

# KARARSIZ ANGINA PEKTORIS VE ST YÜKSELMESIZ MIYOKARD İNFARKTÜSÜ — ACIL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Dr. Fehmi MERCANOĞLU

*İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

**O**rtak fizyopatolojik ve klinik özellikleri sebebiyle genellikle birlikte değerlendirilen kararsız angina pektoris ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (“non-ST elevation myocardial infarction”; NSTEMI) klinik tablolarının tedavileri de benzerlik gösterir. Söz konusu hastalıkların tedavisi akut koroner sendrom (AKS) ihtimali ve risk sınıflamasına göre yapılır. EKG ve kardiyak nekroz göstergeleri negatif olan “muhtemel” akut koroner sendromlu hastalar 12 saat süre ile monitörize edilip belli aralıklarla EKG ve nekroz göstergesi tayini yapılır. Düşük riskli grup ile takip sonucu tetkikleri normal kalan hastalar stres testi ile değerlendirilir.

Kesin AKS’lu hastalardan ST yüksekliği bulunanlara başta reperfüzyon tedavisi olmak üzere ST yükselmeli MI tedavisi uygulanır. ST yükselmesi göstermeyen kesin AKS’lu hastalar (yeni başlayan, ciddi, artan veya post-MI tipik angina) veya ST/T değişiklikleri, devam eden angina, kardiyak nekroz göstergelerinin pozitif oluşu veya hemodinamik anormallikler ile takip sırasında anginası oluşan veya tetkikleri pozitif bulunan muhtemel AKS’lu hastalar (yakın zamanda tipik olmayan göğüs ağrısı olanlar) koroner yoğun bakım ünitesine yatırılarak tedavi edilirler. Aşağıda bu hasta gruplarının tedavisi özetlenecektir.

## I. İnvazif veya konservatif stratejinin seçilmesi

Erken invazif strateji hastaya ilk 24 saat içinde koroner anjiyografi uygulanmasını ifade eder. Yoğun medikal tedaviye rağmen istirahat veya hafif eforda anginanın tekrarlaması, troponin yüksekliği, yeni ST çökmesi, kalp yetersizliği bulguları, mitral yetersizliğinde kötüleşme, hemodinamik kararsızlık, non-invazif stres testte yüksek risk bulguları, “sustained” ventrikül taşikardisi, son 6 ayda koroner girişim uygulanmış olması, eski CABG operasyonu ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (<%40) erken invazif stratejinin tercih edilebileceği durumlardır. Yukarıdaki yüksek risk faktörlerinin bulunmadığı durumlarda ise genellikle konservatif strateji tercih edilir. Hangi tedavi stratejisi seçilirse seçilsin bu dönemde hastaların yoğun bakım ünitesinde monitörizasyonu, vital bulgularının ve kardiyak incelemelerinin takibine devam edilmeli, sol ventrikül fonksiyonları belirlenmeli ve aspirin, beta-bloker, anti-koagülan tedavi, glukoprotein (GP) IIb/IIIa ve tienopiridin şeklindeki standart tedaviye başlanmalıdır.

## II. Kararsız angina pektoris ve NSTEMI’nin medikal tedavisi

Kararsız angina pektoris ve NSTEMI tedavisinin başlıca iki amacı vardır: iskemiyi azaltılması ve geçirilmesi ve ölüm, miyokard infarktüsü/re-infarktüs gibi ciddi sonuçların önlenmesi. Bu tedavi amaçları için uygulanan başlıca yaklaşımlar: anti-iskemik tedavi, anti-trombotik tedavi ve invazif tedavidir.

