

Teoriden günlük pratiğe: Akut koroner sendrom tedavisini nasıl şekillendiriyorum?

From theory to daily practice: How do I shape the treatment of acute coronary syndrome?

Dr. Sinan Aydoğdu, Dr. Özlem Özcan Çelebi

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Özet- Akut koroner sendrom kardiyoloji pratiğinde en sık rastladığımız klinik durumlardan biridir. Akut koroner sendromda tedavi yaklaşımımızı güncel tedavi kılavuzlarını ve klinik çalışmaları temel alarak planlamaktayız. Ancak bazen çeşitli nedenlerle teorik veriler ve pratik uygulamalar arasında küçük farklılıklar olabilmektedir.

Akut koroner sendrom (AKS) fizyopatolojik olarak aterosklerotik plağın erozyonu veya rüptürüne ikincil oluşan trombotik bir süreçtir. Hastalar genellikle uzamış iskemik göğüs ağrısı ile başvurmaktadır. Tanı klinik belirtiler, elektrokardiyografik değişiklikler ve kardiyak enzimler yardımıyla konulmaktadır. Akut koroner sendrom, EKG bulgularına göre ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü (STYME) ve ST segment yükselmez miyokart enfarktüsü (STYZME) olarak sınıflanmaktadır. Bu iki sınıfın tedavi basamakları arasında farklar olsa da AKS tedavisinde temel hedefler her iki grup için benzer şekilde ağrının sonlandırılması, damar açıklığının yeniden sağlanarak miyokart hasarının ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesidir. Trombotik sürecin başlangıcından itibaren ne kadar kısa sürede yeniden perfüzyon sağlanırsa o oranda bu hedeflere ulaşılabilir. Bu nedenle, AKS tedavisinde ilk hedef hastaların tedavisinde gecikmeye neden olacak faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır.

Akut koroner sendromda ilk tıbbi temas sonrası tedavi yaklaşımı

Göğüs ağrısı ile bir sağlık birimine başvuru ilk tıbbi temas olarak tanımlanmaktadır. İlk tıbbi temas hastaların semptomlarının ve bulgularının hızlı ve

Summary- Acute coronary syndrome is one of the most commonly encountered conditions in cardiology. We ground our treatment approach on current treatment guidelines and clinical studies. However, there may sometimes be minor differences between theoretical data and practical applications for several reasons.

doğru değerlendirilmesi önemlidir. Hem ESC, hem de ACC/AHA STYMI ve STYZME tedavi kılavuzları, AKS şüphesinde ilk tıbbi temastan sonraki 10 dk içerisinde EKG çekilmesini önermektedir.^[1-4] Eğer EKG bulguları

STYME ile uyumluysa hemen reperfüzyon tedavisi planlanmalıdır. Eğer EKG bulguları STYME ile uyumlu değilse ve hastanın AKS şüphesi devam ediyorsa risk sınıflaması, EKG ve kardiyak enzim takibi yapılması uygun yaklaşım olacaktır. Kardiyak enzim değerlendirmesi, hs-troponin ölçümünün klinik pratikte yaygınlaşmasıyla beraber kolaylaşmıştır. Akut koroner sendrom şüphesi olan hastalarda tanı süreci esnasında hastaların monitorize edilerek izlenmesi tercih edilmelidir. Risk sınıflaması önemli bir basamaktır. Acil serviste AKS şüphesiyle hasta değerlendirilirken tedavinin planlanması için yüksek riskli hastaların belirlenmesi gereklidir. Bu hastalarda kardiyak enzim ve EKG takiplerini beklemeden hemen

Kısaltmalar:

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AKS	Akut koroner sendrom
GP IIb/IIIa	Glikoprotein IIb/IIIa
iv	Intravenöz
KABC	Koroner bypass cerrahisi
LMWH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
PKG	Perkutan koroner girişim
STYME	ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü
STYZME	ST segment yükselmez miyokart enfarktüsü
UFH	Fraksiyone olmayan heparin
YOAK	Yeni oral anikoagülan

hastaneye yatış planlamalıdır. Risk sınıflaması bu hasta grubunun belirlenmesini sağlamaktadır.

