

# Akut koroner sendromlarda girişimsel tedavi kime ve ne zaman?

Prof. Dr. Gülgün Pamir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**A**kut koroner sendromların tedavisi son 10 yıl içerisinde hızla gelişmiş ve gelişmeye devam etmektedir. Tedavide genel prensipler şöyledir(1):

- 1-Sorumlu koroner arterin açılması ve açık tutulması
- 2-Miyokard perfüzyonunun düzeltilmesi ile aritmiye bağlı olayların önlenmesi
- 3-Miyokard fonksiyonundaki düzelmelerin hızlandırılması

4-İyileşmenin hızlandırılması

5-Tekrarın engellenmesi

6-Gelişebilecek olaylara hazırlıklı bulunulması

Geçtiğimiz 10 yılda, ST segment elevasyonu ile birlikte olan miyokard infarktüsünde infarktla ilişkili arterin ya primer perkütan koroner revaskülarizasyonla (mümkünse stent implantasyonu ile) veya fibrinolitik ile erken (12 saat içinde) reperfüzyonu standart tedavi haline gelmiştir. Başlangıçtaki çalışmalarda fibrinolitik tedaviden hemen sonra yapılan perkütan koroner revaskülarizasyonun; mekanik reperfüzyonun ertelenmesinden veya sadece noninvaziv testlerde iskemi gözlemlendiğinde yapılan perkütan koroner revaskülarizasyondan daha iyi olmadığı gösterilmiştir. Bununla beraber normal kan akımını (TIMI grade 3 akım) daha çabuk sağlamak için, son çalışmalarda tam veya azaltılmış dozlarda fibrinolitik ajanlar, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve yeni antitrombinlerin stent ile kombinasyonlarının etkinliği araştırılmaktadır. Böylece; mekanik reperfüzyonu bu yeni yardımcı ajanların erken kullanımı ile kombine eden "kolaylaştırılmış koroner revaskülarizasyon" yaklaşımı ortaya çıkmıştır(2).

ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde kombine tedavinin potansiyel faydalarını saptamada ADMIRAL (The Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long term follow up) çalışması önemli bir basamak oluşturur(3). Bu çalışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüsü olanlar koroner anjiyografi öncesinde randomize edilmişlerdir. Bir gruba abciximab (anjiyografi öncesi) + stent, diğer gruba placebo + stent uygulanmıştır. Abciximab grubunda primer sonlanma noktası (ölüm, reinfarktüs ve hedef damarın acil revaskülarizasyonu) oranında 30 günde ve 6 ayda anlamlı azalma gözlenmiştir (sırasıyla %59 ve %54 azalma). Bu gruptaki hastalarda perkütan koroner revaskülarizasyondan önce abciximab kullanımının, işlemden hemen önce, hemen sonra ve 6 ay sonra daha yüksek oranda TIMI grade 3 akım sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışma düzelen ventriküler fonksiyonun ve klinik neticelerin, yüksek oranlardaki koroner açıklık ve TIMI grade 3 akımla ilişkili olduğu düşüncesini desteklemiştir.

ADMIRAL çalışmasının bu sonuçları CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) çalışmasından farklıdır. Bu çalışmada stent implantasyonu veya abciximab tedavilerinin ayrı ayrı faydalı oldukları fakat ikisinin kombinasyonunun ilave bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir(4). ADMIRAL çalışmasında abciximab'ın yüksek oranda kateterizasyondan

önce kullanılmış olması, iki çalışma arasındaki farklı sonuçlara muhtemel bir açıklama getirebilir.