### a) Anti-iskemik tedavi

Anti-iskemik (antitrombotik-dışı diğer) tedavi prensipleri aşağıda sıralanmıştır:

- Devamlı EKG monitörizasyonu altında yatak istirahati. Hastanın zaman zaman yatak yanındaki sandalyede oturmasına izin verilir.
- Oksijen saturasyonunun %90’ın altında bulunduğu durumlarda, hipoksemi riskinin yüksek olduğu hallerde (KOA, pnömoni vs) oksijen inhalasyonu (bu durumda “pulse” oksimetri ile oksijen saturasyonunun takibi uygundur).
- İskemisi devam eden hastalarda 5 dk ara ile üç defa 0,4 mg nitrogliserin (sublingual) uygulandıktan sonra ihtiyaç varsa IV nitrogliserin perfüzyonu yapılması (nitrogliserin sistolik arter basıncı 90 mmHg’nin altında olan veya bazal arter basıncının 30 mmHg ve altında arter basıncı bulunan hastalar ile belirgin taşikardi veya bradikardisi olan hastalarda kullanılmamalı).
- Hipertansiyon, kalp yetersizliği veya iskemiyin devam etmekte olduğu hastalarda ilk 48 saatte IV nitrogliserin endikedir.
- IV nitrogliserin 5-200 mcg/dk dozunda kullanılabilir. İlk 24 saat içinde genellikle tolerans gelişir, 24 saatten sonra da devam edilecekse doz artırılmalı veya toleransı azaltacak doz rejimleri (aralıklı perfüzyon; günün 5-6 saatinde perfüzyonun kesilmesi vs) kullanılmalıdır.
- IV nitrogliserin uygulama kararı, beta-bloker ve ACE inhibitörleri gibi mortaliteyi azaltan diğer tedavilerin başlaması ve devamını engellemeyecek şekilde verilmeli; hastanın sınırlı arter basıncı rezervi mevcut ise ve nitrogliserin için kuvvetli bir endikasyon yok ise bu takdirde arter basıncı rezervi nitrogliserin yerine söz konusu ilaçlar için kullanılmalıdır.
- Nitratı rağmen ağrının devam ettiği veya tekrarladığı hallerde hipotansiyon ve morfine entolerans gibi kontrendikasyonlar yok ise morfin sülfat (1-5 mg IV 5-30 dakikada bir tekrarlanabilir) kullanılabilir. Her ne kadar morfin analjezik özellikleri yanında anksiyolitik ve olumlu hemodinamik etkileri ile akut koroner sendromda uygun bir tedavi olarak gözükmüyor olsa da, geniş bir gözlemsel araştırmada morfin kullanan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sebeple morfin endikasyonu kuvvetli (sınıf I endikasyon) değil, biraz daha zayıf (sınıf IIa endikasyon) seviyededir.
- Herhangi bir kontrendikasyon (kalp yetersizliği, düşük debili bulguları, kardiyojenik şok riski, PR>240 ms, ikinci veya üçüncü derecede AV blok, aktif astma, reaktif hava yolu hastalığı) yok ise, ilk 24 saat içinde oral beta bloker tedavi başlanmalıdır. Hemodinamik durumu kararsız, kalp yetersizliği tablosunda olan veya kardiyojenik şok riski yüksek (ileri yaş, kadın cinsiyet, yüksek Killip sınıfı, geç müracaat, daha düşük arter basıncı, daha yüksek kalp hızı, EKG anormallığı) hastalarda IV beta-bloker zararlı olabilir. Dolay-

sıyla hastaların tamamında IV agresif beta-bloker tedavi yapılmamalıdır. IV beta-bloker tedavi istisnai durumlarda (hipertansif, ağrıları tekrarlayan, taşikardik hastalar) kontrollü olarak kullanılabilir. İntrasek sempatikomimetik aktivitesi olmayan beta-blokerler tercih edilmelidir. Akut dönemde metoprolol, propranolol, atenolol ve karvedilolün kullanımı ve faydasına ilişkin veriler mevcuttur. Bununla birlikte diğer beta-blokerler de kullanılabilir. Özetle, beta-blokerlerin akut koroner sendromda faydalı oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir; kalp yetersizliği ve diğer kardiyopati hastalarının yokluğunda beta-bloker tedavi rutin tedavinin bir bileşeni olmalıdır; bu durumun tek istisnası non-selektif uygulanan agresif IV beta-bloker tedavidir.

