



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**

PERSİSTAN
ST-SEGMENT
YÜKSELMESİZ AKUT
KORONER SENDROMLU
HASTALARIN TEDAVİSİ

ESC Çalışma Grubu Raporu

PERSİSTAN ST-SEGMENT YÜKSELMEŞİZ AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARIN TEDAVİSİ

Akut Koroner Sendromların Tedavisi konusunda oluşturulmuş Avrupa Kardiyoloji Derneği Çalışma Grubu*

Michel E. Bertrand, Chair, Maarten L. Simoons, Keith A. A. Fox, Lars C. Wallentin, Christian W. Hamm, Eugene McFadden, Pim J. De Feyter, Giuseppe Specchia, Witold Ruzyllo

Dokümanın Türkçe çevirisini gözden geçirenler:

Atiye Çengel, Hakan Kültürsay, Eralp Tutar

Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuz Kurulu

Dr. Oktay Sancaktar, Başkan

Dr. Hakan Kültürsay

Dr. Nevres Koylan

Dr. Haldun Müderrisoğlu

Dr. Engin Bozkurt

Dr. Bülent Mutlu

Dr. Ahmet Temizhan

Anahtar Kelimeler

Akut koroner sendromlar, kararsız anjina, Q dalgasız miyokard infarktüsü, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti, koroner bypass cerrahisi.

© European Society of Cardiology; 2002

European Society of Cardiology

2035, Route des Colles, Les Templiers - BP 179,

06903 Sophia Antipolis Cedex - France

Tel: +33 4 92 94 7600, Faks: +33 4 92 94 7601

E-mail: guidelines@escardio.org Web site: www.escardio.org

Giriş:

İskemik kalp hastalığı klinik olarak kararlı anjina pektoris, sessiz iskemi, kararsız anjina, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve ani ölüm şeklinde ortaya çıkabilir. Yıllarca kararsız anjinanın kronik kararlı anjina ile akut miyokard infarktüsü arasında bir ara 'sendrom' olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda bu tablonun patofizyolojisi anlaşılmıştır ve tedavi konusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

Günümüzde kararsız anjina ve gelişen miyokard infarktüsü olarak tanımlanabilecek 'akut koroner sendrom'un ortak anatomik substratları paylaştığı belirlenmiştir: patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemler, kararsız anjina ve miyokard infarktüsünün değişik derecelerde süperempoze tromboz ve distal embolizasyonun eşlik ettiği aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu gibi ortak mekanizmalar sonucu gelişen farklı birer klinik tablo olduğunu ortaya koymuştur (1-3).

Klinisyenin zamanında karar verebilmesine, risk analizine ve hedeflenen belli bir girişime dayanan en iyi tedavi yöntemini seçmesine olanak tanıyacak klinik kriterler geliştirilmiştir. Pratikte, iki grup hasta bulunmaktadır: (1) Göğüste rahatsızlık hissi ve persistan ST yükselmesi (veya yeni başlamış LBBB) bulunan akut koroner sendromu olduğu varsayılan hastalar. Persistan ST yükselmesi genelde akut total koroner oklüzyonu yansıtmaktadır. Tedavide fibrinolitik tedavi (kontrendike değilse) veya primer anjiyoplasti (teknik olanaklar mevcutsa) ile hızlı, tam ve sürekli bir şekilde rekanalizasyonun sağlanması amaçlanır. (2) Akut iskemik kalp hastalığını düşündüren EKG değişiklikleri ile birlikte göğüs ağrısı ile başvuran hastalar. Bu hastalarda persistan ST yükselmesi yoktur, ancak persistan veya geçici ST depresyonu veya T negatifliği, düz T, T dalgalarının psödonormalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri görülebilir; başvuru sırasında normal EKG de bulunabilir. İskemik EKG değişiklikleri bulunan ancak asemptomatik olan (sessiz iskemi) hastalar bu kategoriye dahil edilebilir. Bu olgularda izlenecek strateji iskemi ve semptomları azaltmak, hastayı seri EKG'lerle gözlemde tutmak, miyokardial nekroz belirteçlerini tekrar ölçmek (tercihan troponin veya CK-MB) ve tanı desteklediği takdirde uygun tedaviye başlamaktır.

Bu kurallar ancak persistan ST yükselmesi bulunmayan ve akut koroner sendromu bulunduğundan şüphe edilen hastalarda geçerlidir. Persistan ST yükselmesi bulunan hastalarda yaklaşım akut miyokard infarktüsüne yaklaşım konusunda ESC Rehberinde bildirilmiştir(4). Miyokard infarktüsü tanımı gözden geçirilmiş ve Avrupa Kardiyoloji Derneği ve American College of Cardiology tarafından hazırlanan ortak bir rapor ile güncellenmiştir(5). Burada yer verilen rapor 2000 yılında yayımlanmış olan raporun güncellenmiş bir versiyonudur (Eur Heart J 2000; 1406-32.). Gözden geçirme süreci Ekim 2001 'de başlamış ve Haziran 2002 sonunda tamamlanıp komite üyeleri tarafından pratik bir rehber oluşturmak üzere gözden geçirilmiştir.

İki noktaya değinilmelidir:

Birincisi, bu kılavuz birçok klinik çalışmada elde edilen kanıtlara dayanmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmalar pratikte karşılaşılan gerçek popülasyonu yansıtmayabilecek farklı klinik özelliklere sahip seçilmiş popülasyonlarla sınırlıdır. Ayrıca, bu hızlı gelişmelere açık bir alandır; ilk kılavuz elde olan en yeni verileri içeriyordu ve 2000 yılının sonları ve 2001 yılı boyunca ek veriler ışığında gözden geçirildi; diğer kılavuzlar (ACC/AHA, BCS) da ayrıntılı şekilde göz önünde bulunduruldu⁽⁶⁻⁸⁾. Antitrombotik Tedavi konulu 5. Kuzey Amerika Uzlaş Raporu hakkında Avrupa'nın görüşleri, Haziran 2000 yılında ESC Çalışma Grubu tarafından vurgulanmıştır⁽⁹⁾.

Belli bir tedavi konusunda ulaşılan kanıtların gücü, elde bulunan verilere bağlıdır. Bu yüzden, bu raporda kanıtlar 3 düzeyde incelenecektir:

Kanıt düzeyi A: Çok sayıda randomize klinik çalışmalar veya metaanalizlerden elde edilen veriler.

Kanıt düzeyi B: Tek bir randomize çalışma veya nonrandomize çalışmalardan elde edilen veriler.

Kanıt düzeyi C: Uzman görüşleri uzlaş raporu.

Öneriler şu sınıflama çerçevesinde sunulmuştur:

Sınıf I: Belli bir tedavinin yararlı ve etkili olduğunu gösteren kanıtların bulunduğu durumlar.

Sınıf II: Belli bir tedavinin etkinliği/ yararı konusunda çelişkili ve/veya farklı verilerin bulunduğu durumlar.

Sınıf III: Kontrendikasyonlar.

Bu kılavuzda, kanıtların düzeyi ve önerilerin gücü Tablo 1'de özetlenmiştir. Medikal kılavuzun legal yönleri daha önce tartışılmıştır⁽¹⁰⁾.

Tablo 1

	FRIC	ESSENCE	TIMI-11B	FRAXIS
Çalışma periyodu	Mart 1993-Nisan 1995	Ekim 1994-Mayıs 1996	Ağustos 1996-Mart 1998	Mayıs 1995-Temuz 1997
Hasta sayısı	1499	3171	3910	3468
Son göğüs ağrısı atağı	<72 saat	<24 saat	<24 saat	<48 saat
İskemi kanıtları (belirtileri?)	> 1mm	> 1mm	evet	Evet ama belirlenmemiş
ST çökmesi	1 mm	Evet		Evet ama belirlenmemiş
T dalgası negatifleşmesi				
CK-MB artışı				
Troponin artışı				
Çalışma ilacı	Dellaparin	Enoxaparin	Enoxaparin	Nardroparin
Bolus	120 IU/kg-1 SQ tid gün 1-6	1mg.kg-1 tid	30 mg i.v.	86aXaIU. kg-1
İnfüzyon	7500 IU gün 6-45	48 saat-8 gün	100 mg.kg-1 tid	86aXaIU. kg-1 tid
Süre	75-165 mg.gün-1	100-325 mg.gün-1	8 gün	G&:6 gün Gr 2: 14 gün
ASA			100-325 mg.gün-1	100-325 mg.gün-1
Kontrol grubu				
UFH bolus	5000 IU	5000 IU	70 IU. kg-1	5000 IU
İnfüzyon	1000 IU.saat-1	1000 IU	15 IU.kg-1 .saat-1	1250 IU.saat-1
Aspirin	75-165 mg.gün-1	100-325 mg.gün-1	100-325 mg.gün-1	100-325 mg.gün-1
Ek tedavi seçeneği				
PKG (perikutan koroner girişim)	Çalışma dışı			
CABG	Çalışma dışı			
Etkinlik				
Primer son nokta	Ölüm, MI ve tekrarlayan anjina	Ölüm, MI ve tekrarlayan anjina	Ölüm, MI ve acil girişim gerekliliği	Ölüm, MI ve dirençli anjina
Tarih	6 ve 45.gün	14 gün	8-43 gün	14 gün
Tanım MI (CK veya CK-MB)	CK>2 ULIN veya CK-MB > 1 ULIN			
PKG ise MI (CK veya CK-MB)	CK > 2ULIN	CK > 2ULIN	CK-MB > 1 ULIN	CK-MB > 2 ULIN
CABG ise MI (CK veya CK-MB)	CK > 3ULIN	CK > 3ULIN	CK-MB > 3 ULIN	
	CK > 5ULIN	CK > 5ULIN	CK-MB > 5 ULIN	

Akut koroner sendromlar önemli bir sağlık sorunudur ve Avrupa'da yıllık hospitalizasyonların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Avrupa'da Eylül 2000 ve Mayıs 2001 tarihleri arasında 103 üçüncü basamak ve halk merkezinde gerçekleştirilen Avrupa Kalp Taramasında ST yükselmesiz akut koroner sendromlara bağlı 6 aylık mortalite oranı %12 olarak bulunmuştur⁽¹¹⁾. Bu oran GRACE kayıtlarına benzerlik göstermektedir⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Yine de, son klinik çalışmaların sonuçları dikkatli bir risk belirleme stratejisi ile birlikte yeni terapötik ilaçların kullanımı ve seçilmiş hastalarda revaskülarizasyonun sağlanması esasına dayalı bir klinik stratejinin hem akut hem de uzun vadeli sonuçları olumlu etkileyeceğini göstermektedir.

