

ST elevasyonsuz akut koroner sendromların tedavisinde antitrombotik ve antiplatelet dışı diğer ilaçların yeri

The use of other drugs apart from antithrombotic and antiplatelet agents for the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes

Alparslan Birdane, Necmi Ata

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Bu derlemenin amacı ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectorisi bulunan hastalarda antitrombotik ve antiplatelet ilaç dışındaki bilinen veya gündeme yeni gelmiş olan tedavi yöntemlerini özetlemektir. Bu bölümde nitratlar, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, statinler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ele alınacaktır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Özel Sayı 1: 30-4*)

Anahtar kelimeler: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris, antiiskemik ilaçlar

ABSTRACT

The purpose of this review is to summarize the established and evolving strategies used in the treatment of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. In this section we particularly emphasize the use of nitrates, beta-blockers, calcium channel blockers, statins, and angiotensin converting enzyme inhibitors. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Suppl 1: 30-4*)

Key words: Non-ST-segment elevation myocardial infarction, unstable angina, antiischemic drugs

Giriş

Son yıllarda ST elevasyonsuz akut koroner sendromların tedavisinde kullanılan ve özellikle çok sayıda çalışmanın sonuçlarıyla da desteklenen antiplatelet ve antitrombotik ilaçlarla ilgili olumlu gelişmeler mevcuttur. Bu tedavi grupları dışında standart olarak kullanılan ve özellikle antiiskemik amaçla verilen ilaçlardan (beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, statinler ve diğerleri) semptom süresinin ve sıklığının azaltılmasından olumlu uzun dönem sonuçlarına kadar geniş yelpazede yararlanılmaktadır.

Beta-Blokerler

Beta-blokerler tüm hücre zarlarında bulunan beta adrenerjik reseptörleri bloke edip katekolaminlerin etkisini kompetitif olarak inhibe ederler. Kan basıncı, kalp hızı ve kontraktilitesini azaltıp kalbin iş yükünü ve oksijene olan ihtiyacını düşürürler. Diyas-tol zamanını uzattıklarından koroner kan akımının da artırırılar. Bu olumlu etkileri sebebi ile iskemik kalp hastalığının tüm formlarında yaygın olarak kullanılırlar.

Beta blokerin kararsız angina pectoriste (UA) kullanıldığı çalışmalar sınırlı sayıda (1,2). Beta blokerlerin buradaki yeri daha çok diğer koroner arter hastalık (KAH) formları olan ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve stabil angina pectoris hastalarında yapılan randomize büyük ölçekli çalışmaların sonuçlarının iyi yönde

olmasına dayanmaktadır (3,4). Beta blokerlerin UA'da kullanıldığı yaklaşık 4700 hastanın yer aldığı çalışmaların derlemesinde miyokard infarktüsü (MI) gelişme riskini %13 azalttığı bildirilmiştir (5). Ancak mortalite üzerine olan olumlu etkileri tam olarak gösterilememiştir. Beta blokerlerin UA'da kullanıldığı daha küçük çaplı bazı çalışmalarda angina epizodlarının süresinin ve sıklığının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (6, 7). Bilinen olumlu etkileri sebebiyle kontrendikasyonu olmayan UA/NSTEMI hastalarında mümkün olan en erken dönemde özellikle antiiskemik amaçla kullanılması önerilmektedir (8, 9).

Verilecek beta-blokerlerin seçimi; hastanın özellikleri, ilacın farmakolojik profili ve potansiyel yan etkileri ile ilgilidir. Tedavide istirahat kalp hızını dakikada 50-60 civarına çekmek amaçlanmalıdır. Koroner arter hastalık riski düşük olanlarda oral formlar (metoprolol (50-200 mg/gün), atenolol (50-200mg/gün), bisoprolol (5-10 mg/gün), propranolol (20-80 mg/ günde 2 kere) karvedilol (6,25-50 mg/gün)) ile tedaviye başlanabilir. Riski fazla olan, acil şartlarda kabul edilen, göğüs ağrısı bulunan ve kalp hızı yüksek olan tüm akut koroner sendromlu (AKS) hastalarında intravenöz olarak [metoprolol (1 dk içinde 5 mg ve 5'er dk arayla olacak şekilde toplam 15 mg), esmolol (1 dk süreyle 0.5 mg/kg yükleme dozununu müteakip 4-5 dk süreyle 0.01mg/kg)] başlanıp oral formlara geçilir. Beta-blokerlerin ne kadar süreyle kullanılacağı hususunda kesin bir bilgi mevcut değildir. İntrensek semptomimetik aktivitesi bulunan beta-blokerler kullanılmamalıdır. Beta-blokerlerin ejeksiyon fraksiyonu azalmış olan hastalarda kullanılması endike

olup, ilaç dozları kademeli bir şekilde yavaşça artırılmalı ve intravenöz formlardan kaçınılmalıdır.