- Beta-blokerin konrendike olduğu ve iskeminin tekrarladığı/devam ettiği hastalarda (sol ventrikül disfonksiyonu yok ise) non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem) verilebilir. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerini (özellikle kısa etkili olanlarını) beta-bloker vermeksizin kullanmak zararlı olabilir.
- Pulmoner konjesyonun olduğu veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında bulunduğu hastalara hipotansiyon (sistolik arter basıncı<100 mmHg veya bazal değerden 30 mmHg düşük) yoksa ACE inhibitörü başlanmalıdır
- ACE inhibitörüne entoleransın olduğu hallerde anjiyotensin reseptör blokeri kullanılabilir
- Aspirin dışında non-steroid anti-inflamatuar (NSAI) ilaçlar kullanılmamalı, kullanılmakta iseler kesilmelidir. Bu grup ilaçlar mortalite riskini, re-infarktüsü artırır, hipertansiyon ve kalp yetersizliğine eğilimi artırır, miyokard rüptürü riskini ortaya çıkarırlar.

#### b) Anti-trombosit/ Anti-koagülan tedavi

Antitrombotik tedavi doğrudan hastalığın fizyopatolojine yöneliktir; dolayısıyla prognozu düzeltme (ölüm ve MI'ne gidişin azaltılması, MI tekrarının önlenmesi) potansiyeline sahiptir. Trombosit antagonistleri ve antikoagülan tedavinin hangi yoğunlukta uygulanacağını belirleyen başlıca unsur hastanın risk profilidir. Anti-trombosit ve antikoagülan tedavinin esasları aşağıda sıralanmıştır:

- Aspirin; kararsız angina pectoris ve NSTEMI hastalarına hastaneye müracaatlarından hemen sonra mümkün olan en kısa zamanda 162-325 mg arasında değişen bir dozda oral veya çiğnetme yoluyla uygulanmalıdır. Aspirinin akut koroner sendromun prognozunu belirgin şekilde düzelttiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.
- Aspirinin kullanılmadığı hallerde (hipersensitivite, major gastrointestinal entolerans, allerji, aktif kanama, hemofili, aktif retinal kanama, aktif peptik ülser) clopidogrel (300-600 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün idame dozu) verilebilir. Clopidogrel bu veya diğer endikasyonlarla akut koroner sendromda yükleme dozu ile verilmeli, idame dozu ile devam edilmelidir.
- Daha önce gastrointestinal kanama geçirmiş hastalarda aspirin ve clopidogrel birlikte veya ayrı ayrı kullanılması söz konusu ise gastrointestinal kanama riskini azaltmak için histamin reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü de birlikte verilmeli
- Başlangıç stratejisi olarak invazif yaklaşımın tercih edildiği hastalarda diyagnostik anjiyografiden önce aspirine ilaveten clopidogrel veya glukoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) inhibitörü başlanmalıdır. Anjiyografide belirgin bir gecikme

olmayacaksa ve perkutan koroner girişim muhtemel gözüküyorsa abciximab, diğer durumlarda ise tirofiban veya eptifibatide kullanılmalıdır. Şayet anjiyografide gecikme olmasa, hastada yüksek riskli profil söz konusu ise veya erken dönemde angina tekrarlıyorsa her ikisi (clopidogrel ve GP IIb/IIIa) birden aspirine ilave edilmeli. Söz konusu şartların bulunmadığı hallerde de üçlü anti-trombosit tedavi (daha zayıf bir endikasyon ile ; IIa) önerilebilir.