Patofizyoloji

Son birkaç onyılıda akut koroner sendromların ne kadar karmaşık olduğu fark edilmiş ve bu tablolar büyük oranda açıklığa kavuşturulmuştur. Kısacası, akut koroner sendromlar miyokardiyal oksijen sunumunda akut veya subakut primer bir azalmaya bağlı olarak gelişir. Bu azalma inflamasyon, tromboz, vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyonun eşlik ettiği aterosklerotik bir plağın kopması ile tetiklenir.

Plak rüptürü ve erozyon

Ateroskleroz devamlı, lineer bir süreç değildir; stabilite (kararlı) ve instabilite (kararsız) fazlarının dönüşümlü olarak gözlemlendiği bir hastalıktır. Semptomlarda ani ve beklenmeyen değişiklikler, plağın yırtılması ile ilişkili olabilir. Rüptüre olmaya eğilimli plaklar büyük bir lipid çekirdek, düşük düz kas hücre yoğunluğu, büyük makrofaj yoğunluğu, ince fibröz kapsül-dezorganize kollajen ve yüksek doku faktörü konsantrasyonu içerir⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Lipid çekirdek plağın kollajen matriksinde hücrenel bir kitle oluşturur. Köpük hücrenin ölümünü takiben, lipid çekirdek yalnız pasif birikimle değil, aynı zamanda kollajenin metalloproteinazlar tarafından aktif olarak eritilmesi sonucu oluşabilir. Plakların rüptüre olmaya eğilimli olan lipid çekirdeğinde çoğunluğu poliansature yağ asidinden oluşan yüksek miktarda kolesterol esterleri bulunur. Parçalanmış plakların kenarında merkezinine kıyasla daha az oranda poliansature yağ asidi bulunmaktadır. Farklı yağ asitlerinin rölatif oranları lokal trombosit ve trombosit oluşumunu etkileyebilir. Plaklar aşağıdakilerin çeşitli kombinasyonları sonucu parçalanabilir: *Aktif rüptür makrofajlar* tarafından salınan fibröz kapsülü güçsüzleştirebilecek proteolitik enzimlerle bağlantılı olabilir. Pasif plak parçalanması fibröz kapsülün en güçsüz noktasında oluşan fiziksel kuvvetle bağlantılı olabilir. Bu nokta genelde fibröz kapsülün plağın 'normal' komşu duvarla birleşim yerindeki en ince kısmına denk gelir. Plağın zayıflığı lipid çekirdeğin yeri, boyutu ve kompozisyonuna, plağın luminal yüzeyindeki akımın gücüne olduğu kadar çevresel duvar stresine de bağlıdır⁽¹⁶⁾. Plağın rüptürünün yanında *plak erozyonu* da akut koroner sendromlarda altta yatan mekanizmalardan biri olarak tanımlanmıştır.

Plak erozyonu kadınlarda, diyabetiklerde ve hipertansif hastalarda daha sık görülür; ileri Sınıf stenozlarda ve sağ koroner arter stenozlarında daha sık gözleendiği yönünde bazı veriler de mevcuttur⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Yeni bir çalışmada plak erozyonunun prevalansı ani koroner ölümlerde %40, akut miyokard infarktüslerinde %25 olarak bildirilmiştir ve kadınlarda erkeklere kıyasla prevalans daha yüksek bulunmuştur. Plak rüptürü için bu oran kadınlarda %37, erkeklerde ise %18 saptanmıştır^(21,22). Erozyon geliştiğinde trombus plağın yüzeyine yapışırken plak rüptüre olduğunda trombus plağın derinliklerine, lipid çekirdeğe doğru ilerler; bu son olay pozitif remodelling ile düzeltilmezse plağın büyümesi ve hızla ilerlemesine katkıda bulunabilir.

İnflamasyon

Fibröz kapsül genelde yüksek oranda tip I kollajen içerir ve büyük streslere parçalanmadan karşı koyabilir. Öte yandan, büyüme faktörleri tarafından düzenlenen kollajen sentezi ile aktive makrofajlardan salınan metalloproteinazlar tarafından gerçekleştirilen kollajen yıkımı, aralarında sürekli bir dengenin bulunduğu dinamik bir süreçtir. Ayrıca, düz kas hücrelerinin apoptozisi kapsül dokusunu güçsüzeleştirir⁽²³⁾ ve plak rüptürüne yol açabilir. Patolojik çalışmalarda makrofaj infiltrasyonu gösterilmiştir; makrofajların oranı rüptüre plaklarda stabil plaklara kıyasla 6-9 kat daha fazladır⁽²⁴⁾. Makrofajların varlığı aynı zamanda plak rüptürü bölgesinde aktive T lenfositlerin varlığı ile de kendini gösteren inflamatuvar bir süreçtir. Bu T lenfositleri makrofajları aktive eden çeşitli sitokinler salabilir ve düz kas hücre proliferasyonunu artırır⁽²³⁾. Bu hücrelerin ekstrasellüler matriksi sindiren metalloproteinazlar ürettiği öne sürülmüştür. In vitro ortamda, makrofajlar insan fibröz kapsüllerinden elde edilen kollajenin yıkımını indükler ve metalloproteinaz inhibitörleri bu olayı bloke ederler⁽²³⁾. Ayrıca plak kenarlarında mast hücreleri de bulunur⁽²⁵⁾.

Directional aterektomi ile elde edilen kararsız plakların patolojik incelemesinde %40 oranında neointimal hiperplazi gözlenmiştir^(26,27); bol ekstrasellüler matriks içeren gevşek fibröz doku ile karakterize olan bu neointimal hiperplazi hücre, trombus veya düz kas hücresinden kaynaklanan inflamatuvar büyüme faktörleri aracılığıyla uyarılmaktadır.

Tromboz

Tromboz plak rüptürü veya erozyonu bölgesinde gelişir. Darlığın şiddetini hızla değiştirebilir ve subtotal veya total damar tıkanıklığına yol açabilir. Plak rüptürüne maruz kalan lipidden zengin çekirdek büyük oranda trombojeniktir ve plağın diğer komponentlerine kıyasla daha yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir. Ayrıca, doku faktörü aktivitesi ile makrofajların varlığı arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır⁽²⁸⁾. Sistemik monosit prokoagulan aktivitesi kararsız anjında dramatik şekilde artmıştır. Sistemik hiperkoagulabilitede etkili faktörler de rol alıyor olabilir, hiperkolesterolemi, fibrinojen, bozulmuş fibrinoliz ve enfeksiyon trombus oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Akut koroner sendromlarda gelişen trombus başlıca trombositten zengindir. Spontan tromboliz trombotik damarlarda geçici oklüzyon/suboklüzyon ataklarını ve buna eşlik eden geçici semptomları veya EKG değişikliklerini açıklayabilir. Plak rüptürü bölgesindeki tromboz küçük parçalara ayrılabilir, bu parçalar aşağıya doğru göç ederek arteriol ve kapillerleri tıkayabilir. Bu trombosit embolileri epikardiyal koroner arterin oklüzyonu olmaksızın küçük nekroz alanlarına (minimal miyokardiyal hasar, küçük infarktlar) yol açar.

Vazokonstriksiyon

Trombositten zengin trombus serotonin ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktör maddeler salabilir⁽²⁹⁾. Bu maddeler plak rüptürü veya mikrosirkülasyon bölgesinde vazokonstriksiyona yol açar. Bu vazokonstriktör etki, koroner bir segmentte öncesinde miyokardiyal oksijen ihtiyacında herhangi bir artma olmaksızın geçici ve ani bir konstriksiyonla karakterize olan Prinzmetal anjinada başlıca faktördür. Bu akut transmural iskemi atakları, bir veya daha fazla büyük epikardiyal damarı ciddi şekilde konstrikte eden veya tıkayan lokalize koroner vazospazmla uyandırılır.

Miyokard

Persistan ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarında yapılan patolojik çalışmalarda söz konusu damarın beslediği miyokarda çeşitli bulgular saptanmıştır. Miyokard normal olabilir veya değişen oranlarda nekroz bulunabilir (miyokard infarktüsü). Bazı hastalarda ilgili arterin beslediği miyokard dokusunda fokal nekroz alanları saptanmıştır, bunların tekrarlayan trombus embolizasyonu ataklarına bağlı geliştiği öne sürülmüştür⁽³⁰⁻³²⁾. Kardiyak troponin T veya troponin I daha duyarlı ve spesifik miyokardiyal nekroz göstergeleridir ve akut koroner sendrom düşünülen hastalarda seçilebilecek göstergelerken, az miktarda nekroz normal veya normalin üst sınırlarında saptanan CK veya CK-MB değerleri ile saptanamamaktadır. CK-MB artışı olmaksızın kardiyak troponinlerde artış gözlenmesi 'minimal miyokardiyal hasar' olarak adlandırılmıştır. Bu kavram klinik olarak önemlidir, çünkü klinik sonuç ve tedavi seçiminde pratik öneme sahiptir.

Tanı

Klinik tablolar (görülme biçimleri)

Akut koroner sendromların çeşitli semptomları içeren klinik tablolarla ortaya çıkar. Klasik olarak, birkaç klinik tablo ayırt edilmiştir: istirahat sırasında uzamış (>20 dak.) anjinal ağrı, yeni başlamış (de novo) şiddetli (CCS-Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflamasına göre Sınıf III) anjina, veya önceden en az CCS III anjina özelliklerine sahip olan kararlı bir anjinanın son zamanlarda destabilleşmesi (kreşendo anjina). Uzamış ağrı hastaların %80'inde görülürken, de novo veya akselere anjina yalnızca %20 hastada gözlenir⁽³³⁾. Tipik iskemik kardiyak ağrınının klasik özellikleri iyi bilinmektedir ve burada bu konuya daha fazla yer verilmeyecektir.

