Cerovec D, Baborski F. Predictive markers of occupational activity in 415 post myocardial infarction patients after one-year follow-up. *Eur Heart J* 1988;**9**(Suppl. L):103–108.
377. Rao SV, Eikelboom JW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood Transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;**28**:1193–1204.
378. 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.
379. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;**24**:1815–1823.
380. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox KA, Sharma D, Chew P, Braunwald E. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (EXTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005;**149**:217–226.
381. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:673–682.
382. 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.
383. 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.
384. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1200–1206.
385. 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.
386. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;**139**:843–857.
387. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;**295**:293–298.
388. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005;**52**:30–37.
389. Schroeder WS, Gandhi PJ. Emergency management of hemorrhagic complications in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, low molecular weight heparin, and third-generation fibrinolytic agents. *Curr Cardiol Rep* 2003;**5**:310–317.
390. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood Transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;**345**:1230–1236.
391. 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.
392. 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;CD002042.
393. Bush RL, Pevac WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997;**174**:143–148.
394. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir 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.
395. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I. Is a low Transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;**29**:227–234.
396. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, Weintraub RM. Comparison of two Transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;**104**:307–314.
397. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992;**116**:393–402.
398. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, Carraway MS, Stone AE, Stolp BW, Gow AJ, Pawloski JR, Watke P, Singel DJ, Piantadosi CA, Stamler JS. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* 2002;**8**:711–717.
399. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;**116**:1233–1239.
400. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;**344**:1286–1292.
401. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002;**122**:37–42.
402. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002;**136**:210–215.
403. Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, Kieffer Y, Anguenot T, Bernard Y, Bassand JP. Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1995;**50**:20–25.
404. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, Eichler P, Meuleman D, Petitou M, Herault JP, Cariou R, Herbert JM. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005;**105**:139–144.
405. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein

- rotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;**140**:206–211.
406. Moliterno DJ, Topol EJ. A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J* 2000;**140**:722–726.
407. 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.
408. 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.
409. Bennett SK, Redberg RF. Acute coronary syndromes in women: is treatment different? Should it be? *Curr Cardiol Rep* 2004;**6**:243–252.
410. Klein L, Gheorghide M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: clinical trials update. *Am J Med* 2004;**116**(Suppl. 5A):475–635.
411. Patel MR, Roe MT. Pharmacological treatment of elderly patients with acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Drugs Aging* 2002;**19**:633–646.
412. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;**108**:2154–2169.
413. Kochanek KD, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004;**52**:1–47.
414. Behar S, Battler A, Porath A, Leor J, Grossman E, Hasin Y, Mittelman M, Feigenberg Z, Rahima-Maoz C, Green M, Caspi A, Rabinowitz B, Garty M. A prospective national survey of management and clinical outcome of acute myocardial infarction in Israel, 2000. *Isr Med Assoc J* 2003;**5**: 249–254.
415. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Vogel C, Gottwik M, Senges J. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol* 2004;**93**:1543–1546.
416. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;**286**:708–713.
417. Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Harrington RA, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;**149**:474–481.
418. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Foody JM, Boden WE, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1479–1487.
419. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D. Enoxaparin in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis* 2001;**12**: 199–206.
420. 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.
421. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1466–1469.
422. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Gilmour H, McMurray JJ. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:729–735.
423. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:226–232.
424. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:832–837.
425. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:832–837.
426. 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.
427. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, Kleiman NS, Tcheng JE, Califf R, Lincoff AM. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:381–386.
428. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, Armstrong PW, Van De Werf F, Pfisterer M, Hasselblad V, Califf RM, Topol EJ. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001;**103**:2891–2896.
429. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000;**102**:1101–1106.
430. Bavy 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.
431. 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. Randomised Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;**360**:743–751.
432. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahl 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.
433. 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.
434. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, Buettner HJ. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:245–250.
435. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000;**21**:1750–1758.
436. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1457–1463.
437. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;**287**: 2570–2581.