Bronkospazm hikayesi bulunanlarda yarı ömrü kısa beta 1 selektif formları kullanmak daha uygundur. Hastalarda ilaç başlamadan önce, beta bloker kullanımının kontrendike olduğu durumları (kalp bloğu -0.24 sn üzerinde PR intervalı, 2. ve 3. derece atriyoventrikül bloğu), bradikardi, hipotansiyon, astım bronşiyale ve akut konjestif kalp yetmezliği gibi) dikkatle gözden geçirmek gerekir.

Nitratlar

Nitratların temel etkileri damar düz kasını gevşeterek ven, arter ve arteriyol üzerinde dilatasyondur. Endotelten bağımsız olarak koroner (normal ve aterosklerotik) ve perifer damarlarda vazodilatasyon yapar. Venodilatasyon etkisi ile preload'u düşürerek miyokardın duvar stresini ve oksijen ihtiyacını azaltır. Yine doğrudan epikardiyal koroner arterleri ve arteriyolleri dilate ederek daha çok miktarda kanın iskemik alanlara sevkini sağlar. Aynı zamanda afterload'ı da azaltıcı etkileri vardır.

Nitratların UA/NSTEMI'de kullanıldığı büyük çapta randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Yapılan çalışmalar daha çok küçük çapta, kontrolsüz ve gözleme dayalıdır. Miyokard infarktüsünde trombolitik kullanımının henüz başlamadığı dönemde yapılan küçük çapta çalışmaların bir meta-analizinde ölümü % 35 azalttığı bildirilmiş olsa da, günümüzde hastanın prognozunu, MI ve/veya ölümü azalttığına ait bir bilgi mevcut değildir (10). Örneğin, fourth International Study of Infarct Survival [ISIS-4], Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico II [lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate (GISSI-3)] çalışmalarında NSTEMI hastalarında mortalite üzerine yararlı bir etkisi bulunamamıştır (11,12). Ancak AKS hastalarında göğüs ağrısının süresini, sıklığını ve tekrarını azalttığı bilinmektedir (13,14). Tedavinin yoğunluğu ve süresi hakkında kontrollü çalışmalar ile oluşmuş bir bilgi yoktur. Beta blokerler ile birlikte kullanımı anti-iskemik etkiyi artırmaktadır.

Nitratlar; dilatı ve peroral olarak tablet şeklinde kullanıldığı gibi sprey, topikal ve intravenöz formları da mevcuttur. Göğüs ağrısı iskemik karakterde ise, hemen bir nitrogliserin dil altı tablet (0.3 mg, 1.5 mg'a kadar aralıklı) veya nitrogliserin sprey (0.4 mg) veya dilatı 5 mg isosorbid dinitrat alınmalı ağrının devamına göre 5 dk ara ile tekrarlanmalıdır. Hastaneye yatmayı gerektiren ve beta-bloker ve dilatı nitrata rağmen geçmeyen AKS'da IV nitrat yaklaşık 5-10 µg /dk ile başlanmalıdır. Semptomların durumunu ve muhtemel yan etkileri gözlenerek titre edilmelidir. İhtiyaca göre her 5 dakikada bir 5 µg/dk artırılabilir. Sistolik kan basıncı 100 mmHg altına inilmesine izin verilmemelidir. Nitratın 200 µg/dk üzeri dozlara çıkılması etkinliğini artırmadığından verilmesi gereksizdir. Intravenöz nitrat aniden kesilmemeli, aksi takdirde "rebound" iskemisi ve göğüs ağrısı yaptığı veya bunları artırdığı bildirilmektedir. Semptomların kontrol altına alındıktan sonra, 24 saat içinde parenteral formlar kesilerek parenteral olmayan formlara geçilmelidir. Oral olarak idame tedavisinin süresi hakkında kesin bir mutabakat bulunmamaktadır.