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde girişimsel tedavinin yeri tartışmasız kabul edilirken; diğer akut koroner sendromlarda yani unstable angina ve ST elevasyon-suz miyokard infarktüsünde bu tedavi yaklaşımının kime ve ne zaman uygulanacağı konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. Bu klinik durumlarda geleneksel yaklaşım yoğun medikal tedavinin hızla başlatılması, erken kateterizasyon gerektiren hastaların belirlenmesi için noninvaziv testlerle risk gruplandırmasının yapılması ve mümkünse medikal tedaviye ek olarak revaskülarizasyon uygulanması şeklindedir. Bu yaklaşım TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) IIIB ve VANQWISH (Veterans Affairs Non Q Wave Infarction Strategies in Hospital) çalışmalarına dayanır(5, 6). Bu çalışmalarda erken invaziv stratejinin rutin uygulanmasının, noninvaziv testlerde iskemi olup olmamasına bakılarak yapılan selektif invaziv yaklaşıma göre daha kötü klinik neticeler doğurduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmaların aksine TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18) çalışmasında; unstable angina ve ST elevasyon-suz miyokard infarktüsünde intravenöz tirofiban (glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü) verilmesinin erken (4-48 saat içinde) invaziv tedavi stratejisi ile birlikte klinik sonuçlarının konservatif stratejiye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir(7). Bu çalışmada erken invaziv tedavi uygulanan grupta primer sonlanma noktası oranının (bileşik olarak ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü ve akut koroner sendromdan tekrar hastaneye yatış oranı), ölüm ve nonfatal miyokard infarktüsü oranının 30 gün ve 6 ayda konservatif stratejiden anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmektedir. Bu önemli bulgular FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease II) çalışmasının sonuçlarına paraleldir(8). Bu çalışmada da primer sonlanma noktası (bileşik olarak ölüm veya miyokard infarktüsü) oranında 6 ay ve 12 ayda anlamlı azalma gözlenmiştir.

TACTICS-TIMI 18 çalışmasında erken invaziv stratejide gözlenen faydalar 2 faktör ile açıklanabilir:

1-Tüm hastalarda heparin ve antiiskemik tedavi ile birlikte intravenöz glikoprotein IIb/IIIa inhibitörünün erken kullanımı

2-İntrakoroner stentlerin kullanımı

TIMI IIIB ve VANQWISH çalışmalarında bu iki yaklaşımdan hiçbirisi uygulanmamıştır. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin unstable anginalı hastalarda hem perkütan koroner revaskülarizasyondan önce hem de işlem sırasında yararlı oldukları son 10 yıl boyunca çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(9-13). Benzer şekilde stent implantasyonu, tercih edilen revaskülarizasyon işlemi haline gelmiştir. Çünkü bu uygulamada hedef damar revaskülarizasyonunun tekrarı ve anjiyografik restenoz ile ilişkili oranlar düşüktür(14). Ayrıca gli-

**Tablo 1.** Unstable angina ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü hastalarda kısa sürede ölüm ve nonfatal miyokard infarktüsü riski:

Özellik	Yüksek Risk (Aşağıdaki özelliklerden en az biri olmalı)	Orta Risk (Yüksek risk özelliği olmaksızın, aşağıdakilerden biri olmalı)	Düşük Risk (Yüksek ve orta risk özellikleri olmaksızın aşağıdakilerden biri olabilir)
Anamnez	Son 48 saat içerisinde iskemik semptomlarda artış olması	Önceden MI, periferik veya serebrovasküler hastalık veya KABG, önceden aspirin kullanımı	
Ağrının Karakteri	20 dk. dan uzun süren istirahat ağrısı	Koroner arter hastalığı ihtimali ile birlikte, halen olmayan ancak 20 dk. dan uzun sürmüş olan istirahat ağrısı veya istirahat ya da sublingual NTG ile geçen ağrı	Son iki hafta içinde yeni başlayan veya progressif CCS grup III veya IV angina, istirahat ağrısı 20 dk. dan uzun sürmez. Koroner arter hastalığı ihtimali orta veya yüksek derecededir.
Klinik Bulgular	İskemiye bağlı olması muhtemel pulmoner ödem Yeni veya artan MY üfürümü S3 veya yeni/artan raller Hipotansiyon, bradikardi, takikardi Yaş > 75	Yaş >70	
EKG	Geçici ST segment değişiklikleri (>0.05 mV) ile birlikte istirahat anginası Yeni veya yeni olduğu düşünülen dal bloğu Sebatli ventriküler takikardi.	T-dalga inversiyonu > 0.2 mV Patolojik Q dalgası	Göğüs ağrısı sırasında normal veya değişmeyen EKG
Kardiyak marker'lar	Yüksek (Örn: TnT veya Tnl >0.1 ng/ml)	Hafifçe yüksek (Örn: TnT >0.01 fakat <0.1 ng/ml)	Normal