438. 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.
439. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;**25**:1880-1890.
440. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:57-65.
441. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;**314**:1512-1515.
442. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Lakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;**26**:650-661.
443. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;**96**:1761-1769.
444. Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, Attubato M, Keller N, Stadius ML, Weiner BH, Williams DO, Detre KM. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:1440-1449.
445. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Murphy E, Ward H, Miller L, Kiesz S, Barbieri C, Lewis D. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1555-1566.
446. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schomig A. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004;**110**:3627-3635.
447. Breeman A, Bertrand ME, Ottervanger JP, Hoeks S, Lenzen M, Sechtem U, Legrand V, de Boer MJ, Wijns W, Boersma E. Diabetes does not influence treatment decisions regarding revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006;**29**:2003-2011.
448. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;**39**:S1-S266.
449. Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Hypertension* 2006;**48**:751-755.
450. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;**351**:1296-1305.
451. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;**112**:969-975.
452. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1343-1353.
453. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:1344-1346.
454. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;**293**:1737-1745.
455. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;**42**:1206-1252.
456. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Lemberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;**351**:1285-1295.
457. Gruber L, Beyar R, Bassand JP, Seabra-Gomes R, Fioretti P, Gottwik MG, Dawkins K, Cieslinski A, Hasdai D, Gitt AK, Group oBotSS. Renal insufficiency in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the SHAKESPEARE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2005;**99**(suppl):31A.
458. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004;**110**:1890-1895.
459. Hemmelgarn BR, Southern DA, Humphries KH, Culleton BF, Knudtson ML, Ghali WA. Refined characterization of the association between kidney function and mortality in patients undergoing cardiac catheterization. *Eur Heart J* 2006;**27**:1191-1197.
460. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, Gulba D, Esteban J, Gore JM, Johnson J, Gurfinkel EP. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003;**89**:1003-1008.
461. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, Chertow GM, Moye LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004;**110**:3667-3673.
462. Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, Budiu D, Morrow DA, Cohen DJ, Peterson E, Lakkis N, Herrmann HC, Palabrica TM, Gibson CM. Correlates of bleeding events among moderate-to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatide: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2374-2379.
463. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1763-1771.
464. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicocchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;**354**:2773-2782.
465. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;**295**:2765-2779.
466. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1393-1399.
467. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;**162**:329-336.
468. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;**331**:1416-1420.
469. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006;**296**:1377-1384.
470. James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Wallentin L, Lindahl B. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1146-1154.
471. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol* 2002;**90**:1246-1249.

472. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, Uretsky B, Smiley M, Gold J, Muniz H, Badalamenti J, Herzog C, Henrich W. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;**290**:353-359.
473. Gruberg L, Mehran R, Waksman R, Dangas G, Fuchs S, Wu H, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Creatine kinase-MB fraction elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2001;**87**:1356-1360.
474. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Seminara G, Stancanelli B, Bellanuova I, Cataliotti A, Malatino LS. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;**40**:68-75.
475. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;**107**:226-229.
476. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;**107**:223-225.
477. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Replace Ther* 1997;**4**:234-248.
478. Hannisdal E, Kildahl-Andersen O, Grottum KA, Lamvik J. Prognostic factors in multiple myeloma in a population-based trial. *Eur J Haematol* 1990;**45**:198-202.
479. Hogue CW Jr, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;**38**:924-931.
480. Jurkovic CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003;**14**:2919-2925.
481. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;**21**:860-866.
482. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;**144**:636-641.
483. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Cohen DA, Neogita M, Lansky AJ, Stone GW. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:547-553.
484. World Health Organization. *Nutritional anaemias: report of a WHO Scientific Group*. Report No.: Technical Report Series No. 405. Geneva: World Health Organization; 1968.
485. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;**165**:2214-2220.
486. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:541-546.
487. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1379-1383.
488. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;**348**:1055-1060.
489. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, Kosiborod M, Jones P, Thompson R, Krumholz HM, Spertus JA. Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;**96**:496-499.
490. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;**316**:1371-1375.
491. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;**27**:375-388.
492. Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, Liang CS, Heupler F, Achuff S, Reichel N, Geltman E, Kerin NZ, Neff RK, Braunwald E. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *N Engl J Med* 1980;**302**:1269-1273.
493. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1978;**88**:155-161.
494. Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz* 2005;**30**:3-7.
495. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1391-1395.
496. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, Rihal CS. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;**141**:858-865.
497. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;**27**:1523-1529.
498. 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.
499. 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, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamora J. 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.
500. 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.
501. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, Eagle KA, White K, Mehta RH, Knobel E, Collet JP. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005;**149**:67-73.
502. Budaj A, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous OH, Fox KA, Avezum A, Cannon CP, Mazurek T, Flather MD, Van De Werf F. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2003;**146**:999-1006.
503. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, Spencer F, Budaj A, Dabbous OH, Gore JM. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;**24**:1414-1424.
504. Granger CB, Steg PG, Peterson E, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Kline-Rogers E, Allegro J, Dabbous OH, Klein W, Fox KA, Eagle KA. Medication performance measures and mortality following acute coronary syndromes. *Am J Med* 2005;**118**:858-865.
505. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;**109**:745-749.
506. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenstrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;**24**:838-844.
507. Roe MT, Peterson ED, Pollack CV Jr, Newby LK, Li Y, Christenson RH, Peacock WF, Fesmire FM, Diercks D, Kirk JD, Smith SC Jr, Ohman EM, Gibler WB. Influence of timing of troponin elevation on clinical outcomes and use of evidence-based therapies for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2005;**45**:355-362.
508. Stenstrand U, Lindback J, Wallentin L. Hospital therapy traditions influence long-term survival in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;**149**:82-90.
509. Ellerbeck EF, Kresowik TF, Hemann RA, Mason P, Wiblin RT, Marciniak TA. Impact of quality improvement activities on care for acute myocardial infarction. *Int J Qual Health Care* 2000;**12**:305-310.
510. Flynn MR, Barrett C, Cosio FG, Gitt AK, Wallentin L, Kearney P, Lonergan M, Shelley E, Simoons ML. The Cardiology Audit and Registration Data