Nitrat intravenöz olarak sürekli kullanıldığında yaklaşık 24 saat içerisinde tolerans gelişebilir. Tolerans gelişmesine engel olmak için 6-10 saatlik nitratsız bir ara verilmelidir. Yine nitratın düşük dozda uygulanmasının veya n-asetil sistein ve sülfhidril donor ile birlikte verilmesinin toleransı azaltacağı bildirilmektedir. Nitratlar beta- blokerle beraber verilmezse kısmen miyokard kontraktile kalp hızını refleks olarak artırabilirler. Hastalar hipotansiyon, baş ağrısı ve taşifilaksi gelişimi açısından izlenmelidir. Nitrat kullanım kontrendikasyonları; hipotansiyon ve 24-48 saat öncesinde sildenafil ve benzeri ilaçların alınmış olmasıdır. Sildenafil, nitrik

oksitin damar düz kas relaksasyonu yapmasına aracılık eden sikklik-GMP'yi çözen fosfodiesteraz enzimini inhibe etmektedir. Dolayısıyla sildenafilin kullanıldığı durumda nitrate bağlı vazodilatasyon beklendiğinden fazla olacak ve süresi uzayacaktır. Sildenafil kullanımından itibaren 24 saat içinde nitrat alınmasının hipotansiyon, MI ve ölüme yol açabileceği bildirilmektedir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) miyokard ve düz kas hücre membranlarına kalsiyum girişini bloke ederler. Kimyasal olarak farklı kalsiyum kanal blokerleri iki ayrı gruba ayrılırlar Dihidropiridinler (nifedipin, amlodipin) periferik damar düz kas gevşemesi üzerine etkilidirler. Nondihidropiridinler (verapamil, diltiazem) ise; miyokardiyal kontraktile, kalp hızı ve atriyoventrikül düğüm ileti depresyonu yapabilirler. Bu grupların koroner dilatasyon etkileri benzerdir.

Kalsiyum kanal blokerleri semptomları ısrar eden veya tekrarlayan UA/NSTEMI hastalarında kullanılabilirken, esasen beta blokajın kontrendike olduğu veya nitrat ve beta blokerlerin tam dozlarına rağmen iskemisi devam eden veya aynı zamanda varyant angina alt grubu hastalarda önerilirler (8). Bu hastalarda kalp hızını yavaşlatıcı etkisi olan verapamil ve diltiazem gibi KKB'yi faydalı olabilir. Nifedipin ve diğer hızlı salınan kısa etkili dihidropiridinlerin UA/NSTEMI hastalarında kan basıncında hızla düşme ve sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonu yoluyla zararlı olabileceği gösterilmiştir.

Kararsız angina pektorisde küçük çapta yapılan çeşitli çalışmalarda nondihidropiridin grubu KKB'nin hastaların semptomlarını geçirmede beta blokerler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (15,16). ST elevasyonsuz MI'li hastaların yer aldığı "Diltiazem Reinfarction Study" çalışmasında diltiazem plaseboya göre MI'nin tekrarlamasını %9.3'e %5.2 olacak şekilde azaltmıştır (17). Miyokard infarktüsü şüphesi ve UA bulunan hastaların alındığı "the Danish Verapamil Infarction trial II" çalışmasında MI'nin tekrarını ve ölümü azaltma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (18). Parenteral diltiazemin kullanıldığı bir pilot çalışma ve trombolitik tedavi sonrası hastalarda uzun etkili diltiazemin kullanıldığı daha büyük ölçekli diğer bir çalışmaya göre plasebo ile karşılaştırıldığında yararlı bulunduğu bildirilmiştir. Ancak diltiazemin akut MI sonrası konjestif kalp yetmezliği ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanılmasının zararlı etkileri de gözlenmiştir (19). Verapamilin verildiği bir çalışmada ise, aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEI) de kullanan konjestif kalp yetersizlikli hastalarda zararlı etkileri gözlenmemiştir (20). Benzer olarak uzun etkili olan amlodipin veya felodipin ile uzun süreli tedavi edilen KAH ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda zararlı etkiler gözlenmemiştir (21).