Öte yandan, akut koroner sendromun atipik klinik tabloları da seyrek değildir. Bunlar sıklıkla genç (25-40 yaş) ve yaşlı (>75 yaş) hastalarda, diyabetik hastalarda ve kadınlarda gözlenir. Kararsız anjinaların atipik klinik belirtileri özellikle istirahat sırasında ağrı, epigastrik ağrı, son zamanlarda beliren sindirim bozukluğu, bıçak saplanır tarzda göğüs ağrısı, bazı plöretik özellikler sergileyen göğüs ağrısı veya artan dispnedir. Çok merkezli Göğüs Ağrısı Çalışmasında acil servise keskin veya bıçak saplanır tarzda göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastaların %22'si, bazı plöretik özellikler taşıyan göğüs ağrısı nedeniyle başvuranların %13'ü ve palpasyonla tekrar oluşturulabilen göğüs ağrısı nedeniyle başvuruların ise %7'si akut miyokardiyal iskemi tanısı almıştır.⁽³⁴⁾ Ayrıca, kararsız anjinaların bir kısmını oluşturan variant anjina ilk başvuruda tanınamayabilir.

Fizik muayene

Göğüs muayenesi, oskültasyon, kalp hızı ve kan basıncı ölçümlerinden oluşan fizik muayene sıklıkla normaldir. Muayenede amaç göğüs ağrısının nonkardiyak nedenlerini, noniskemik kardiyak hastalıkları (perikardit, valvüler hastalık), potansiyel presipitan ekstrakardiyak nedenleri, pnömotoraksi ekarte etmek ve son olarak potansiyel hemodinamik instabilite ve sol ventriküler disfonksiyon belirtilerini araştırmaktır.

Elektrokardiyogram

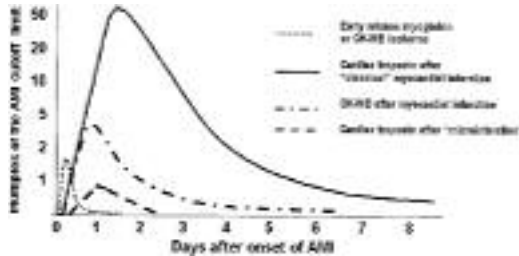
İstirahatte çekilen elektrokardiyogram akut koroner sendromdan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde kilit role sahiptir. Atipik klinik belirtiler sergileyen hastalarda yararlı bir tarama yöntemidir ve perikardit, pulmoner embolizm veya kardiyomyopati gibi alternatif tanılar için kanıt sağlayabilir. İdeal olanı, hasta semptomatik olduğunda çekilen EKG'nin, semptomlar gerilediğinde tekrarlanarak kıyaslanmasıdır. Eğer mümkünse, özellikle sol ventrikül hipertrofisi^(34,35) veya geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü gibi eşlik eden bir kardiyak patolojisi bulunan hastalarda önceki bir elektrokardiyogram ile kıyaslamak değerlidir. Miyokard infarktüsü öyküsü ile uyumlu belirgin Q dalgaları belirgin bir koroner aterosklerozun varlığını düşündürür, ancak her zaman o sırada instabilitenin bulunduğu anlamına gelmez. ST segment sapması ve T dalga değişiklikleri kararsız koroner hastalığın en güvenilir elektrokardiyografik göstergeleridir^(36,37). İki veya daha fazla komşu derivasyonda >1 mm'lik (0.1 mV) ST segment depresyonu, özgüllüğü daha düşük olmakla birlikte dominant R dalgalarının gözlemlendiği derivasyonlarda ters T dalgaları gibi (>1mm) bulgular klinik olarak güçlü şekilde akut koroner sendromu düşündürür. Göğüs ön duvarında T dalgalarının derin simetrik negatifliği sıklıkla sol ön inen koroner arterin proksimalinde belirgin stenoz ile ilgilidir. Nonspesifik ST sapması ve T dalga değişiklikleri (<0.1 mV) daha az özgüldür. Ayrıca, Çok merkezli Göğüs Ağrısı Çalışmasında akut koroner sendromun ekarte edildiği hastalarda bu şekilde nonspesifik değişiklikler sıklıkla gözlenmiştir. İskemik ataklar sırasında seyrek olarak geçici dal bloğu atakları gözlenmektedir.

Tamamen normal bir elektrokardiyogramın akut bir koroner sendrom olasılığını tamamen ortadan kaldırmayacağı bilinmelidir. Birkaç çalışmada, acil servisten taburcu edilen normal elektrokardiyogramlı hastaların %5'inde sonunda ya akut miyokard infarktüsü ya da kararsız anjina geliştiği saptanmıştır(38-40). Öte yandan, belirgin bir göğüs ağrısı sırasında tamamen normal olarak saptanan EKG hastanın şikayetlerine yol açan diğer sebepleri akla getirmelidir. ST segment yükselmesi koroner oklüzyona bağlı transmural iskeminin göstergesidir. Persistan ST segment yükselmesi, gelişen bir miyokard infarktüsünü gösterir. Geçici ST segment yükselmesi akut koroner sendromlarda ve özellikle Prinzmetal anjinada görülebilir.

Rekürren göğüs ağrısı atakları veya sessiz iskemi sırasında ST segment değişikliklerini saptamak veya ekarte etmekte sürekli çok derivasyonlu ST segment monitörizasyonu yararlıdır.

Miyokardiyal hasarın biyokimyasal göstergeleri(belirteçleri)

Kardiyak troponin T veya troponin I miyokardiyal nekrozda tercih edilen belirteçlerdir, çünkü bunlar kreatin kinaz (CK) veya onun izoenzimi olan MB (CK-MB) gibi geleneksel kardiyak enzimlerden daha güvenilir ve spesifiktir. Kardiyak troponin T veya troponin I düzeyinde gözlenen herhangi bir yükselmenin geri dönüşümsüz bir miyokardiyal hücre nekrozu anlamına geldiğine inanılmaktadır. Miyokard iskemisi belirtileri görüldüğünde (göğüs ağrısı, ST segment değişiklikleri), miyokard infarktüsü tanısı ESC ve ACC'nin son ortak raporuna göre konulmalıdır (5,41).



Şekil 1. Çeşitli kardiyak biyokimyasal belirteçler için zaman eğrisi

Troponin kompleksi 3 farklı yapısal proteinden meydana gelir (troponin I, C ve T) ve hem iskelet hem de kalsiyum kasında kontraktıl aparatın ince filamanında yer alır; miyozin ve aktinin kalsiyuma bağımlı etkileşimini düzenler. Her üç troponinin de kardiyak izoformları farklı genlerde kodlanır ve farklı aminoasit dizilimlerini tanıyan monoklonal antikorlar tarafından ayırt edilebilir(41,42). Troponin T ve troponin I'nın kardiyak izoformları yalnız kardiyak miyositlerde sunulurlar. Bu yüzden kardiyak troponin T ve troponin I'nın saptanması miyokardiyal hasar için spesifiktir, bu durum bu parametreleri yeni birer altın standart haline getirmiştir(43). İskelet kası travması gibi yüksek 'yalancı pozitif' CK-MB düzeyleri saptandığı durumlarda, troponinler kardiyak tutulumu açıklığa kavuşturacaktır.

Miyokard infarktüsünde periferik kanda, sitozolik havuzdan salınımına bağlı olarak 3-4. saatlerde bir artış olur, bunu kontraktıl aparatın proteolizi sonucu 2 haftaya kadar uzayabilen bir persistan artış izler.

Sağlıklı bireylerde düşük plazma troponin konsantrasyonu olduğundan oransal bir troponin artışı, CK-MB artışı olmayan akut koroner sendromla başvuran hastaların 1/3'ünde miyokardiyal hasarın saptanmasına olanak tanır. Disekan aort anevrizması veya pulmoner emboli gibi göğüs ağrısı ile giden yaşamsal tehdit oluşturan diğer göğüs ağrısı nedenlerinin de troponin düzeyinde artışa neden olduğu bilinmeli ve bu tablolar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır. Hastaların %10-15'inde troponin düzeyindeki değişiklikler saatler içinde saptanabildiğinden, hastanın hastaneye başvurusu sırasında tek bir troponin testi yeterli olmayacaktır. Miyokard hasarını göstermek veya ekarte etmek için hastanın başvurusundan sonraki 6-12 saat içinde ve herhangi şiddetli göğüs ağrısı atağını takiben kan örnekleri tekrar alınmalı ve ölçümler yapılmalıdır. Hastanın son göğüs ağrısı atağı ilk troponin bakısından önceki 12 saatten uzun bir sürede gelişmişse ve şüphe uyandıran herhangi bir olay yoksa ikinci kan örneği alınmayabilir.

Miyokardit, şiddetli konjestif kalp yetersizliği, pulmoner embolizm veya kardiyotoksik kemoterapötik ajanlar gibi noniskemik miyokard hasarı durumlarında da kardiyak troponinlerde artış gözlenir.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Bunlar, yanlış pozitif sonuç gibi algılanmamalı, bu belirtecin duyarlılığı olarak kabul edilmelidir. İskelet kası miyopatileri veya kronik renal yetersizlikte troponin T düzeylerinde ve heterofil antikorlar veya fibrin bantları ile immün assaylerin etkileşimi ile bağlantılı olarak da troponin I düzeylerinde yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ Günümüzde kullanılan testlerde bu zorluklar aşılmıştır, yine de yalancı pozitif sonuçlar gelişebilir.

Troponin T ve troponin I testleri arasında büyük farklılıklar bulunmamaktadır. Çalışma sonuçları arasındaki farklar başlıca çalışmaya alınma kriterleri, örnekleme şekillerindeki farklılıklar ve farklı cut-off değerleri bulunan testlerin kullanımı gibi faktörlere bağlanmaktadır. Tek bir üretici firmanın troponin T testi bulunmaktadır, ancak birçok firma troponin I testi sağlamaktadır. Konsensus komitesi, miyokard infarktüsünde CK-MB ile kıyaslamadan ziyade sağlıklı kontrol bireylerinde elde edilen değerlerin 99. persentiline dayanarak belirlenen tanısal bir kardiyak troponin cut-off değerinin kullanılmasını önermiştir. Her test için 99. persentilde kabul edilebilir değer (varyasyon katsayısı) \leq %10 olmalıdır. Her laboratuvar kendi düzeni içinde referans değer aralıklarını düzenli olarak değerlendirmelidir. Troponin T için 0.01 ve 0.03 $\mu\text{g}/\text{l}$ arasındaki cut-off değerlerinin akut koroner sendromlarda istenmeyen kardiyak sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir

(51-52). Troponin I için karar verme sınırları, troponin I testi konusunda dikkatle yürütülmüş klinik çalışmalara dayanarak belirlenmelidir ve farklı troponin I çalışmaları arasında genelleme yapılmamalıdır. Troponinlerde hafif veya orta düzeyde bir artış akut koroner sendromlu hastalarda en erken risk anlamına gelmektedir⁽⁵³⁾.