Kısaltmalar: MI: miyokard infarktüsü, KABG: Koroner arter bypass cerrahisi, MY: mitral yetmezliği, CCS: Canada kalp cemiyeti, Tn: troponin, NTG: nitroglycerin, EKG: elektrokardiyogram

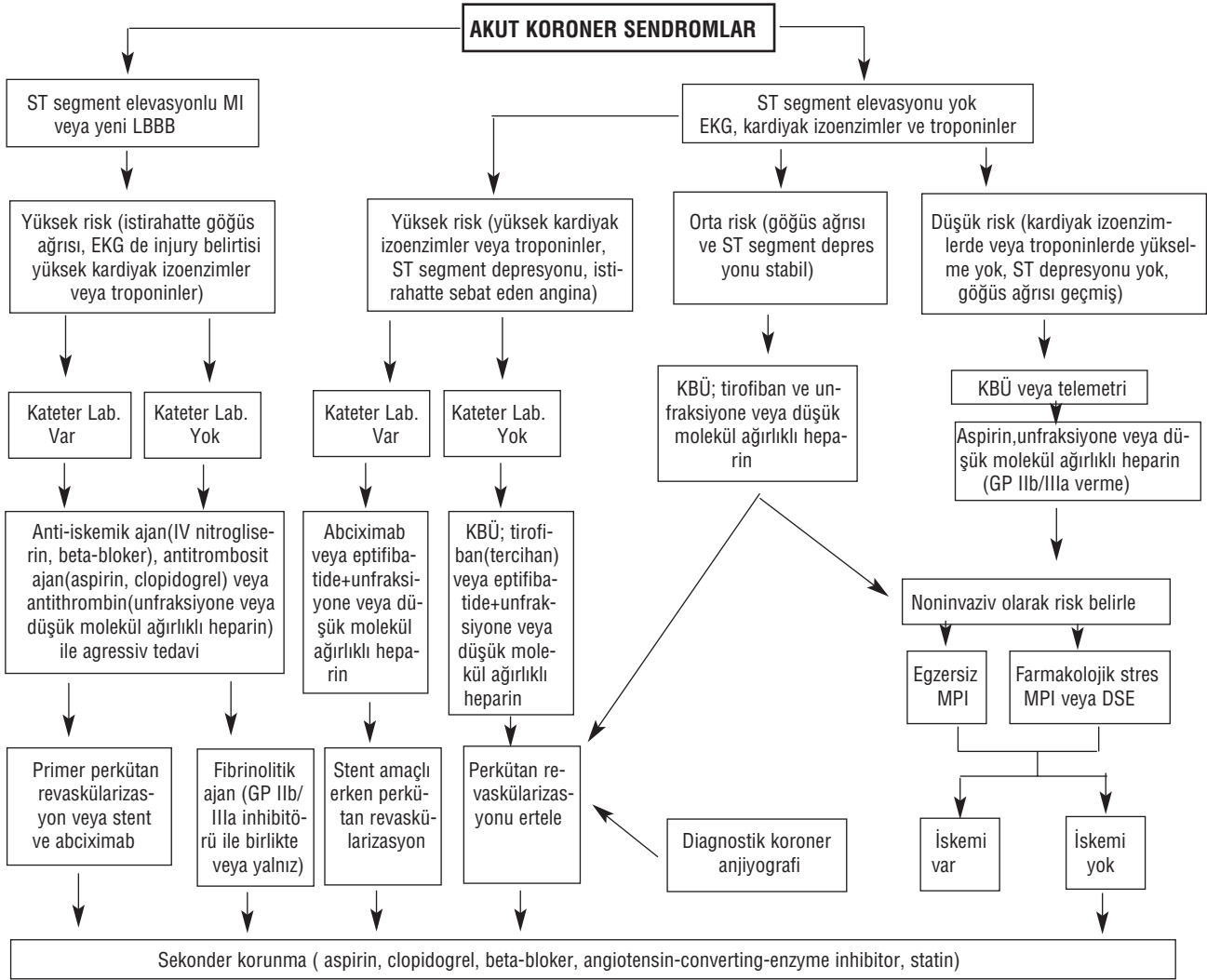
koprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etki gözlenmektedir(15). Bu kombine yaklaşımın potansiyel faydası TACTICS-TIMI 18 çalışmasında gözlenmektedir. Bu çalışmada 30 günlük ölüm ve nonfatal miyokard infarktüsü oranları çok düşüktür (%4.7). Bu oran akut koroner sendromlarla ilgili çalışmalar içerisinde bildirilmiş en düşük orandır.