Çeşitli KKB preparatları tedavide (Nifedipidin- yavaş salınımlı (30-180 mg/gün), amlodipin (5-10 mg/gün), felodipin (5-10 mg/gün), isradipin (2.5-10 mg/gün), nitrendipin (10-20 mg/gün), diltiazem(120-240 mg/gün), verapamil (120-480 mg/gün)) kullanılabilir. Refleks taşikardi yapma potansiyeli bulunan nifedipin ve diğer dihidropiridin grubu KKB'nin aynı zamanda beta-bloker almayan hastalarda önerilmezken, nondihidropiridin grubu KKB'ler ileri derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve atriyoventrikül ileti depresyonu olanlarda kullanılmamalıdır.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Blokerleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin AKS hastalarında uzun süreyle kullanılmasının mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (22-28). Sekonder koruma çalışmaları olan SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) ve SOLVD (Studies on

Left Ventricular Dysfunction) randomize çalışmalarında ADEİ ile tedavi edilen KAH ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan kişilerin Mİ tekrarlaması ve revaskülarizasyona ihtiyaç olması gibi kardiyak olaylarda azalma olduğu bildirilmiştir (22,23). Miyokard infarktüsü oranlarında azalmanın ilk 6 ay sonrası ortaya çıkması ADE inhibisyonunun faydalı etkilerinin yalnızca kan basıncı düşürmesine bağlanamayacağını düşündürmüştür (24). Bu durum hem eksperimental çalışma verilerinden gelen plak stabilizasyonuna bağlı olabileceği bilgisi, hem de HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasındaki 4-6 sene içinde kardiyovasküler ölüm, Mİ ve kardiyovasküler ölümün (%8.1'den %6.1'e) azalması sonucuyla desteklenmiştir (25). Ancak HOPE çalışmasındaki bu yarar UA alt grubunda tam gösterilememiştir.

Bu grup ilaçların faydasının en çok olduğu grup akut veya geçirilmiş Mİ'li sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan ve/veya DM'lü hastalardır (26-28). Kabulden ilk 24 saat içinde başlanmaları tavsiye edilmektedir. Bu hasta grubunda hastanın tolere edebileceği yüksek dozlara çıkılarak ömür boyu kullanılmaları önerilmektedir. Elde edilen faydanın belli bir ADEİ'ne değil ilaç grubunun sınıf etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine ADEİ'ler daha çok beta-bloker ve nitrata rağmen hipertansif değerleri gözlenen grupta da önerilmektedir. Bahsedilen diğer antiiskemik ilaçlara göre ADEİ tedavisinin AKS geçirmiş tüm hastalara başlanması şu anda daha zayıf bir öneri olarak klinik rehberlerde yerini almıştır. Anjiyotensin reseptör blokerleri ile ilgili yeterli veriler henüz birikmiş olmamakla beraber benzer faydaların elde edileceği tahmin edilebilir.

Lipid Düşürücü İlaçlar

Beta-hydroxybeta-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase (statin) tedavisi verilerek yapılan KAH koruma çalışmalarında bu grubun etkin olduğu gösterilmiştir (29). Lipid düşürme tedavisinin uzun süre uygulanmasının plasebo ile karşılaştırılmasında ortaya çıkan sonuçlar özellikle UA/NSTEMI'de önemli olan plak stabilizasyonuna olan etkisine bağlanmaktadır. Tedavinin başlama zamanı ile ilgili kesin bir bilgi oluşmuş olmamakla beraber ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi olacağı doğrultusunda bir fikir birliği mevcuttur (30,31).

The Lipid-Coronary Artery Disease (L-CAD) çalışması AKS'li 126 hastanın dahil edildiği nispeten küçük ölçekli bir araştırmadır. Erken dönemde verilen sadece pravastatin ile kolestiramin veya niyasin ile kombinasyonu veya bunların verilmediği hasta grupları karşılaştırılmıştır. Yaklaşık 24 ay sonra, erken uygulanan agresif tedavi kolunda bu ilave tedaviyi almayan gruba göre klinik olay gelişme riski oldukça azalmış bulunmuştur (% 23'e karşılık % 52; P=0.005) (32).

Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) çalışmasında 3086 hastaya AKS ile kabulünden 24-96 saat içinde başlanan günlük 80 mg atorvastatin ve diyetten oluşan agresif lipid düşürme kolu ile plasebo kolu karşılaştırılmıştır (31). Yaklaşık 16 haftalık takip sonunda birincil sonlanma noktası olarak tayin edilen ölüm, ölümcül olmayan Mİ, resüsite edilmiş kardiyak arrest veya tekrarlayan ciddi miyokard iskemisinin atorvastatin grubunda %14.8, plasebo grubunda ise %17.4 bulunmuştur (P=0.048). İki grup arasında kişisel sonlanma noktaları olan ölüm, ölümcül olmayan Mİ, kardiyak arrest, kalp yetersizliğinin kötüleşmesi kriterleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (%10.1'e %10.9). Bununla birlikte atorvastatin grubunda inme ve ciddi iskemik tekrarlamaya riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan 'Swedish Registry of Cardiac Intensive Care' (RIKS-HIA registry) çalışmasında 20 000'den fazla NSTEMI hastasının uyarlanmış mortalite riski taburculuk öncesi statin başlanan grupta 25% daha az bulunmuştur (33, 34). Konuyla ilgili yapılan bir

gözlem projesi olan 'Cardiovascular Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP)' da lipid düşürme tedavisinin hastanede başlanmasının bir sene sonra statinlerle tedavi altına alınan hasta yüzdesini artırdığı (% 10'dan %91'e) ve LDL kolesterolü daha fazla 100 mg/dL den aşağı çektiği tespit edilmiştir (% 6'dan %58'e). (35). Benzer sonuçlar perkütan koroner müdahaleyi takiben iki gün içinde başlanan 80 mg fluvastatin ile plasebonun karşılaştırıldığı 1699 hastanın dahil edildiği 'Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)' çalışmasında da gösterilmiştir. Yaklaşık 4 senelik takip sonunda statinle tedavi edilen grupta plaseboya göre klinik olayların gelişme insidansının daha az olduğu bulunmuştur (%21.4'e %26.7, P=0.01) (30).

Koroner olay gelişme riski olan, bilinen KAH hastalarının da dahil olduğu 'Heart Protection Study' (HPS) çalışmasında başlangıç kolesterol değerlerine bakmaksızın plasebo ile simvastatin karşılaştırılmış LDL 100 mg/ dl altına çekilen hasta gruplarında mortalite ve koroner olayları azalttığı şeklinde olumlu sonuçlar gösterilmiştir (36). Akut koroner sendromda PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS ve TACTICS çalışmalarında dahil edilen -ancak tam randomize olmayan- küçük hasta gruplarındaki statin verilmesine ait yararlı etkinin hemen başladığı gösterilmiştir.

Bir diğer konu olan hangi dozda verelim sorusuna cevap arayan en büyük çalışma 'Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22' (PROVE-IT-TIMI 22)'dir (37). Bu çalışmada NSTEMI ve STEMI teşhisi ile hastaneye yatırılmış 4162 hastaya 10 gün içerisinde ya yoğunlaştırılmış (atorvastatin 80 mg/gün) veya bilinen standart tedavi dozları (pravastatin 40 mg/gün) verilerek randomize edilmiş ve yaklaşık 24 ay takip edilmiştir. Pravastatin grubunda ortalama LDL seviyesi 95 mg/dL iken, atorvastatin grubunda 62mg/dL bulunmuştur. Yoğunlaştırılmış tedavi alan grupta ölüm, Mİ gelişimi ve AKS ve revaskülarizasyon amacıyla hastaneye tekrar yatışın göreceli olarak 16 azaldığı gözlenmiş, klinik olaylar arasındaki fark erken sayılabilecek bir şekilde tedavinin başlamasından 30 gün içinde görünür hale gelmiştir (38). İnme dışındaki tüm kardiyak olaylarda devamlı bir azalma eğilimi saptanmıştır. PROVE-IT-TIMI 22 çalışmasının sonuçları AKS hastalarında daha yoğun tedavinin tercih edilebileceğini göstermektedir. PROVE-IT-TIMI 22 ve HPS çalışmaları ile birlikte UA/NSTEMI gibi KAH riski fazla olan hasta gruplarında tedavi hedefleri yeniden değerlendirilmeye alınmıştır.

Konuyla ilgili ACC/AHA kılavuzunun 2002 yenileme kısmında aşağıdaki değişiklikler; HDL kolesterolü 40 mg/dl altındaysa bir fibrat veya niyasin verilmesi (Klas I, kanıt B); LDL kolesterolü seviyesi 100 mg/dl üzerindeyse hastaneye kabulden 24-96 saat içerisinde diyet ve statin başlanarak taburculuk sonrası devam edilmesi (Klas IIa, kanıt B) önerilmektedir. Son olarak yayınlanan National Cholesterol Education Program (NCEP)'da yüksek risk ve hayli yüksek riski bulunan KAH hastalarında tedavi hedefi 70 mg/dL seviyesine çekerek 100 mg/dL altına da kolesterol düşürme tedavisinin başlanması önerilmiştir (39).