ST yükselmesi olmaksızın akut koroner sendromu bulunan hastalar klinik olarak stabilize olursa tanının doğrulanması ve tedavinin başlanması gecikebilir. Bu ST yükselmesinin bulunduğu miyokard infarktüsündeki kadar önemli olmayabilir. Yine de, hızlı tanı ve tedaviye yönelmek amacıyla biyokimyasal belirteçler için yatak başı testleri avantajlı olabilir. Yatak başı testleri ya direk yatak başında ya da acil servis, göğüs ağrısı değerlendirme merkezleri veya yoğun bakımlar gibi hastaya yakın yerlerde gerçekleştirilebilecek testlerdir. Yatak başı testlerinin geliştirilmesindeki mantık, merkezi bir laboratuvar test sonuçlarını 45-60 dakika içinde çıkaramayacaksa bu testlerin kullanılmasına dayanmaktadır⁽⁵⁴⁾. Bu testlerin sonucunu okumak için uzun bir eğitim veya yetenek gerekli değildir. Bu yüzden, bu testler birçok sağlık personeli tarafından kısa bir eğitimi takiben uygulanabilir. Öte yandan, bu niteliksel testler görsel olarak okunur bu yüzden gözlemciler arası farklılıklar söz konusudur. Görsel değerlendirmenin önemli bir dezavantajı kandaki belirtecin konsantrasyonu konusunda rakamsal bir sonuç değil de genel bir tanımlama yapılabilmesidir. Özellikle marjinal antikor bağlanması olan olgularda testin gerektirdiği sürede, uygun ışıklandırılmada, dikkatli bir şekilde okunması gözlemciden kaynaklanan sapmaları azaltabilir. En soluk boyanma bile pozitif test sonucu olarak okunabilir. Farklı miyokardiyal nekroz belirteçleri için zaman aralıkları Şekil 1’de gösterilmiştir. Miyoglobinin nisbeten erken bir belirteçtir, CK-MB veya troponin düzeyindeki artışlar daha sonra gelişir. Troponin büyük infarktleri olan hastalarda 1-2 hafta yüksek kalır. Bu durum son zamanlarda infarktüs geçirmiş hastalarda rekürren nekrozların (reinfarktüs) saptanmasını zorlaştırır. Bu olgularda reinfarktüsün saptanmasında CK-MB veya myoglobinin ölçümleri tercih edilmektedir.

Öneriler

Akut iskemik kalp hastalığından şüphelenilen hastalarda;

1. İstirahatte EKG çekilmelidir ve ST segmenti çok derivasyonlu ve sürekli olarak izlenmeli (veya monitorize etme olanağı yoksa sık EKG kaydı alınmalıdır).
2. Troponin T veya I başvuru anında ve normalse 6-12 saat sonra tekrar ölçülmelidir.
3. Miyoglobinin ve/veya CK-MB değerleri, semptomları yeni (<6 saat) beliren hastalarda miyokard infarktüsünün erken bir göstergesi olarak ve rekürren iskemisi olan hastalarda daha ileri bir infarktüs saptamak üzere yeni infarktüs (<2 hafta) sonra ölçülebilir.

Kanıt düzeyi: A

Risk değerlendirilmesi

Akut koroner sendrom (AKS) tanısı konulmuş hastalarda, belli bir hastada izlenmesi gereken yaklaşım stratejisi miyokard infarktüsü veya ölüme ilerleme açısından öngörülen riske bağlıdır.

Akut koroner sendromlar altta yatan koroner aterosklerozun hem yaygınlığı hem de şiddeti bakımından çeşitlilikler gösteren farklı klinik tablolar sergileyen ve değişik derecelerde akut 'trombotik' risk (örneğin infarktüse ilerleme riski) altında olan heterojen bir hasta grubunu içermektedir⁽⁵⁵⁾. Belli bir hasta için uygun tedaviyi seçebilmek için sonraki olayların gelişimi açısından risk faktörleri tekrar tekrar değerlendirilmelidir.

Bu değerlendirme erken bir zamanda, ilk tanı veya hastaneye başvuru sırasında elde bulunan klinik veriler ve kolay uygulanabilecek laboratuvar yöntemleri kullanılarak yapılmalıdır. Bu primer değerlendirme, daha sonra devam eden semptomlar, iskemik EKG bulguları, laboratuvar testlerinin sonuçları ve sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirme sonuçları ışığında modifiye edilmelidir. Yaş ve koroner arter hastalığı öyküsü dışında klinik muayene, EKG ve biyolojik ölçümler risk belirlemede anahtar parametrelerdir.

Risk faktörleri

Yaş ve erkek cinsiyet daha şiddetli KAH ve sonuçta bu hastalık için daha olumsuz klinik seyir riski ile ilişkilidir. Şiddetli veya uzun süreli anjina, veya önceden miyokard infarktüsü geçirmiş olma gibi KAH bulgularının gözlenmiş olması da sonraki olayların gelişimi açısından risk faktörüdür. Sol ventrikül disfonksiyonu veya konjestif kalp yetersizliği öyküsü de diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi bir başka risk faktörüdür. Ayrıca, KAH açısından iyi bilinen risk faktörlerinin çoğu aynı zamanda kararsız KAH'nda daha kötü prognoz açısından da risk göstergeleridir.

Klinik Tablolar

Klinik tablo ve son iskemi atağından beri geçen zaman, istirahatte anjina varlığı ve medikal tedaviye yanıt prognoz bakımından önemli bilgiler sağlamaktadır (56-58). Bu klinik belirtilere dayanarak Braunwald tarafından önerilen sınıflama klinik sonuçlarla bağlantılıdır ve populasyon özelliklerini tanımlamak üzere bilimsel raporlarda kullanılmıştır^(57,59,60). Öte yandan, optimal tedaviyi seçmek üzere diğer risk faktörlerinin de dikkate alınması gereklidir^(56,58).

Elektrokardiyogram

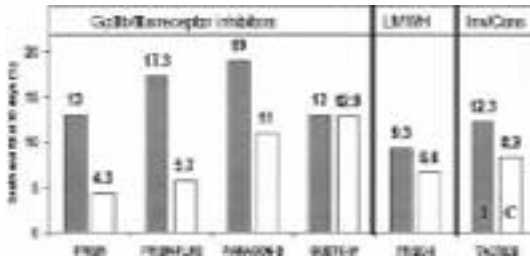
EKG yalnız tanı için değil aynı zamanda prognoz değerlendirmesinde de önemlidir. ST depresyonlu hastalar izole T dalga negatifliği bulunanlara kıyasla sonradan kardiyak olay gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır. İzole T negatifliği olanlar da başvuru sırasında normal EKG'si bulunanlara kıyasla daha yüksek risk altındadır^(61,62). Bazı çalışmalar, izole T negatifliğinin prognostik değeri konusunda şüphe uyandırmıştır⁽⁶³⁾. İstirahatte standart EKG koroner tromboz ve miyokard iskemisinin dinamik sürecini yeterince yansıtmamaktadır. Kararsız KAH'da tüm iskemik atakların 2/3'ü sessizdir ve konvansiyonel EKG ile saptanamaz. ST segmentinin holterle monitorizasyonu yararlı olabilir, ancak günümüzde sınırlı analiz tekniği nedeniyle kayıttan birkaç saat veya gün sonra sonuç verir.

On-line sürekli bilgisayar aracılı 12-lead EKG monitorizasyonu seçilebilecek bir başka yöntemdir. Sürekli ST monitorizasyonu kararsız KAH'ı olan hastaların %15-30'unun geçici ST segmenti değişiklikleri, özellikle ST depresyonu sergilediğini ortaya koymuştur.

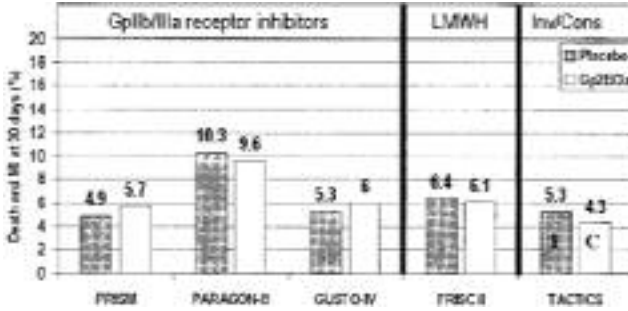
Bu hastalar, sonraki kardiyak olayların gelişimi açısından artmış risk altındadır. ST monitorizasyonu istirahatteki EKG ve diğer klinik parametrelere bağımsız prognostik bir veri sağlamaktadır (64-69). 30 günde ölüm/MI oranı, >0-2 iskemik atak /gün geçirenlerde %9.5, >2-5 veya >5 atak geçiren hastalarda ise sırasıyla %12.7 ve %19.7 bulunmuştur(70).