Akut koroner sendrom trombotik bir süreç olduğu için tedavinin en önemli basamağı antitrombosit tedavinin eksiksiz uygulanmasıdır. Bu hem erken dönemde, hem de reperfüzyon sonrası dönemde önem arz etmektedir. Tanının STYME olduğu hastalarda göğüs ağrısının ortadan kaldırılması için intravenöz (iv) morfin planlanabilir. Kılavuzlarda STYME’de morfin kullanımı sınıf 1 olarak önerilmektedir. Ancak son zamanlardaki veriler morfinin AKS’de yerini tartışmalı hale getirmiştir. Geriye dönük gözlemsel bir çalışma olan CRUSADE Registry’de STYzME’de morfin kullanımının artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[5] Bu nedenle özellikle STYzME’de belirgin olmak üzere biz klinik pratiğimizde AKS’li hastalarda morfin kullanımından kaçınılmaktayız. Akut koroner sendromda morfin kullanımını çok şiddetli ağrısı olan hastalarla sınırlandırmak uygundur. Morfinle ilgili oluşan olumsuz sonuçların tam mekanizması bilinmese de morfinle ilişkili bradiaritmiler ve morfinin antitrombosit biyoyararlanımını azaltmasının bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hem STYME hem de STYzME’de morfinin hem klopidogrel hem de yeni P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin biyoyararlanımını azalttığı ve yüksek trombosit reaktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6,7] ST segment yükselmesi miyokart enfarktüsünde morfin kullanımı kılavuzlarda da artık rutin olarak önerilmektedir. Biz de klinik pratikte STYzME’de morfin kullanımını tercih etmemekteyiz. Kılavuzlar hipoksemi bulguları varsa veya oksijen saturasyonu <%90 ise oksijen tedavisini önermektedir. Ancak günlük pratikte yanlış bir uygulama olarak hastaların tümüne oksijen tedavisi verilmektedir. Buna dikkat edilmesi ve oksijen tedavisinin sadece hipoksemi bulguları olan ve oksijen saturasyonu <%90 olan hastalarla sınırlandırılması önemlidir. Bunun en önemli nedeni oksijen tedavisinin koroner akımı azaltması, koroner damar direncini artırması ve reperfüzyon hasarına neden olmasıdır. Yakın zamanda yayımlanan AVOID çalışmasında hipoksisi olmayan STYME’li hastalara oksijen tedavisi verilmesinin miyokart hasarını artırdığı, tekrarlayan miyokart enfarktüsü (ME) ve majör kardiyak aritmi riskini artırdığı ve daha geniş enfarkt alanıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[8] Dolayısıyla hipoksisi olmayan hastalara oksijen tedavisi verilmesi zararlı olduğundan kaçınılmalıdır.

Semptomlara yönelik tedaviler özellikle STYME’de reperfüzyon tedavisini geciktirmeden planlanmalıdır. Ayrıca yine STYME’de oral antitrombotik tedavinin zaman geçirmeden ikili olarak (ASA ve P2Y₁₂ reseptör blokleri) başlanmalıdır.

ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsünde tedavi yaklaşımı

Akut koroner sendrom şüphesi ile değerlendirilen ve STYME tespit edilen hastaların tedavisinde temel basamak reperfüzyonun en kısa zamanda sağlanmasıdır. Semptom başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde başvurmuş olan hastalarda reperfüzyon tedavisi hemen planlanmalıdır. Reperfüzyon için fibrinolitik tedavi mi primer perkutan koroner girişim (PKG) mi tercih edilmeli sorusunun cevabı başvuru zamanı ve başvuru merkezin özellikleriyle direkt olarak ilişkilidir. Kılavuzlar primer PKG yapılabilen bir merkeze başvurmamış hastalarda transfer zamanı >120 dk olacaksa, 30 dk içinde fibrinolitik tedavinin tercih edilmesini önermektedir. Ülkemizde birçok merkezde primer perkutan girişim şansı olmadığı için transfer zamanı göz önünde bulundurularak eğer transfer zamanı >120 dk olacaksa fibrinolitik tedavi tercih edilmelidir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaların sağlık birimleriyle temas sonrası STYME durumunda en yakın primer PKG yapılan merkeze yönlendirecek bir ağ kurulması yönünde çalışmalar hızlı bir şekilde devam etmektedir. Primer PKG’nin fibrinolitik tedaviye kısa ve uzun dönemde üstünlüğü tartışmasızdır. Ancak reperfüzyonun geç sağlanmasından fibrinolitik tedavinin de halen bir seçenek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Fibrinolitik tedavi almış hastalarda reperfüzyondan bağımsız olarak kontrendikasyon yoksa koroner anjiyografi mutlaka planlanmalıdır. Klinik pratikte yaşlı hastaların (özellikle >75 y) reperfüzyon tedavilerinden mahrum kaldığı gözlenmektedir. Ancak çalışmalar bu yaş grubunda da invaziv veya fibrinolitik tedavinin genç hastalarda benzer oranda faydalı olduğunu konservatif tedavinin ise kötü prognozla seyrettiğini göstermiştir.^[9,10] Fibrinolitik tedaviye nazaran primer PKG, kanama riskinin daha az olması nedeniyle yaşlı popülasyonda tercih edilmelidir.

ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsünde ikili antitrombotik tedavinin önemi tartışılmazdır. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa fayda o oranda artacaktır. Bu nedenle hem ESC hem de ACC/AHA

kılavuzunda STYME’de ikili antitrombosit tedavinin ivedilikle başlanması önerilmektedir (Sınıf 1). STYME’de seçilecek tedavi stratejisi ne olursa olsun ilk basamakta hemen ASA uygulanmalıdır. Biz klinik pratiğimizde 300 mg yükleme dozunu takiben 100 mg/gün ile devam etmekteyiz. Yüksek doz ASA’nın kanama riskini artırdığı ve ek fayda sağlamadığı bilinmektedir. Uzun dönem sürdürme ASA dozu ESC kılavuzunda 75–100 mg olarak önerilmektedir. Ülkemizde 100 mg doz içeren tabletler daha fazla bulunduğundan 100 mg/gün tercih edilmesi uygundur.

İkili antirombotik tedavinin 2. ayağı oral P2Y₁₂ reseptör blokerleridir. Uzun zaman klopidogrel tek seçenek durumundayken, son birkaç yıldır yeni P2Y₁₂ reseptör blokerleri klopidogrelle seçenek haline gelmiştir. Bilindiği gibi klopidogrelle direnç önemli bir klinik problemdir. Yeni P2Y₁₂ reseptör blokerinin bu zorluğun üstesinden gelebileceğini gösteren pek çok bilimsel veri vardır.^[11–13] Yeni P2Y₁₂ reseptör blokerleri tikagrelor ve prasugrel ülkemizde mevcuttur ancak kangrelor henüz ülkemizde klinik kullanıma girmemiştir. TRITON-TIMI çalışmasında prasugrel; PLATO çalışmasında ise tikagrelorun klinik sonuçları ve stent restenozi oranları açısından klopidogrelle üstün olduğu bildirilmiştir.^[14,15] Dolayısıyla ESC kılavuzu klopidogrelle biraz geri plana atmış ve tikagrelor veya prasugrel alamayan hastalarda verilmesini önermiştir. ACC/AHA kılavuzu ise her üç ajanı da aynı sınıfta önermiştir (Sınıf 1). Ancak ACC/AHA’nın STYzME kılavuzu güncellemesinde yeni P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin klopidogrelle kıyasla ön plana alındığını göz önünde bulundurursak, STYME kılavuzunun güncellemesi yapıldığında benzer şekilde tikagrelor ve prasugrel’in ön plana alınacağını düşünmek mümkündür. Biz klinik pratikte hangi ajanı tercih edeceğimizi hastanın klinik özelliklerini göz önünde tutarak planlamaktayız. Hastanın çok yüksek kanama riski yoksa yeni P2Y₁₂ reseptör blokerlerini klopidogrelle tercih etmenin bilimsel veriler ışığında en uygun tedavi yaklaşımı olacağı aşikardır. Klinik pratikte yeni P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin başlanması konusundaki en önemli tereddütü kanama riski oluşturmaktadır. Ancak hem PLATO hem de TRITON-TIMI çalışmasında bu riskin elde edilecek faydanın çok daha altında olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla kanama riski çok yüksek hastalar dışında yeni P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin güvenli şekilde başlanabileceği unutulmamalıdır.

Primer PKG’de klopidogrel’in yükleme dozu 600 mg ve sürdürme dozu 75 mg/gündür. ESC kılavuzu eğer ilaç salınımlı stent uygulanmışsa sürdürme dozunun 1 hafta süresince 150 mg/gün takiben 75 mg/gün olmasını önermektedir. Biz klinik pratikte PKG yapılmış hastalarda klopidogrel sürdürme dozu olarak ilaç salınımlı stent uygulanmış hastalarda bir hafta 150 mg/gün ardından 75 mg/gün dozu tercih etmekteyiz.

Prasugrel’i daha önce klopidogrel almamış hastalarda eğer kontrendikasyon yoksa (geçirilmiş inme veya iskemik atak, <75y) 60 mg yükleme dozunu takiben 10 mg/gün dozunda sürdürmekteyiz. ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsünde prasugrel’in koroner anatomi görülme gerekliliği olmadan verilebileceği unutulmamalıdır. 2015 ESC STYzME kılavuzu dışındaki kılavuzlar prasugrel’i klopidogrel naiv hastalara önermektedir. ESC STYzME kılavuzunda ise klopidogrel naiv kavramı geçmemekle beraber klopidogrel verilmiş hastalara prasugrel verilir verilmeyeceği yeterince açık değildir. Yakın zamanda yayımlanan Raber L ve ark.’nın randomize olmayan gözlemsel bir çalışmasında klopidogrel almış olan ve primer PKG planlanan STYME’li hastalarda prasugrel verilmesinin olumsuz sonuçlarıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir.^[16] Bu konudaki verilerin artmasıyla beraber prasugrel’in klopidogrel alan hastalarda kullanımı ile ilgili değişiklik olabilir. Ancak şu an elimizdeki verilere dayanarak bizim klinik yaklaşımımız klopidogrel verilmiş hastalarda klopidogrelle devam etme veya yeni P2Y₁₂ kullanacaksa tikagreloru tercih etme yönündedir. Klopidogrel yükleme dozu alan ve tikagrelora geçilmesi planlanan hastalarda bizim klinik yaklaşımımız tikagrelorun yükleme dozu olan 180 mg verip sonrasında 90 mg/gün dozunda sürdürme yönündedir.