Sonuçlanan bir diğer çalışma olan 'A to Z' çalışmasının Z fazında AKS geçirmiş 4,487 hasta yoğun statin tedavisinin erkenden başlanan grup ile (simvastatin 1 ay 40mg/gün daha sonra 80 mg/ gün) konservatif tedavinin gecikmiş olarak başlanan (4 aylık plasebo ve diyeti takiben başlanan 2 sene içinde ortalama simvastatin dozu 20 mg/gün olacak şekilde) grubun sonuçları karşılaştırılmıştı (40). Yaklaşık bir ayda ortalama LDL seviyesi simvastatin 40 mg alan grupta 68mg/dL iken, rasgele olarak plaseboya randomize edilmiş grupta 122 mg/dl bulunmuştur. Yaklaşık 8. ay sonuçlarına göre ortalama LDL seviyesi 20mg simvastatin alan grupta 77mg/dl, 80mg simvastatin alan grupta ise 63 mg/dl bulunmuştur. Daha yoğun statin alan grupta birincil birleşik sonlanma noktaları olan kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan Mİ, AKS

ve strok için hastaneye tekrar yatış daha çok azalma eğilimindeydi (%14.4'e %16.7). Randomizasyon sonrası ilk 4 ayda her iki grup arasında olaylar açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Bununla birlikte ilk 4 aydan çalışmanın sonuna kadar birincil birleşik noktalar statin dozu yüksek grupta % 25 olacak şekilde azalmıştır.

PROVE IT-TIMI-22 ve A to Z çalışmalarının sonuçları intrakoronar ultrason çalışması olan REVERSAL ile desteklenmiştir. Pravastatin 40 mg verilen gruba göre daha yoğun tedavi şekli atorvastatin 80 mg alan ve koroner anjiyografiye giden 502 kronik KAH hastasının alındığı çalışmada aterosklerozun daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir (41). Son olarak Mart 2006 ACC toplantısında açıklanan ASTEROİD çalışmasının sonuçlarına göre ise uzun süreli kullanılan (2 sene) rosuvastatin 40 mg'ın ateroskleroz plak volumünü geriletmediği bildirilmiştir.

Statin tedavisinin erken ve yoğun şekilde verildiği çalışmalarındaki klinik sonuçların daha iyi olmasıyla birlikte akut antienflamatuvar etkilerin de sağlandığı ortaya konmuştur. PROVE IT-TIMI-22 çalışmasında hs-CRP seviyesi 2 mg/l'den az olan grupta bu değerden daha fazla olan gruba göre LDL hedefine bakılmaksızın klinik olay oranının azaldığı bu oranın hem LDL (70 mg/dl altı); hem de hs-CRP (2 mg/l altı) hedefinde 80 mg atorvastatin grubunun 40 mg pravastatin'e göre daha çok başardığı görülmüştür (42,43).

Diğer

Oksijen: Siyanozu ve oskültasyonda ralleri olan hipoksemik hastalarda saturasyonu %90 üzerinde tutacak şekilde oksijen desteği gerekebilir. Kliniğe kabulden itibaren 2-3 saat süreyle verilmesi yeterli olabilir. Oksijen desteğinin miyokard üzerindeki iskemik hasarı azaltacağı düşünülse de, UA/NSTEMI da mortalite ve morbiditeyi düşürdüğüne ait bir kanıt mevcut değildir.

Morfin: Göğüs ağrısı nitrat ve beta-bloker verilmesine rağmen devam ediyorsa veya akut pulmoner konjesyon varsa morfin

verilebilir. Morfin ile ilgili randomize ve kontrollü çalışmalar yeterince olmamasına rağmen venodilatasyon ve kalp hızını hafif düşürücü etkisinden faydalanılır. Miyokardiyal "preload"ı azaltmakla birlikte analjezik ve anksiyolitik olarak da etki eder. Morfin intravenöz olarak 1-5 mg uygulanır. Dozu her 5 ile 30 dk arasında tekrarlanabilir. Bazı hastalarda toplam dozun 20-30 mg'a kadar çıkması gerekebilir. Hipotansiyon, alerji, bulantı, kusma ve solunum depresyonu yapabileceği unutulmamalıdır. Morfine alerjisi bulunan hastalarda ihtiyaç var ise, meperidin kullanılabilir. Nalokson (0.4-2 mg) morfin aşırı dozlarında solunum ve/veya dolaşım depresyonu olduğunda kullanılır.