Miyokardiyal hasar göstergeleri

Artmış troponin düzeyleri bulunan kararsız hastalar troponin artışı olmayanlara kıyasla daha kötü kısa ve uzun vadeli klinik sonuçlar sergilemektedir(71-73). Bu miyokard hasarı belirteçleri (re)infarktüs ve kardiyak ölüm riski ile ilişkilidir(74-84). Kardiyak troponinde saptanabilir düzeyde herhangi bir artış ölüm ve reanfarktüs açısından artmış risk ile ilişkilidir. Ölüm riski aynı zamanda troponin artışının derecesi ile de koreledir(80,85), ancak Lindahl ve arkadaşları troponindeki artışın uzun vadede mortalite ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu bakımından yüksek ve reinfarktüs bakımından ise daha az yüksek riskle ilişkili olduğunu göstermiştir(86). Artmış troponin düzeyi ile ilişkili risk artışı istirahatteki veya sürekli monitorizasyon sırasındaki EKG değişiklikleri veya inflamatuvar aktivite belirteçleri gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır ve bunlara katkıda bulunmaktadır(87,88). Troponin yatak başı testleri akut koroner sendromlu hastalarda kısa vadedeki risk faktörlerini tanımlamada yararlıdır. Ayrıca, artmış troponin düzeyleri (cTnT veya cTnI) olan hastaların tanımlanması da kararsız KAH'ı olan hastalarda tedavi yönteminin seçilmesinde yararlıdır. Son çalışmalarda, artmış troponinli hastaların düşük molekül ağırlıklı heparin, GPIIb/IIIa blokerleri veya invaziv yaklaşımdan yarar gördüğü, ancak troponin artışı olmayanlarda bu durumun söz konusu olmadığı gösterilmiştir(81,89-92) (Şekil 2-3).



Şekil 2. Güncel çalışmalarda artmış troponin düzeyleri olan hastalarda ölüm veya MI



Şekil 3. Güncel çalışmalarda troponin düzeyi negatif olan hastalarda ölüm veya Mİ

Inflamatuvar aktivite belirteçleri

Artmış fibrinojen düzeyleri ve yüksek duyarlılıklı CRP'nin AKS'da risk belirteci olduğu bildirilmiştir, ancak bu konudaki veriler çelişkilidir^(86,93-95). Örneğin, FRISC çalışmasında artmış fibrinojen düzeyi hem kısa hem de uzun vadedeki ölüm ve/veya geçirilebilecek bir Mİ riski ile ilişkili bulunmuştur. Fibrinojenin prognostik önemi EKG bulgularından ve troponin düzeylerinden bağımsızdır⁽⁹³⁾. Öte yandan, TIMI III çalışmasında artmış fibrinojen konsantrasyonları hastanede geçirilen iskemik ataklarla daha sıkı bağlantılı bulunurken, 42 günlük izlem süresince ölüm veya Mİ gelişimi ile bir ilişki gözlenmemiştir.⁽⁹⁴⁾ Artmış CRP konsantrasyonlarının prognostik değeri miyokardiyal hasar bulguları olan hastalarda daha belirgindir.^(60, 93) Bazı çalışmalarda, artmış CRP konsantrasyonları uzun vadedeki izlemlerde hem sonradan miyokard infarktüsü geçirme hem de mortalite ile ilişkili olan fibrinojen düzeyinin aksine özellikle artmış ölüm riski ile bağlantılıdır.^(90,92,93,96)

Troponin T ve C reaktif protein düzeyleri ile uzun vadede kardiyak ölüm riski arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bunlar bağımsız risk faktörleridir, ancak gerek birbirleriyle gerek diğer klinik göstergelerle aditif etki gösterirler. BNP (B tip natriüretik peptid) ve interlökin-6 (IL-6)'nın artmış düzeyleri başvuru sırasında hem kısa hem de uzun vadeli mortaliteyi güçlü olarak etkiler.⁽⁹⁷⁾ Ayrıca artmış IL-6 düzeyi hem invaziv stratejiden hem de uzun süreli antitrombotik tedaviden en çok fayda görecekt hastaları saptıyor gibi görünmektedir⁽⁹⁸⁾. Akut koroner sendromlarda solübl interselüler adezyon molekülleri (sICAM-1) ve IL-6 düzeyinde erken bir artış olduğu gösterilmiştir; bu belirteçlerin daha ayrıntılı çalışılması akut koroner sendromların patogenezi için ek bilgiler sunabilir.⁽⁹⁹⁾

Tromboz belirteçleri

Tüm çalışmalarda olmasa da, bir kısmında trombin üretiliminin artması ile kararsız anjinaların istenmeyen sonuçları arasında ilişki bulunmuştur^(100,101). Protein C, protein S, APC direnci ve antitrombin eksiklikleri antikoagulan sistemlerde venöz tromboembolizm gelişimi ile ilişkilidir. Ancak henüz bunlardan hiçbiri ile akut koroner sendrom riskinde artma arasında bağlantı kurulamamıştır.

Toplum bazlı populasyon çalışmalarında ve kararsız anjında ileride koroner olayların gelişimi açısından artmış risk ile azalmış fibrinolitik kapasite arasında ilişki olduğu düşünülmüştür⁽¹⁰⁵⁾.

PAI-1 konsantrasyonunda artışın MI sonrasında sağ kalanlarda yeni koroner olayların gelişmesi bakımından artmış riskle bağlantılı olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁶⁾. Artmış D-dimer konsantrasyonları akut MI da olduğu kadar kararsız anjında da bildirilmiştir⁽¹⁰⁷⁾. Öte yandan, kararsız KAH'da fibrinolitik aktivite ve onun akut faz proteinleri ile ilişkisi konusunda büyük ölçütlü çok az sayıda çalışma mevcuttur. Günümüzde, hemostatik belirteçlerin kararsız KAH'ı olan hastalarda risk belirlenmesinde veya tedavi seçiminde kullanılması önerilmemektedir.

Ekokardiyografi

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu iskemik kalp hastalığı olan hastalarda ekokardiyografiyle kolaylıkla ve doğru şekilde ölçülebilen önemli bir prognostik değişkendir. İskemi sırasında sol ventrikül duvarı segmentlerinde geçici lokalize hipokinezi veya diskinezi görülebilir, iskemi gerilerken normal duvar hareketi gözlemlenebilir. Saptandığında, altta yatan sol ventrikül disfonksiyonu veya aort stenozu veya hipertrofik kardiyomyopati gibi altta yatan diğer hastalıklar hem prognostik değerlendirmede hem de yaklaşımda önemlidir.

Taburcu olmadan önce stres testi

Stabilizasyondan sonra ve taburculuktan önce, daha önce bu açıdan tanı almamış hastalarda koroner arter hastalığı tanısını doğrulamak ve orta ve uzun dönemde koroner olay riskini öngörmek amacıyla stres testi uygulanması yararlıdır.

Egzersiz testinin negatif prediktif değeri yüksektir.⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾ Kardiyak performansı yansıtan parametreler en az iskemiye gösterenler kadar prognostik bilgi sağlar, bu parametrelerin kombinasyonu ise en iyi prognostik bilgiyi sağlar.^(108,110,111) Hastaların önemli bir bölümü egzersiz testini yapamaz ve bu da kendi başına olumsuz bir prognozla ilişkilidir. İskeminin belirlenmesi için perfüzyon sintigrafisi ya da stres ekokardiyografisi gibi bir görüntüleme tekniğinin eklenmesi özellikle kadınlarda prognoz için sensitivite (duyarlılık) ve spesifisiteyi (özgüllük) artırır. Yine de henüz kararsız bir KAH atağını takiben stres ekokardiyografisi konusunda büyük, uzun vadeli prognostik çalışma bulunmamaktadır.⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾

Koroner anjiyografi

Bu inceleme koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyeti konusunda kesin bilgi sağlar. Çok damar hastalığı olanlar ve sol ana koroner darlığı olanlar ciddi kardiyak olaylar bakımından daha fazla risk altındadır.⁽¹¹⁶⁾ Revaskülarizasyon planlanıyorsa ilgili lezyonun olduğu kadar diğer lezyonların da özelliklerinin ve lokalizasyonunun anjiyografik değerlendirmesi gereklidir: kompleks, uzun, aşırı kalsifiye lezyonlar, açılanmalar ve damarın aşırı tortüöz olması risk göstergeleridir, ancak en büyük risk intrakoroner trombus anlamına gelen dolma defektlerinin saptanmasıdır.

Risk belirleme konusunda öneriler

Risk değerlendirmesi titiz, güvenilir ve tercihen kolay, hızlı ve ucuz bir şekilde uygulanabilir olmalıdır. Şu yöntemler önerilmektedir:

- A) Trombotik risk göstergeleri: Akut risk
- Göğüs ağrısının rekürrensi
 - ST segmentinde depresyon
 - Dinamik ST segmenti değişiklikleri
 - Kardiyak troponin düzeylerinde artış
 - Anjiyografide trombüs saptanması
- B) Altta yatan hastalık göstergeleri: Uzun dönemde risk
- B1: Klinik göstergeler
- Yaş
 - MI, CABG, diyabet, konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon öyküsü
- B2: Biyolojik göstergeler
- Renal disfonksiyon (artmış kreatinin veya kreatinin klirensinde azalma)
 - İnflamatuvar göstergeler, CRP artışı, fibrinojen artışı, IL-6 artışı
- B3: Anjiyografik göstergeler
- LV disfonksiyonu
 - Koroner arter hastalığının yaygınlığı

Tüm göstergeler için kanıt düzeyi: A

Tedavi Seçenekleri

Bu paragrafta tanımlanan tedavi seçenekleri Tablo 5’de özetlenen çok sayıda klinik çalışma veya meta-analiz sonuçlarına dayanmaktadır. Beş tedavi kategorisi tartışılacaktır: anti-iskemik ilaçlar, antitrombin tedavi, antitrombosit ilaçlar, fibrinolitikler ve koroner revaskülarizasyon.

Anti-iskemik ilaçlar

Bu ilaçlar miyokardiyal oksijen tüketimini (kalp hızını azaltma, kan basıncını düşürme veya LV kontraktilitesini baskılama) azaltır veya vazodilatasyonu oluştururlar.

Beta blokerler

Kararsız anjina da beta blokerlerin yararlı olduğu konusundaki kanıtlar az sayıda randomize çalışmanın sonuçları, patofizyolojik mekanizmalar ve kararlı anjina ve akut MI’daki deneyimlerden elde edilen çıkarımlara dayanmaktadır. Beta blokerler dolaşan katekolaminleri kompetitif olarak baskılar. ST yükselmesi akut koroner sendromlarda beta bloker tedavisinin başlıca yararı bu ilacın beta 1 reseptörleri üzerindeki miyokardiyal oksijen tüketiminde azalma ile sonuçlanan etkileri ile bağlantılıdır.