Hastaya fibrinolitik tedavi planlıyorsak tek seçenek klopidogrel’dir. Çünkü prasugrel ve tikagrelorun fibrinolitik ajanlarla beraber kullanıldığı çalışma yoktur. Fibrinolitik tedavi verilecek hastalarda klopidogrel’i 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün sürdürme dozunda uygulamaktayız. Eğer hasta >75 yaşındaysa yükleme dozu verilmeden 75 mg/gün dozunda tedaviyi sürdürmekteyiz.

Fibrinolitik tedavi uygulanmış ve PKG planlanan hastalarda ise daha önce klopidogrel yüklemesi yapılmamış ise ESC kılavuzu P2Y₁₂ reseptör inhibitörü dozunun primer PKG dozu olarak olmasını önermektedir.

ACC/AHA kılavuzunda ise eğer hastaya daha önce klopidogrel yükleme dozunda verilmemişse ve fibrinolitik tedavi sonrası ilk 24 saat içindeyse klopidogrel 300 yükleme dozu önerilmektedir. Eğer 24 saatten uzun zaman geçmişse 600 mg yükleme dozu önerilmektedir. Biz klinik pratikte fibrinolitik tedaviden bağımsız olarak 600 mg yükleme dozunu uygulamaktayız. Eğer daha önce klopidogrel yükleme dozunda alınmışsa yeniden yükleme dozu uygulamamaktayız. Fibrinolitik tedavi uygulanmış olan hastalar tikagrelor veya prasugrel almamıştır. Dolayısıyla bu hastalara PKG planlandığında tikagrelor veya prasugrel uygulanmasıyla ilgili bir veri henüz yoktur.

ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsünde iv antikoagülan tedavi hem fibrinolitik tedaviyle hem de primer PKG'yle beraber uygulanmalıdır. Primer PKG planlanan hastalarda fraksiyone olmayan heparin (UFH) veya bivaluridin sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir. Özellikle bivaluridin, UFH ve glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) inhibitör kombinasyonu ile karşılaştırıldığında klinik sonuçlarının daha iyi ve kanamanın daha az oranda olması nedeniyle tercih edilebilecek bir ajandır.^[17] Ancak ülkemizde bivaluridin olmaması nedeniyle UFH, düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) tercih etmekteyiz. Ülkemizde bulunmayan bir diğer ajan olan fondaparinux kateter ucu trombozu nedeniyle primer PKG'de önerilmemektedir. Klinik pratikte STYME'li hastalarda primer PKG sonrası iv antikoagülan tedaviye hastanede yatış süresince devam edildiği gözlemlenmektedir. Oysa kılavuzlarca da belirtildiği üzere primer PKG sonrası bazı istisnai durumlar hariç (mekanik kalp kapağı varlığı, tekrarlayan tromboemboli öyküsü, rezidü koroner trombus, sol ventrikülde trombus) iv antikoagülan tedaviye devam edilmesinin faydası yoktur ve kanama riskini artırmaktadır. Bu nedenle biz klinik pratikte primer PKG sonrası iv antikoagülan tedaviye belirtilen istisnalar hariç devam etmemekteyiz.

Fibrinolitik tedavi alacak STYME'li hastalara iv antikoagülan olarak UFH, LMWH veya fondaparinux önerilmektedir. Fondaparinux, UFH ile benzer klinik etkinliğe ancak daha düşük kanama riskine sahiptir; bu nedenle UFH ve LMWH'nin bir adım önündedir. Ancak ülkemizde bu ajanın bulunmaması nedeniyle klinik pratikte UFH veya LMWH tercih edilmektedir.

İkili antitrombosit tedavinin yaygın olarak kul-

lanılmaya başlanması ile beraber GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanım alanı daralmaya başlamıştır. Kateter laboratuvarı öncesinde GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Biz klinik pratikte GP IIb/IIIa inhibitörlerini yoğun trombus içeren komplike STYME'li olgularda tercih etmekteyiz. Mekanik olarak trombus aspirasyonu TAPAS çalışmasıyla beraber kılavuzlarda sınıf 1 olarak önerilmektedir.^[18] Ancak klinik pratikte trombus aspirasyonu seçilmiş yoğun trombus yükü içeren olgularda tercih edilmektedir. Kılavuzlar, safen grefte PKG yapılacak olgularda distal embolizasyon koruma cihazlarını sınıf 1 olarak önermektedir. Ancak klinik pratikte bu cihazlar nadiren tercih edilmektedir. Intraaortik balon pompası kardiyojenik şoktaki STYME'li hastalarda eğer mekanik komplikasyon varsa tercih edilmeli ancak rutin uygulamadan kaçınılmalıdır.