Bir tablo olarak hazırladığımız UA/NSTEMI da ACC/AHA'nın önerilerinin okunmasının faydalı olacağını düşünüyoruz (8).

Kaynaklar

1. Telford AMWC. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. Lancet 1981; 1: 1225-8.
2. Lubsen JJJ. 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: 18-25.
3. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988; 1: 921-3.
4. Yusuf S, Peto R, Lewis J. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 335-71.
5. 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: 2259-63.
6. Brunner M, Faber TS, Greve B. Usefulness of carvedilol in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2000; 85: 1173 -8.

Tablo 1. UA/NSTEMI da ACC/AHA antiiskemik tedavi önerileri

Klas	Endikasyon	Delil düzeyi
Klas I (endike)	Göğüs ağrısı bulunanda yatak istirahati ve iskemi-aritmi tespiti için devamlı EKG monitorizasyonu	C
	Nitrat sublingual tablet veya sprey, takiben IV uygulama: iskeminin hemen giderilmesi ve ilgili semptomlar için	C
	Oksijen desteği: Siyanoz veya solunum zorluğu olanda	C
	Morfin sülfat: Nitrata rağmen ağrı geçmez ve ciddi ajitasyon ve/veya akut pulmoner konjesyon durumunda	C
	BB: Göğüs ağrısı durumunda ilk doz IV uygulama takiben oral kullanımı	B
	Nondihidropiridin KKB: BB'ün kontrendike olduğu devam eden veya sıkça tekrarlayan iskemide ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ve kontrendikasyon yoksa tedavi başlangıcında	B
	ADEİ kullanımı: Kalp yetmezlikli veya sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olanlarda nitrat veya BB'e rağmen hipertansiyon varsa ve DM'lu AKS'da	B
Klas IIa (destekleyen deliller güçlü)	BB ve nitratın tam kullanılmasına rağmen tekrarlayan iskemide oral uzun etkili KKB kullanımı	C
	ADEİ: Tüm AKS hastalarında taburculuk sonrası	B
	İnteraortik balon pompası : Ciddi iskemi veya anjiyografi öncesi veya sonrası hemodinamik bozukluk için	C
Klas IIb (destekleyen deliller zayıf)	BB yerine salınımı uzamış nondihidropiridin KKB	B
	BB ile birlikte ani salınan dihidropiridin KKB	B
Klas III (endike değil)	Nitrat ; 24 saat içinde Sildenafil kullanılmış BB kullanımı olmaksızın ani salınan dihidropiridin KKB	C

ACC- American College of Cardiology, AHA- American Heart Association, ADEİ- angiotensin konverting enzim inhibitörü, AKS- akut koroner sendrom, BB- beta-bloker, DM- diyabetes mellitus, EKG - elektrokardiyogram, KKB- kalsiyum kanal blokeri, UA/NSTEMI - kararsız angina/ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (8. kaynaktan uyarlanmıştır)

7. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73: 331-7.
8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
10. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
11. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669- 85.
12. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115 - 22
13. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, Henriksson P, Nyquist O, Sylven C. Intravenous nitroglycerin reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. *J Intern Med* 1998; 243: 25 - 31.
14. 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.
15. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD, et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-22.
16. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C. 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.
17. Gibson R, Boden W, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghide M, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423- 9.
18. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
19. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319 : 385-93.
20. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Pedersen F, Mellemegaard K, Pedersen-Bjergaard O, et al. For the Verapamil Danish Infarction trial (DAVIT) study group. Cardiac event rates after acute myocard infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. *Am J Cardiol* 1997; 79: 738-41.
21. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. V-HEFT III. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997; 98; 856-63.
22. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
23. SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
24. Rabbani RTE. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 402-17.
25. 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: 145-53.
26. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
27. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, Davis BR, Flaker GC, Kowey PR, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994; 90: 1731 - 8.
28. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 83-9.
29. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
30. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vroliz M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-22.
31. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
32. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000; 86:1293-8.
33. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
34. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularization and 1-year survival in 14-days survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-11.
35. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001; 87: 819-22.
36. 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.
37. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
38. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, Morrow DA, Rifai N, Kirtane AJ et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 18; 46: 1405-10.
39. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
40. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. 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: 1307-16.
41. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071- 80.
42. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
43. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1644-8.