Akut İKH’da beta blokerlerin yararları konusunda yapılmış ilk çalışmalar küçük ve kontrolsüzdü. Üç çift-kör randomize çalışmada, kararsız anjina da beta blokerler plasebo ile karşılaştırılmıştır^(117,118). Bir meta analizde beta bloker tedavisinin akut MI’a ilerleme riskinde %13’lük bir nisbi azalma sağladığı bildirilmiştir⁽¹¹⁹⁾.

Bu nisbeten küçük çalışmalarda kararsız anjınada mortalite üzerine belirgin bir etki gösterilmemişse de, akut veya yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü hastalarda beta blokerler konusunda yapılan daha büyük çalışmalarda mortalite üzerine belirgin düzeyde etki saptanmıştır⁽¹²⁰⁾.

Beta blokerler kontrendikasyon bulunmuyorsa AKS'da önerilmektedir; yüksek risk altındaki hastalarda intravenöz yol tercih edilmelidir (kanıt düzeyi :B). Kararsız anjınada herhangi bir spesifik beta blokerin diğerklerinden daha etkili olduğu yönünde veri bulunmamaktadır. Hasta toleransı konusunda örneğın hastanın önceden pulmoner hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonu bulunması gibi sorunlar varsa, başlangıçta kısa etkili ilaçlar tercih edilmelidir. Parenteral beta bloker tedavisinin başlanması halinde vital bulguların sık monitorizasyonu ve tercihan EKG monitorizasyonu gereklidir. Kalp hızını 50-60 atım/dakika düzeyine ulaştırmak üzere daha sonra oral tedaviye geçilmelidir. Belirgin düzeyde atriyoventriküler iletim bozukluğu, astım öyküsü veya akut LV disfonksiyonu olan hastalarda beta blokerler kullanılmamalıdır⁽¹²¹⁾.

Nitratlar

Kararsız anjınada nitratların kullanımı büyük oranda klinik deneyler ve patofizyolojik öngörülere dayanmaktadır. Nitratların ve sindnoniminler gibi benzer ilaç gruplarının terapötik etkinliği, bu ilaçların periferik ve koroner dolaşım üzerine etkileri ile bağlantılıdır. Major terapötik etki miyokardiyal preload ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya yol açan venodilatör etkilerle bağlantılıdır. Bu azalma miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır. Ayrıca, nitratlar normal ve aterosklerotik koroner arterleri dilate eder, koroner kollateral akımını artırır ve trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Kararsız anjınada nitrat konusunda yapılan çalışmalar küçük boyutlu ve gözlemseldir⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Bu ilaç grubunun ne semptomları geriletmede ne de major kardiyak istenmeyen etkileri azaltmada etkinliğini doğrulayıcı herhangi bir plasebo kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca 40 olgunun yer aldığı randomize bir çalışmada intravenöz, bukkal ve oral nitratların etkinliği kıyaslanmış, ancak semptomlarda gerileme sağlama bakımından belirgin farklılık gösterilememiştir⁽¹²⁴⁾. Bir başka randomize, küçük çalışmada intravenöz nitroglicerinin ile bukkal nitroglicerinin uygulaması arasında fark saptanmamıştır⁽¹²⁵⁾. Optimal yoğunluk ve tedavi süresi konusunda herhangi bir kontrollü çalışma verisi bulunmamaktadır.

Hastaneye başvuru ihtiyacı duyan AKS hastalarında kontrendikasyon yoksa intravenöz nitratlar düşünülebilir (kanıt düzeyi: C). Doz semptomlar gerileyene veya yan etki (özellikle baş ağrısı veya hipotansiyon) belirene dek artırılmalıdır. Tolerans gelişimi sürekli nitrat tedavisini engelleyen bir durumdur. Bu etki, hem uygulanan dozla hem de tedavinin süresi ile bağlantılıdır⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. Semptomlar kontrol altına alındığında intravenöz nitratların yerine nitratsız aralıklar bırakılmak suretiyle nonparenteral alternatiflere geçilmelidir. Alternatif olarak sindnoniminler veya potasyum kanal aktivatörleri gibi nitrat benzeri ilaçlar kullanılabilir.

Potasyum kanalı aktivatörleri

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (IONA çalışması: Anjina üzerine Nikorandilin etkisi) kararlı anjinalı 1526 hastada nikorandilin (10 mg 3x1 dozunda 2 hafta, sonrasında 20mg 3x1 dozunda 1.6 yıl) karidiovasküler ölümü azalttığı gösterilmiştir; nonfatal MI ve anjina nedeniyle önceden planlanmış hospitalizasyon oranı plaseboda %15.5 iken nikorandille %13.1'e düşmüştür (hazard oranı: 0.83, %95 CI:0.72-0.97), p=0.014). Öte yandan, koroner kalp hastalığı mortalitesi ve nonfatal MI oranında %5.2'den %4.2'ye kadar olan istatistiksel olarak anlamsız bir azalma gözlenmiştir (hazard oranı: 0.79, %95 CI:0.61-1.02), p=0.068).(129) Akut koroner sendromlar için spesifik bir veri yoktur.

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri vazodilatör ilaçlardır. Ayrıca bir kısmının atriyoventriküler iletim ve kalp hızı üzerine belirgin düzeyde doğrudan etkileri mevcuttur. Kimyasal olarak birbirinden farklı ve değişik farmakolojik etkilere sahip 3 alt grubu mevcuttur: dihidropiridinler (nifedipin gibi), benzotiazepinler (diltiazem gibi) ve fenilalkilaminler (verapamil gibi). Her bir alt gruptaki ilaçlar vazodilatasyon oluşturma, miyokardiyal kontraktiletiyi azaltma ve AV iletiminde gecikme yaratma dereceleri bakımından farklılıklar gösterir. Nifedipin ve amlodipin en fazla, diltiazem ise en az periferik arteriyel vazodilatasyon yapan ilaçlardır. Koroner vazodilatasyon açısından tüm alt tipler benzer etkilidir. Kararsız anjinada kalsiyum kanal blokerlerini test eden birkaç küçük randomize çalışma mevcuttur. Genelde, semptomları giderme bakımından beta blokerlere denk etkinliktedir.^(130,131) En büyük randomize çalışma olan HINT çalışmasında, nifedipin ve metoprolol 2x2 faktöriyel bir dizaynda test edilmiştir(118). İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı halde, nifedipinle miyokard infarktüsü veya rekürren anjinada artma eğilimi vardı (plaseboya kıyasla), metoprololle veya bu iki ilacın kombinasyonunda bu olaylarda azalma gözlenmiştir. Bir çalışmada, kararsız anjinalı hastalar beta bloker veya diltiazemle taburcu edilip 51 ay süreyle izlenmiştir (132). Diltiazemle, uyarlanmış ölüm oranı ve rehospitalizasyon veya ölüm riskinde belirgin olmayan bir artış (%33 vs %20) gözlenirken (hazard oranı: 1.4), başka iki çalışmada hafif yararlı etki bildirilmiştir^(133, 134). Kalsiyum kanal blokerlerinin ölüm veya kararsız anjinada nonfatal infarktüsü üzerine etkileri konusunda yapılan bir meta-analizde bu ilaç grubunun akut miyokard infarktüsü gelişimini önlemediği veya mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir⁽¹³⁵⁾. Özellikle gözlemsel çalışma sonuçlarının verileri incelendiğinde kısa etkili nifedipinin koroner arter hastalığı bulunanlarda mortalite üzerine doza bağımlı bir olumsuz etkisi olabileceği düşünülmektedir^(136,137). Öte yandan, diltiazemin ST segment yükselmesi miyokard infarktüsü açısından koruyucu bir rolü bulunduğu yönünde veriler bulunmaktadır⁽¹³⁸⁾ (kanıt düzeyi: C). Kalsiyum kanal blokerleri zaten nitrat ve beta bloker almakta olan hastaların semptomlarında düzelleme sağlar; bu grup beta blokerler açısından kontrendikasyonları bulunan bazı hastalarda ve varyant anjinalı hasta gruplarında yararlıdır.

Nifedipin ve diğer dihidropiridinler beraberinde beta bloker tedavisi olmadan kullanılmamalıdır. Belirgin düzeyde sol ventrikül disfonksiyonu veya atriyoventriküler iletim bozukluğu olan hastalarda kalsiyum kanal blokerlerinden kaçınılmalıdır.

Anti-trombin tedavi

Intrakoronere tromboz akut koroner sendromlarda önemli bir role sahiptir. Trombüs, fibrin ve trombositlerden oluşur. Trombüs oluşumunu azaltan ve trombüs rezolüsyonunu kolaylaştıran faktörler şunlardır:

1. Trombini inhibe eden ilaçlar: direk (hirudin) veya indirek (fraksiyone olmayan heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin) inhibisyon
2. Antitrombosit ilaçlar (aspirin, tiklopidin, GPIIb/IIIa reseptör blokerleri)
3. Fibrinolitik ilaçlar

Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin

Fraksiyone olmayan heparin kararsız anjina ve non-ST elevasyonlu MI tedavisi konusunda daha önceden oluşturulmuş kılavuzlarda antitrombin tedavisi olarak benimsenmiştir. Yine de, fraksiyone olmayan heparinin kullanımını konusunda elde bulunan veriler diğer tedavi stratejilerinden daha azdır.⁽¹³⁹⁾ Klinik uygulamada, terapötik düzeyde antitrombin kontrolünün idamesi konusunda, heparinin plazma proteinlerine öngörülemez düzeylerde bağlanması nedeniyle sorunlar yaşanmaktadır (sonucusu akut faz yanıtı ile amplifiye edilir). Ayrıca heparinin trombositten zengin ve pıhtıya bağlı trombine karşı sınırlı etkinliği bulunmaktadır.

Aspirin olmadığında, heparin tedavisi refrakter anjina/miyokard infarktüsü ve ölüm (kombine son nokta) sıklığında plaseboya kıyasla azalma (rölatif risk azalması 0.29) sağlamaktadır, ancak aynı çalışmada aspirin için plaseboya kıyasla rölatif risk azalması 0.56'dır. Aspirinin heparinle kombinasyonu tek başına aspirin kullanımından daha yüksek koruyucu etki oluşturmamıştır.⁽¹⁴⁰⁾ Heparinle ilk olayın gelişiminin önlenmesi ilacın kesilmesinden sonra kaybolur (rebound). Bu yüzden, heparinle devamlı bir koruyucu etkiden söz edilememektedir.