ST segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsünde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisi eğer hipotansiyon, kardiyojenik şok, böbrek yetersizliği gibi kontrendikasyonlar yoksa ilk 24 saat içinde başlanmalıdır. Benzer şekilde beta bloker tedavisi de kontrendikasyon yoksa ilk 24 saatte başlanmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve beta blokerlerin etkisinin grup etkisi olduğu düşünülse de bizim klinik pratikte yaklaşımımız klinik etkinliği STYME'de kanıtlanmış ajanları tercih etmek yönündedir.

Kalp yetersizliği ve/veya kardiyojenik şok gelişebileceğini işaret eden klinik ve fizik muayene bulgularına sahip hastalar (hipotansiyon, taşikardi, ral vb.) dışında STYME'de iv beta bloker tedavi kılavuzlarca önerilmekle beraber klinik pratikte tercih edilmemektedir ve tedaviye oral beta bloker tedavisiyle devam edilmektedir. Klinik pratikteki en önemli problemlerden biri ACE inhibitörü ve beta blokerlerin tolere edilebilen en yüksek doza titrasyonunun ihmal edilmesidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve beta blokerin yüksek dozlarını tolere edemeyen hastalarda ajanların birini kesip diğerinin yüksek doza çıkılmasındansa, her iki ajan beraber daha düşük dozda kullanılmalıdır. Statin tedavisinde ise yoğun tedavi uygulaması tercih edilmelidir. Statin tedavisi ilk 24 saat içinde en yüksek dozda (örn. atorvastatin için 80 mg veya rosuvastatin için 40 mg) başlanıp 1. aydan sonra doz ayarlaması yapılmalıdır.

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsünde tedavi yaklaşımı

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü tanısı konmuş hastalarda invaziv tedavi planlanması risk sınıflamasına göre yapılmaktadır. Birçok risk skorlaması olmasına rağmen klinik pratikte TIMI veya GRACE skorunu temel alan yaklaşımın tercih edilmesi faydalı olacaktır. Bu risk skorlamaları web sayfalarındaki skor tabloları sayesinde pratik şekilde yapılabilmektedir. Çok yüksek risk taşıyan hastalara invaziv tedavi hemen planlanmalı, yüksek risk grubunda ise ilk 24 saat içerisinde invaziv işlem yapılmalıdır. Orta risk grubunda ilk 72 saatte invaziv tedavi önerilirken düşük risk grubunda rutin invaziv tedavi önerilmemekte sadece invaziv olmayan testlerle iske mi gösterilen hastalara invaziv tedavi önerilmektedir. Klinik pratikte ise çok yüksek riskli, yüksek riskli ve orta risk grubunda kılavuz önerilerine göre invaziv girişim yapılmaktayken; düşük risk grubunda invaziv olmayan testler tercih edilmeden direkt invaziv yaklaşım tercih edilmektedir. İkili antitrombosit tedavi STYZME'de da temel tedavi basamaklarındandır. Uygulamada ASA dozu STYME ile benzerdir (300 mg yükleme sonrası 100 mg/gün).

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüslü hastada hangi P2Y₁₂ reseptör inhibitörünün tercih edileceği sorusunu kılavuzların güncellemelerinde bulmak mümkündür. TRITON-TIMI çalışmasının metodolojisine bağlı olarak, prasugrel STYZME'de koroner anatomi görüldükten sonra verilebilmektedir. Koroner anatominin görülme zorunluluğu, prasugrel sadece koroner anjiyografi sonrasında PKG yapılacak hastalara, başlanabilmesine neden olmaktadır. Eğer koroner anjiyografi sonrası tıbbi izlem planlanacaksa yine prasugrel başlanmamalıdır. Bu durum klinik pratikte prasugrel STYZME'de kullanımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Klopidoğrel ve tikagrelor için böyle bir sınırlama yoktur. ACCOST çalışmasında prasugrel erken verilmesinin kateter laboratuvarında verilmesine kıyasla ek fayda sağlamadığı ve kanama oranını artırdığı gösterilmiştir.^[19] Tikagrelor ve klopidoğrel için böyle bir veri yoktur. PLATO çalışmasında STYZME alt grup analizinde, klopidoğrelle kıyasla tikagrelorun kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. TRITON-TIMI 38 ve PLATO çalışmalarının verileri doğrultusunda STYZME'de klopidoğrel bir adım geriye alınıp yeni P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin verilemediği durum-

larda verilmesi önerilmiştir. Bizim de klinik pratikte yaklaşımımız bu yönde olmaktadır.