- Standards (CARDS), European data standards for clinical cardiology practice. *Eur Heart J* 2005;**26**:308–313.
511. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, Liljestrand J, Peto R. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med* 2004;**164**:203–209.
512. Mehta RH, Das S, Tsai TT, Nolan E, Kearly G, Eagle KA. Quality improvement initiative and its impact on the management of patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000;**160**:3057–3062.
513. Mehta RH, Montoye CK, Faul J, Nagle DJ, Kure J, Raj E, Fattal P, Sharrif S, Amlani M, Changezi HU, Skorcz S, Bailey N, Bourque T, LaTarte M, McLean D, Savoy S, Werner P, Baker PL, DeFranco A, Eagle KA. Enhancing

quality of care for acute myocardial infarction: shifting the focus of improvement from key indicators to process of care and tool use: the American College of Cardiology Acute Myocardial Infarction Guidelines Applied in Practice Project in Michigan: Flint and Saginaw Expansion. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2166–2173.

514. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, Baker P, Blount A, Faul J, Roychowdhury C, Borzak S, Fox S, Franklin M, Freundl M, Kline-Rogers E, LaLonde T, Orza M, Parrish R, Satwicz M, Smith MJ, Sobotka P, Winston S, Riba AA, Eagle KA. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002;**287**:1269–1276.

Olgu Sunumu

doi:10.1093/eurheartj/ehl465

Basımdan önce online yayın tarihi: 16 Ocak 2007

Emboli atamayacak kadar büyük bir sol atriyum trombüsü

Patrizio Lancellotti*, Marc Radermecker ve Luc A. Piérard

Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi Bölümü, Sart Tilman Üniversitesi Hastanesi, B-4000 Liege, Belçika

*Yazara ulaşmak için; Tel: +32 4 366 71 94; faks: +32 4 366 71 95. E-posta: plancellotti@chu.ulg.ac.be

Romatizmal mitral kapak hastalığı olan 72 yaşındaki kadın hasta, bir bayılma atağından sonra hastaneye kabul edilmiştir. Daha önce inme öyküsü yoktur. Birkaç aydır atriyal fibrilasyonu bulunduğu için antikoagülan tedavi almaktadır. Hastaneye kabul zamanında uluslararası normalleştirilmiş oranın düşük (1.15) olması, antikoagülan tedavinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Nörolojik muayene sonucu normal bulunmuştur. Transtorasik ekokardiyografide ağır mitral kapak darlığı olduğu doğrulanmıştır: Mitral kapak alanı 0.5 cm²'dir ve büyük, oldukça hareketli, serbest yüzmekte olan ve ara sıra mitral kapağın tıkanmasına neden olan bir sol atriyum trombüsü görülmüştür (panel A-D ve video klip). Sol atriyumda bu tür, bir yere yapışık olmayan, serbest gezen pıhtı, sol atriyum top trombüsü adını alır. Hasta, cerrahi mitral kapak replasmanına sevk edilmiştir. Sol atriyum incelendiğinde, dev bir serbest trombüs (T, Panel E-G) ve ağır mitral kapak (MV) darlığı görülmüştür. Hasta, olaysız taburcu olmuş ve birkaç ay sonra sağlıklı bulunmuştur.