- Hangi tedavi stratejisi (konservatif veya invazif) seçilirse seçilsin antikoagülan tedavi mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı enoxaparin veya "unfractionated" heparin (UFH) kullanılabilir. CABG operasyonunun planlanmadığı hastalarda enoxaparin UFH'ye tercih edilebilir. Konservatif stratejinin tercih edildiği hastalarda kanama riskinin daha düşük olduğu fondaparinux tercih sebebidir. İnvazif stratejinin öngörüldüğü hastalarda bivaluridin ve fondaparinux'un (diğerlerine göre daha zayıf kanıt seviyesi ile) faydalı etkileri gösterilmiştir.
- Başlangıç stratejisi olarak konservatif yaklaşımın tercih edildiği hastalarda aspirin, clopidogrel ve antikoagülan tedavi altında iskeminin tekrarlaması halinde diyagnostik anjiyografi öncesi GP Ila/IIIb tedaviye ilave edilebilir.
- Başlangıç stratejisi olarak konservatif yaklaşımın tercih edildiği hastalarda semptomlar/iskemi tekrarlıyorsa ve kalp yetersizliği bulguları veya ciddi aritmiler oluşuyorsa diyagnostik anjiyografi planlanmalıdır.
- Başlangıç stratejisi olarak konservatif yaklaşımın tercih edildiği hastalarda anjiyografiyi gerektirecek herhangi bir durumun (iskemi tekrar, kalp yetersizliği, ciddi aritmi vs) meydana gelmediği hallerde stres testi yapılmalı; stres testi:
  - o orta ve yüksek riskli ise koroner anjiyografi yapılmalı
  - o düşük riskli ise aspirin (ömür boyu), clopidogrel (en az bir ay, tercihan bir yıl),
  - o hastane yatış süresi içinde veya en çok 8 gün düşük molekül ağırlıklı heparin (UFH 48 saat sonra kesilebilir) kullanılır.
  - o IV GP IIb/IIIa kesilmelidir.
    - Anjiyografi sonucu CABG operasyonu planlanan hastalarda;
      - o aspirine devam edilmeli;
      - o clopidogrel elektif CABG'den 5-7 gün önce kesilmeli, daha acil CABG ihtiyacı halinde kabul edilebilir bir kanama risk artışı ile hasta operasyona verilebilir;
      - o GP IIb/IIIa CABG'den 4 saat önce kesilmeli;
      - o CABG'den 12-24 saat önce enoxaparin, 24 saat önce fondaparinux, 3 saat önce bivaluridin kesilmeli bunların yerine UFH ikame edilmeli
    - Anjiyografi sonucu perkutan koroner girişimin uygun görüldüğü hastalarda;
      - o aspirine devam edilmeli;
      - o (daha önce başlanmadıysa) yükleme dozuyla clopidogrel başlanmalı;
      - o (daha önce başlanmadıysa) IV GP IIb/IIIa inhibitörü (abciximab, tirofiban veya eptifibatide);
      - o Perkutan koroner girişimden sonra (herhangi bir komplikasyon yoksa) antikoagülan tedavinin kesilir
  - Anjiyografi sonucunda koroner arterlerde kritik darlıkların belirlendiği fakat medikal tedavinin uygun görüldüğü hastalar ile stres testi ve/veya koroner anjiyografinin yapılmadığı/yapılmadığı durumda

- o aspirine devam edilmeli
- o clopidogrel (yükleme dozunu takiben idame dozu (en az bir ay, tercihan bir yıl)
- o (önceden başlandıysa) GP IIb/IIIa kesilmeli
- o (önceden başlandıysa) UFH 48 saat veya hastanın çıkışına kadar devam edilmeli
- o (önceden başlandıysa) enoxaparin'e veya fondaparinux'a hastanede yattığı süre içinde (8 güne kadar) devam edilmeli
- Akut koroner sendrom sebebiyle takip edilen hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olanların doğrudan koroner anjiyografi işlemine alınması; %40'ın üzerinde olanların ise önce stres testine maruz bırakılması düşünülmelidir.

Sonuç olarak, akut NSTEMI/kararsız angina pektoris'in acil tedavisi ve hastane yatışı sırasındaki yaklaşımlar doğru uygulandığı takdirde hastalığın prognozunu düzeltme potansiyeline sahiptir. Güncel tedavinin doğrudan hastalığın fizyopatolojine yönelik girişimleri (antitrombotik, antikoagülan tedavi, invazif yaklaşımlar) morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkilemiştir. Ancak söz konusu çoklu anti-trombotik/antikoagülan tedavi yaklaşımlarının yumuşak karnı olan kanama komplikasyonu bakımından hastalar yakından takip edilmelidir. Akut dönemi atlatan hastalarda uzun dönem prognozunu etkileyecek en önemli girişim risk faktörlerinin modifikasyonu ve anti-aterosklerotik tedavi yaklaşımlarıdır.