Kararsız anjinalı hastalarda aspirine eklenen heparinin etkisi konusunda yapılan bir meta-analizde aspirin+heparin grubunda ölüm veya miyokard infarktüsü oranı %7.9 iken, tek başına aspirin alanlarda bu oran %10.3 bulunmuştur (mutlak risk azalması=%2.4, OR: 0.74 [%95 CI: 0.5-1.09], p=0.10)⁽¹³⁹⁾. (kanıt düzeyi: B). Bu sonuçlar aspirine heparin eklenmesinin yararı konusunda kesin veriler sunmamaktadır, ancak bu konuda daha büyük ölçütlü çalışmaların yapılmamış olduğu da vurgulanmalıdır. Yine de, klinik rehberlerde elde bulunan verilerin pragmatik bir çıkarımı olarak aspirine fraksiyone olmayan heparinin eklenmesi yönünde öneriler yer almaktadır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) fraksiyone olmayan heparine kıyasla anti-IIa (anti-trombin) aktivitesine göre artmış anti-Xa aktivitesine sahiptir. Ayrıca, LMWH'ler trombosit faktörü 4'e karşı azalmış duyarlılık ile birlikte daha öngörülebilir bir antikoagulan etki ve daha az trombositopeni oranları gösterirler. Bu ilaçlar vücut ağırlığına göre ayarlanan dozlarda subkutan uygulanabilir ve laboratuvar izlemi gerektirmez. Farklı LMWH'ler venöz trombozdan korunma ve tedavi konusunda benzer etkinliğe sahiptir, ancak farmakolojik özellikler ve yarı ömür bakımından bazı farklılıkları bulunur.

Birkaç çalışmada, aspirinle tedavi edilen AKS hastalarında LMWH'ler, plasebo ve fraksiyone olmayan heparinle kıyaslamalar yapılmıştır.

Aspirin alan kararsız anjinalı/ST yükselmesiz Mİ hastalarında dalteparinin plasebo ile kıyaslandığı FRISC çalışmasında, LMWH'lerin aspirin varlığında plaseboya üstünlüğü ve bu tedavinin uzun süre kullanılabilirliği gösterilmiştir (141).

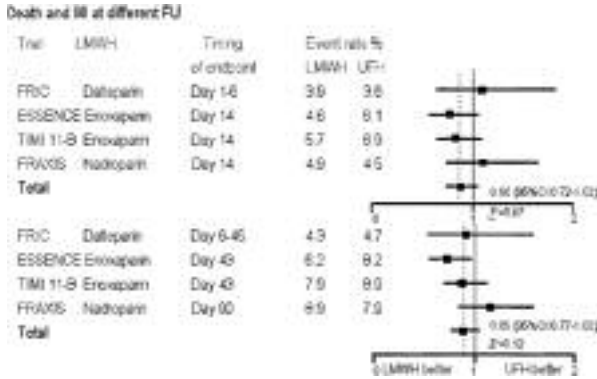
Farklı düşük moleküler ağırlıklı heparinleri fraksiyone olmayan heparinle kıyaslayan 4 randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çalışmaya alınma kriterleri ve çalışma medikasyonu gibi dizayn özellikleri tablo 1'de ve sonuçları ise tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu dört çalışmanın meta-analizi LMWH ile anfraksiyone heparin arasında etkinlik ve güvenilirlik bakımından fark bulunmadığını ortaya koymaktadır(142). Meta-analizde uzun etkili LMWH'lerin major kanama riskinde belirgin artışa yol açtığı gösterilmiştir (OR=2.26 (%95CI:1.63-3.41), $p<0.0001$). Tablo 2. Ölüm ve non-fatal Mİ

	end-point zamanlaması	LMWH	LMWH UFH	OR	95% CI	
Kısa dönem						
FRISC	0-6 gün	Deltaparin	3-9	3-6	1.07	0.63-1.8
ESSENCE	14 gün	Enoxaparin	4-6	6-1	0.75	0.55-1.02
TIMI-11B	14 gün	Exoxaparin	5-7	6-9	0.81	0.63-1.05
FRAXIS	14 gün	Nadroparin	4-9	4-5	1.08	0.72-1.62
total					0.86	0.72-1.02
Uzun dönem						
FRISC	06-45 gün	Deltaparin	4-3	4-7	0.92	0.54-1.57
ESSENCE	43 gün	Enoxaparin	6-2	8-2	0.73	0.56-0.96
TIMI-11B	43 gün	Exoxaparin	7-9	8-9	0.88	0.7-1.11
FRAXIS	90 gün	Nadroparin	8-9	7-9	1.16	0.85-1.58
total					0.89	0.77-1.03

Özetle, aspirin tedavisi alan hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparinin eklenmesinin plaseboya kıyasla daha etkili olduğu yönünde yeterli kanıt bulunmaktadır(141) (kanıt düzeyi:A). İki çalışmada akut bir rejim halinde uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparinin (enoksaparin) fraksiyone olmayan heparine üstünlüğü gösterilmiştir(55, 143,144). (Şekil 4). Bu sonuçlar, 1 yıllık izleme desteklenmiştir(145). LMWH'ler için akut tedavide en azından fraksiyone olmayan heparin kadar etkili olduğu sonucuna varılabilir (kanıt düzeyi:A). Öte yandan, iki başa baş kıyaslamada (kombine ölüm/Mİ/rekürren anjina son noktasında) enoksaparin fraksiyone olmayan heparine üstün bulundu. Düşük molekül ağırlıklı heparinler uygulama kolaylığı, daha tutarlı antitrombin etkisi, izlem gerektirmemesi ve fraksiyone olmayan heparine benzer güvenlik profili gibi avantajlara sahiptir. Gözlemsel çalışmalar glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile kullanıldığında (NICE çalışmaları) fraksiyone olmayan heparine yakın güvenlik profiline sahip olduğunu da düşündürmüştür(146).

Orta boyutlu randomize bir çalışmada eptifibatid tedavisi alan hastalarda (n=750) enoksaparinin fraksiyone olmayan heparine kıyasla daha güvenli olduğu da gösterilmiştir (INTACT). Öte yandan, düşük molekül ağırlıklı heparinle uzun vadeli ayaktan tedavi konusundaki kanıtlar daha az cesaret vericidir.



Şekil 4. Akut koroner sendromlu hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparinler ile fraksiyone olmayan heparinlerin kıyaslanması

Direk trombin inhibitörleri

GUSTO IIb çalışmasında akut koroner sendromu olan ancak trombolitik herhangi bir ilaç almayan hastalarda direkt trombin inhibitörü olan hirudin heparinle kıyaslanmıştır. Erken yararları (24 saat- 7 gün) gözlenmiş, ancak 30. günde belirgin etki kalmamıştır⁽¹⁴⁷⁾.

OASIS-2 çalışmasında 72 saat süre ile daha yüksek dozda hirudin fraksiyone olmayan heparinle kıyaslanmış ve 7 gün içinde kardiyovasküler ölüm veya yeni MI oranları fraksiyone olmayan heparin grubunda %4.2, hirudin grubunda ise %3.6 bulunmuştur (p=0.077). Major kanamada artış bulunurken (%1.2 vs 0.7), yaşamı tehdit eden kanama veya inmede artış gözlenmemiştir⁽¹⁴⁸⁾. OASIS-1 pilot çalışmaları, OASIS-2 ve GUSTO IIb'nin kombine analizlerinde kardiyovasküler ölüm veya MI riskinde 72 saatte %22, 7 günde %17 ve 35 günde %10'luk bir azalma olduğu belirlenmiştir⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁸⁾ (kanıt düzeyi: B). Bu kombine analiz 72 saat ve 7 gün için istatistiksel olarak anlamlı, 35 günde ise sınırda anlamlıdır (p=0.057). Hirudin heparinin indüklediği trombositopeniler için onay almıştır, ancak hirudinlerin hiçbiri akut koroner sendromlarda onay almamıştır.

Antitrombin tedavi nedeniyle gelişen kanama komplikasyonlarının tedavisi
Minor kanama genelde sadece tedavinin kesilmesi ile tedavi edilir. Hematemez, melena, intrakraniyal kanama gibi major kanamalarda heparin antagonistleri gerekebilir. Rebound bir trombotik fenomenin indüklenmesi riski her hasta için ayrıca değerlendirilmelidir.

Fraksiyone olmayan heparinin antikoagulan ve hemorajik etkileri ekimolar protamin sulfat konsantrasyonu ile geri döndürülür, bu madde antifaktör IIa aktivitesini nötralize eder, ancak düşük moleküler ağırlıklı heparinin anti-faktör Xa'sını kısmen nötralize eder.

Antitrombosit ilaçlar

Aspirin

Asetilsalisilik asit siklooksijenaz-1'i inhibe eder ve tromboksan-A2 oluşumunu önler. Bu yolak tarafından indüklenen trombosit agregasyonu da bloke olur. Üç çalışmada, aspirinin kararsız anjinalı hastalarda ölümü veya Mİ'ı azalttığı gösterilmiştir.^(140,149,150) Bir meta-analizde, 75-150mg aspirinin daha yüksek dozlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Akut Mİ için, antitrombosit tedavi (hemen her zaman aspirin) ile tedavi edilen her 1000 hasta başına düşen vasküler olay sayısında azalma saptanmıştır.⁽¹⁵¹⁾ Bu çalışmalarda bildirilen erken yararlar ek olarak aspirinin idamesi ile uzun vadeli yararlar da görülmüştür. Gastrointestinal yan etkiler bu düşük dozlarda nisbeten daha azdır, ancak aktif peptik ülser, lokal kanama veya hemorajik diyatez gibi birkaç kontrendikasyon bulunmaktadır. Allerji seyrekir. Buna göre kontrendikasyon yoksa akut koroner sendromdan şüphe edilen tüm hastalarda aspirinle akut tedavi (kanıt düzeyi: A) ve daha sonra uzun vadeli tedavi önerilmektedir (kanıt düzeyi: A).