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsünde eğer tutucu tedavi planlanıyorsa 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün olarak devam edilmesi eğer invaziv tedavi planlanıyorsa yükleme dozunun 600 mg olması veya başlangıçta 300 mg uygulanmışsa ek 300 mg yükleme yapılması ve 75 mg/gün sürdürme dozunda devam edilmesi bizim klinik pratikte uyguladığımız klopidoğrel şemasıdır. Tikagreloru ise 180 mg yükleme dozunu takiben günde 2 kez 90 mg dozunda uygulamaktayız.

Klinik pratikte STYME'de benzer şekilde idame klopidoğrel dozunu kanama riski yüksek olmayan hastalarda PKG sonrası ilk 7 gün klopidoğrel 150 mg/gün olarak tercih etmekteyiz.

Akut koroner sendrom hastasında ikili antitrombosit tedavinin hemen başlanması gerekli midir sorusu son zamanlarda tartışılan önemli bir konudur. Bilindiği gibi AKS olduğundan şüphelenilen hastaların %40'ında, AKS tanısı kesin olan hastaların ise %70'inde PKG yapılmaktadır. Geri kalan hastaların %6'sında koroner baypass cerrahisi (KABC) kararı alınmaktadır. Akut koroner sendrom olan hastaların bir kısmında ise koroner lezyonu saptanmamaktadır. Dolayısıyla bu hastalara ikili antitrombosit tedavinin erken verilmesi fayda yerine zarar verebilmektedir. Ayrıca ikili antitrombosit tedavi özellikle erken KABC gereken hastalarda kanama riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle koroner anjiyografiye kadar sadece ASA başlanıp ikili antitrombosit tedavinin invaziv işlemle beraber uygulanması stratejisi tartışılmaktadır. Bu strateji özellikle erken invaziv tedavi planlanacak hastalarda düşünülebilir. İnvaziv tedaviye kaç saat içinde gidecek hastalarda ikili antitrombosit tedavinin ertelenebileceği konusu tartışmalıdır. Bu süreyi 24 saate kadar uzatan veriler olmasına rağmen bizim klinik pratikteki yaklaşımımız ilk 4-6 saat içinde invaziv tedavi planlanan hastalarda P2Y₁₂ reseptör blokerlerinin işleme kadar verilmemesi yönündedir. Eğer invaziv tedavi gecikecekse ve ikili antitrombosit tedavinin işlemden önce verilmesi planlanıyorsa tikagrelor KABC ile ilişkili kanama riskini artırmadığı için tercih edilebilir.

Yeni P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerini kullanan hastalarda yan etki veya kanama varsa klopidoğrelle geçiş planlanabilir. Eğer yan etki nedeniyle geçiş yapıla-

caksa son dozdan 12 saat sonra klopidogrel 600 mg olarak yüklenmeli ve sonrasında 75 mg/gün dozunda sürdürülmelidir. Eğer kanama nedeniyle geçiş planlanmıŝsa yükleme dozu olmadan sürdürme dozu ile devam edilmelidir.

Eğer AKS sonrası stent uygulanmış hastalarda ikili antitrombosit tedavi alırken kalp dıŝı cerrahi gerekirse metal stent sonrası en az 4 hafta, yeni nesil ilaç salımlı stent sonrası en az 3 ay beklenmelidir.

Akut koronar sendromlu hastaların tümünde steroid dıŝı antienflamatuvar ilaçların kullanımından kaçınmak gerekmektedir. Ayrıca kılavuzlar P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin proton pompa inhibitörleriyle kullanımı konusuna dikkat çekmektedir. Omeprazol ve esmaprazol ile klopidogrel'in beraber kullanılması, klopidogrel'in etkinliğini zayıflattığı için önerilmezken diğ er proton pompa inhibitörleriyle ilgili bir uyarı yoktur. Bu klinik pratikte biraz göz ardı edilmekte veya tüm proton pompa inhibitörlerini kapsayacak şekilde gereksiz olarak genişletilerek uygulanmaktadır. Bizim klinik pratikte uygulamamız bu hastalarda omeprazol ve esmeprozolden kaçınılması yönündedir. Ayrıca kanama riski yüksek hastalarda (daha önce gastrointestinal kanama öyküsü, oral antikoagülan kullanımı gibi) proton pompa inhibitörleri kanama riskini azaltmak için kullanılmalıdır.

Tikagrelorun etkinliği beraber uygulanan ASA dozu arttıkça azalmaktadır. Dolayısıyla klinik pratikte tikagrelor kullanılacaksa ASA dozunun en aza indirilmesine dikkat edilmelidir.