TACTICS-TIMI 18 ve FRISC II çalışmaları, farmakolojik ve girişimsel tedavi kombinasyonunu desteklemektedir. Ancak, bu çalışmalar TIMI IIIB ve VANQWISH çalışmalarında ileri sürülen, erken perkütan revaskülarizasyondan en fazla ve en az fayda gören subgrupların tanımlanmasında kullanılan risk belirlenmesinin değerini de vurgulamaktadırlar. Örneğin; hem FRISC II hem de TACTICS-TIMI 18 çalışmasında erken invaziv stratejinin faydasının troponin T seviyesi artmış, orta ve yüksek riskli hastalarda en fazla gözlendiği; düşük riskli ve troponin T seviyesi yüksek olmayanlarda her iki stratejinin neticelerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde erken invaziv stratejinin faydası büyük ölçüde EKG de ST depresyonu olan hastalarda gözlenmiştir. Acil serviste klinik değerlendirme, troponin seviyesinin ölçülmesi ve rutin EKG kaydının alınması yüksek riskli hastaların, dolayısıyla erken invaziv yaklaşımdan en fazla fayda görecektir hastaların belirlenmesini kolaylıkla sağlar. Bu yüzden akut koroner

sendromlu tüm hastalara özellikle kardiyak izoenzimler-troponinlerde yükselme olmayanlar ve ST depresyonu olmayanlara erken invaziv girişim uygulanmasının tavsiye edilmesi muhtemelen gereksizdir. Hastaların kısa süreli ölüm ve nonfatal miyokard infarktüsü riski belirlenmelidir (Tablo 1)(16). Gelişen tedavi yaklaşımları ile klinisyenlerin farmakoterapide ve perkütan revaskülarizasyon işlemlerindeki en son ilerlemeleri klinik pratiğe aktarmaları nasıl olacaktır? Akut koroner sendromdaki en son kabul gören tedavi yaklaşımı Figür 1 de gösterilen algoritmdaki gibidir(17).

#### KAYNAKLAR

- 1- Califf RM. Introduction: Evidence to practice in acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2000; 86(12B): 1M-3M
- 2- Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 PİLOT) Trial. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1489-96
- 3- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 1895-903
- 4- Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. A prospective, randomized



**Figür 1.** Akut Koroner Sendromların tedavisinde önerilen algoritım.

LBBB: sol dal bloğu, EKG: elektrokardiyogram, IV: intravenöz, KBÜ: koroner bakım ünitesi, GP: Glikoprotein, MPI: miyokard perfüzyon sintigrafisi, DSE: dobutamin stress ekokardiografi

trial comparing primary balloon angioplasty with or without abciximab to primary stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction: primary endpoint analysis from the CADILLAC trial. *Circulation* 2000; 102:II-664.abstract.

- 5- 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. *Circulation* 1994; 89:1545-56
- 6- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338: 1785-92. (Erratum, *N Engl J Med* 1998; 339:1091)
- 7- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. 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; 344:1879-87
- 8- Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease:FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354 :708-15
- 9- The EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-61
- 10- The IMPACT-II investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997;349:1422-8

- 11- The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436-43
- 12- The PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction . *N Engl J Med* 1998; 338:1488-97.(Erratum, *N Engl J Med* 1998; 339:415)
- 13- The 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
- 14- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-95
- 15- Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319-27
- 16- ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and nonST segment elevation myocardial infarction. *JACC* 2000; 36:970-1062
- 17- Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes-an evolving strategy. *N Engl J Med* 2001; 344:1939-1942