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsünde P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin en az 12 ay süreyle kullanılmasını, eğer tolere ediliyorsa ilaçlı stent uygulanmış seçilmıŝ hastalarda ikili antitrombosit tedaviye 12 aydan sonra da devam edilmesi uygulamasını tercih etmekteyiz. Ancak 12 ay üzerinde hangi hastalara uzatılmıŝ ikili antitrombosit tedavi uygulanacağı dikkatli planlanmalıdır. Bu hastalar stent trombozu riski yüksek ancak kanama riski düşük hastalar olmalıdır. Biz klinik pratikte sol ana koronere veya birden fazla proksimal lezyona stent yerleŝtirilen, daha öncesine ait stent trombozu, bifurkasyon lezyonuna stent uygulanan hastaların stent trombozu açısından risk grubunu oluŝturduđunu söyleyebiliriz.

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsünde olduğu gibi STYzME tedavisinde de GP2b3a inhibi-

törleri seçilmıŝ hastalarda tercih edilmelidir. Trombüs yükü fazla olan komplike işlemlerde kateter laboratuvarında başlanabileceği gibi teknik imkanlar nedeniyle hemen invaziv girişim yapılamayan yüksek riskli hastalarda bekleme sürecinde kateter laboratuvarı öncesi başlanıp laboratuvarda devam edilmesi düşünülebilir. Ancak klinik pratikte uygulama kateter laboratuvarında lezyon özellikleri görüldükten sonra başlanması yönüne kaymaktadır.

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsünde antikoagülan tedavide bivalurudin, fondaparinux, UFH veya LMWH tercih edilebilir. İnvaziv girişim planlanan hastalarda bivalurudin tıpkı STYME'de olduğu gibi tercih edilecek ajan olmakla beraber ülkemizde bulunmadığı için klinik pratikte kullanılamamaktadır. Konservatif tedavi planlanan hastalarda da fondaparinux tercih edilecek ajandır ancak yine ülkemizde olmadığı için klinik pratikte kullanamamaktayız. Bizim klinik pratikte uygulamamız LMWH ile olmaktadır bunun nedeni doz kontrol ve takibinin UFH'den daha kolay olmasıdır. Ancak burada unutulmaması gereken önemli bir nokta başlangıçta hangi antikoagülan kullanılmıŝsa PKG esnasında da onunla devam edilmesinin gerekliliğidir. Çünkü SYNERGY çalışmasında gösterildiği gibi ajanlar arasında değişim yapılması kanama riskini artırmaktadır.^[20]

Oral antikoagülan kullanan hastalarda akut koroner sendrom tedavisi yaklaşımı

Varfarin veya yeni oral anikoagülan (YOAK) ajanları kullanan hastalarda AKS gelişmesi bu ajanların giderek artan kullanımlarıyla beraber sıkça rastlanılan bir sorun olmaya başlamıştır. Eğer hasta varfarin kullanıyorsa ivedilikle INR ölçümü yapılmalıdır. Hastalara ASA başlanabilir ancak koroner anjiyografi öncesi ikili antitrombosit tedavi başlanmamalıdır. Hastaların kullandıkları oral antikoagülan kesilmemeli ve köprüleme tedavisinden özellikle kaçınılmalıdır. Köprüleme tedavisinin kanama riskini artırdığı unutulmamalıdır. Orta ve yüksek riskli hastalarda, tedavi stratejisini (tıbbi, PKG veya cerrahi) belirlemek için INR düzeyinden veya YOAK kullanımından bağımsız olarak hemen koroner anjiyografi planlanmalıdır. Radyal girişim yolu kullanılması kanama riskini azaltmak açısından önemlidir. Yeni oral anikoagülan alan hastalarda son doz saatinden bağımsız olarak ve varfarin kullananlarda INR <2.5 ise düşük dozda iv

antikoagülasyon planlanmalıdır (enoksaprin için 0.5 mg/kg, UFH için 60 IU/kg). Varfarin kullanan bir hastada INR >2.5 ise iv antikoagülasyon gerekmemektedir. Stent tercihi ise yeni nesil ilaç salımlı stentler yönünde olmalı bu mümkün değilse çıplak metal stent uygulanmalıdır. Stent uygulaması sonrası antikoagülan ve antitrombosit tedavinin planlaması hastanın antikoagülasyon ve kanama risk profiline göre planlanmalıdır. CHA2DS2-VA_{sc} skoru 1 (kadınlarda 2) olan hastalarda üçlü tedavi yerine ASA ve yeni P2Y₁₂ reseptör blokerleri tercih edilebilir. Bu hastalar tromboemboli açısından düşük risklidir dolayısıyla oral antikoagülan tedavinin kesilerek ikili antitrombosit tedavi ile devam edilmesi bizim klinik pratiğimizde tercih ettiğimiz stratejidir. CHA2DS2-VA_{sc} skoru ≥ 2 , mekanik kalp kapağı veya tekrarlayan pulmoner emboli-derin ven trombozu bulunan hastalarda ise üçlü tedavinin süresi hastanın kanama riskine göre mümkün olduğunca kısa süreli olacak şekilde planlanmalıdır. Yeni P2Y₁₂ reseptör blokerleri yeterince veri olmadığından ve kanama riski nedeniyle üçlü tedavide yer almamaktadır. Hastanın kanama riski HAS-BLED skoru kullanılarak belirlenmelidir. HAS-BLED skoru 0–2 ise düşük risk, ≥ 3 ise yüksek risk olarak kabul edilmelidir. Üçlü tedavi süresinin kanama riskine göre, 1-6 ay arasında olması sonrasında 12. aya kadar oral antikoagülan ve antitrombosit ajanla (tercihen klopidogrel) devam edilmesi ve 12 ay sonrasında sadece oral antikoagülanla tedavinin planlanması önerilmektedir. Biz, klinik pratikte stent trombozu riski yüksek olmayan ve/veya kanama riski yüksek hastalarda bir ay üçlü tedavi sonrası 12 ay süresince YOAK ve klopidogrel ile devam edilmesini tercih etmekteyiz. Eğer hastanın kanama riski düşükse üçlü tedavi 6 aya kadar devam edilebilir. Eğer hasta stent trombozu açısından çok yüksek riskliyse (antitrombosit tedavide rağmen stent trombozu öyküsü, sol ana koroner veya eş değeri damara stent uygulanması, bifürkasyon lezyonuna stent yerleştirilmesi, yaygın damar hastalığı ve diyabet, proksimal segmentlere birden fazla stent uygulanması gibi) üçlü tedavinin 12 aya kadar uzatılması düşünülmelidir. 12 aydan sonra tedaviye tek başına YOAK ile devam edilmelidir. Akut koroner sendromlu hastada eğer tıbbi izlem planlandığıysa ikili tedavinin oral antikoagülan ve tekli antitrombosit ajan (tercihen klopidogrel) şeklinde ikili olarak 12 ay süresince planlanması sonrasında tek başına oral antikoagülan ile devam edilmesi uygundur.

Yeni oral antikoagülanlar ikili veya üçlü tedavinin parçası olduğunda düşük dozlarda tercih edilmelidir (dabigatran 110 mg bid, rivaroxaban 15 mg od, apixaban 2.5 mg bid). Varfarin kullanan hastalarda ise hedef INR 2.0-2.5 olmalıdır. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımından artmış kanama riski nedeniyle kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak pratik hayatta AKS tedavisi birkaç küçük farklılık dışında tedavi kılavuzlarının önerilerine paraleldir. Aradaki farklılıkların en önemli nedeni ülkenin ve merkezlerin teknik ve fiziki şartlarıdır. Akut koroner sendrom tedavisinin temel basamaklarından olan antitrombosit tedaviyle ilgili gelişmeler ve yeni yayınlar devam etmektedir. Özellikle yeni P2Y₁₂ reseptör blokerleri klinik pratiğe hızla girmiş ve klopidogrelle tercih edilmeye başlanmıştır. Akut koroner sendromda antitrombosit tedavi yaklaşımımız, bu konuyla ilgili klinik çalışma sonuçlarına bağlı olarak şekillenmeye devam edecektir.

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

KAYNAKLAR

1. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)1, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569–619.
2. Authors/Task Force Members, Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64:139–228. [Crossref](#)
4. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:78–140. [Crossref](#)
5. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005;149:1043–9. [Crossref](#)
 6. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;8. [Crossref](#)
 7. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2015.
 8. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2015;131:2143–50. [Crossref](#)
 9. Renilla A, Barreiro M, Díaz E, Rozado J, Barriales V, Moris C. Impact of reperfusion strategy on outcomes in very elderly patients with acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiolog* 2014;62:473–9.
 10. Amann U, Kirchberger I, Heier M, von Scheidt W, Kuch B, Peters A, et al. Acute myocardial infarction in the elderly: Treatment strategies and 28-day-case fatality from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015.
 11. Esposito G. Responsiveness to P2Y12 receptor inhibitors. *Curr Opin Cardiol* 2011;26 Suppl 1:31–7. [Crossref](#)
 12. Siller-Matula JM, Krumphuber J, Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol* 2010;159:502–17. [Crossref](#)
 13. Price MJ. New antiplatelet therapies in development. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(13 Suppl 5):11–5; quiz 16–8.
 14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15. [Crossref](#)
 15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
 16. Räber L, Klingenberg R, Heg D, Kelbæk H, Roffi M, Tüller D, et al. Safety of Prasugrel Loading Doses in Patients Pre-Loaded With Clopidogrel in the Setting of Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results of a Nonrandomized Observational Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1064–74.
 17. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
 18. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915–20. [Crossref](#)
 19. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010. [Crossref](#)
 20. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. 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.