ADP reseptör antagonistleri: tienopiridinler

Tiklopidin ve klopidogrel trombosit agregasyonunda inhibisyonla sonuçlanan ADP inhibitörüdürler. Tiklopidin tek bir çalışmada ele alınmıştır⁽¹⁵²⁾, ancak bu ilaca intolerans gastrointestinal yan etkiler veya allerjik reaksiyonlar nedeniyle siktir. Ayrıca, nötropeni veya trombositopeni gelişebilir. Tiklopidin yerini klopidogrelle bırakmıştır.

Klopidogrel 12562 hastadan oluşan büyük bir klinik çalışmada (CURE) aspirinle tedavi edilen AKS'lu hastalarda araştırılmıştır.⁽¹⁵³⁾ EKG değişikliği veya kardiyak enzim yüksekliği ile birlikte semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde hospitalize edilen hastalara ortalama 9 ay süreyle randomize olarak ya 300 mg yükleme dozunu takiben günde 75 mg klopidogrel ya da plasebo verilmiştir. İlk primer sonuç (kardiyovasküler ölüm, non-fatal-Miyokard infarktüsü, veya inme) %11.4'den %9.3'e inmiştir (ARR=%2.1, rölatif risk:0.80; (%95 CI: 0.72-0.90); p<0.001. Her bir komponentin oranı klopidogrel grubunda daha düşük bulunmakla birlikte en önemli fark miyokard enfaktüsü oranlarında gözlendi (ARR=%1.5, rölatif risk:0.77; (%95 CI: 0.67-0.89)). İlk hospitalizasyon sırasında refrakter iskemi oranı %2'den %1.4'e düşmüştür (ARR=%0.6, rölatif risk:0.68; (%95 CI: 0.52-0.90) ancak taburculuktan sonra belirgin değişiklik olmadı (her iki grupta %7.6). Major kanama klopidogrel grubunda daha sıklıkla (%3.7 vs %2.7,+%1 rölatif risk: 1.38; (%95 CI: 1.13-1.67); p=0.001; iki veya daha fazla sayıda transfüzyon gereken hasta sayısı klopidogrel grubunda plasebo grubuna kıyasla daha fazlaydı (%2.8 vs %2.2, p=0.02).

Major kanamalar erken tedavi sırasında (<30 gün) sonraki dönemdeki (randomizasyondan >30 gün sonra) kadar sıklığı (%2 vs %1.7, sırasıyla). Minor kanamalar klopidogrel grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazlaydı (%5.1 vs %2.4, $p<0.001$). Klopidogrel grubunda biraz daha az sayıda hasta koroner revaskülarizasyona girdi (%36 vs %36.9). Yine de, klopidogrel grubunda yer alan 1822 hastanın bypass cerrahisine girmesi ilginçtir. Genel anlamda CABG sonrası major kanama ataklarında anlamlı bir artış olmadı (%1.3 vs %1.1). Ancak cerrahi öncesindeki son 5 güne dek çalışma ilacını bırakmamış olan 912 hasta arasında, major kanama oranı klopidogrel grubunda daha yüksekti (%9.6 vs %6.3, $p=0.06$).

Aspirin dozu ≤ 100 mg'dan 100-300 mg ve ≥ 300 mg'a yükseldiğinde kanama riskinde plasebo (sırasıyla %2, %2.2 ve %4 major kanama) ve klopidogrelle (sırasıyla %2.5, %3.5 ve % 4.9 major kanama) kıyasla belirgin bir artış gözlenmiştir. CURE ve Anti Trombosit Çalışmacıları İşbirliği'nde yüksek aspirinin ek yararı gösterilememiştir. Bu yüzden, klopidogrelin ≤ 100 mg dozunda aspirinle kullanılması önerilmektedir.

Öneriler

AKS hastalarında akut tedavide ve daha uzun dönem tedavide en az 9-12 ay süreyle klopidogrel önerilir (kanıt düzeyi: B). Bu kanıt düzeyinin ötesinde tedavi hastanın risk durumuna ve kişisel seçime bağlıdır. Klopidogrel acil cerrahi (5 gün içinde) gereksinimi olmayacağı düşünülen ve anjiyografi planlanan AKS hastalarına verilmelidir.

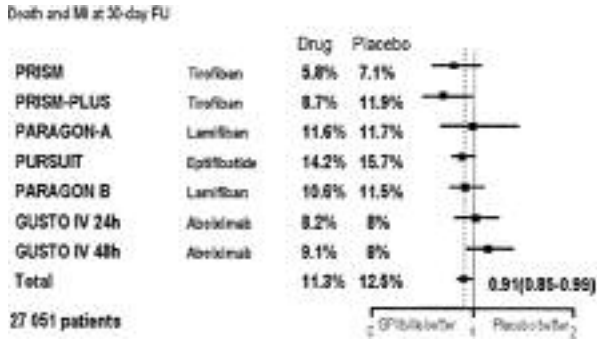
Klopidogrel aynı zamanda aspirini tolere edemeyen hastalarda acil ve uzun dönem tedavide önerilebilir (CAPRIE)⁽¹⁵⁴⁾ ve stent takılan hastalarda da önerilir (155) (kanıt düzeyi:B).

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri

Aktive GPIIb/IIIa reseptörleri aktive trombositler arasında köprüler oluşturmak üzere fibrinojenle bağlanır, böylece trombosit trombüslerinin oluşumuna yol açar. Direk glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri geliştirilmiştir ve trombosit aktivasyonunun major rol aldığı çeşitli durumlarda, özellikle perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda, akut koroner sendromla başvuran hastalarda ve akut miyokard infarktüsü için trombolitik tedavi alan hastalarda denenmiştir. Akut koroner sendromlarda dört intravenöz GPIIb/IIIa reseptör blokleri üzerinde çalışılmıştır. Abciximab bir monoklonal antikordur. Nonspesifik bir blokerdir, sıkı bir reseptör bağlayıcıdır ve tedavi kesildikten sonra trombosit inhibisyonunun geri dönüşümü yavaş olur.

Eptifibatid selektif olarak glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini bloke eden siklik bir peptiddir. Yarı ömrü kısadır ve trombosit fonksiyonu tedavi kesildikten 2-4 saat sonra düzeler. Tirofiban fibrinojenin tripeptid dizilimini taklit eden küçük bir nonpeptid antagonisttir. Reseptörlerin blokajı hızlıdır (5 dakika), selektiftir ve hızla geri dönüşür (4-6 saat). Lamifiban yarı ömrü yaklaşık 4 saat olan sentetik, nonpeptid ve selektif bir reseptör blokeridir.

Son zamanlarda birkaç oral GPIIb/IIIa reseptör blokeri üzerinde çalışılmıştır: orbofiban, sibrafiban, lefradafiban ve diğerleri⁽¹⁵⁶⁾.



Şekil 5. Altı çalışmada GPIIb/IIIa inhibitörleri ile konvansiyonel tedavinin kıyaslanması

Tablo 3

	CAPTURE	PRISM	PRISMAPLUS	PARAGONA	PERSUIT	PARAGONB	GUSTO IVACS
Çalışma periyodu	1993-1995	1994-1996	1994-1996	1995-1996	1995-1997	1998-1999	1998-2000
Hasta sayısı	1265	3232	1915	2282	10948	5225	7800
Son göğüs ağrısı atığı	<48 saat	<24 saat	<12 saat	<12 saat	<24 saat	<12 saat	<24 saat
İskemi kanitları (belirtileri?)	evet	> 1.0 mm	> 1.0 mm	> 0.5 mm	> 0.5 mm	> 0.5 mm	> 0.5 mm
ST çökmesi	evet	evet	> 1.0 mm	> 0.5 mm	> 0.5 mm	> 0.5 mm	> 0.5 mm
T dalga negatifleşmesi	< 2UIN	evet	evet	hayır	>UIN	>UIN	hayır
CK-MB artışı							
Troponin artışı							
Çalışma ilacı	Abciximab	tirofiban	tirofiban	lamifiban	ebitritabide	lamifiban	Abciximab
Bols	0.25 mg.kg ⁻¹	0.6 µg.kg ⁻¹	0.4 µg.kg ⁻¹	300µg veya 750µg	180 µg.kg ⁻¹	500 µg	250 µg.kg ⁻¹
İnfüzyon	10 µg.kg ⁻¹ .dak ⁻¹	0.15 µg.kg ⁻¹ .dak ⁻¹	0.1 µg.kg ⁻¹ .dak ⁻¹	1 veya 5 µg.kg ⁻¹ .dak ⁻¹	1.3 veya 2 µg.kg ⁻¹ .dak ⁻¹	1-2 µg.kg ⁻¹ .dak ⁻¹	0.25 µg.kg ⁻¹ .dak ⁻¹
Heparin	Evet	Hayır	evet	evet	evet	evet	evet
İnfüzyon Süresi	PTCA dan 1 saat sonra	48 saat	48-96 saat	72-100 saat	72-96 saat	72-120 saat	24 veya 48 saat
Aspirin	250 mg-min 50 mg	300-325 mg	325 mg	75-325 mg	80-325 mg	150-325 mg	150-325 mg
Kontrol grubu							
ASA	250 mg-min 50 mg	300-325 mg	325 mg	75-325 mg	80-325 mg	150-325 mg	150-325 mg
heparin	evet	evet	evet	evet	evet	evet	evet
Ek tedavi seçeneği							
PKG (perkutan koroner girişim)	Tüm hastalar	Yapılmadı	Anjiyografi sonrası gerekiyorsa				yapılmadı
CABG	PKG komplikasyonlu ise ?		RIZ den 48-96 saat sonra	?	?	?	?
Etkinlik							
Primer son nokta	Ölüm,MI, tekrar girişim	Ölüm,MI, tekrar girişim	Ölüm,MI, tekrar girişim	Ölüm,MI	Ölüm,MI	Ölüm,MI	Ölüm,MI
Tarih	30 gün	48 saat	7 gün	30 gün	30 gün	30 gün	30 gün
Tanımlı MI (CK veya CK-MB)	3 UIN	2 UIN	2 UIN	2 UIN	1 UIN	2 UIN	3 UIN
PKG ise MI (CK veya CK-MB)			3 UIN		3 UIN	3 UIN	3 UIN
CABG ise MI (CK veya CK-MB)						5 UIN	

GP1Ib/1IIa reseptör blokerleri ve perkütan koroner girişim. Perkütan koroner girişim (PKG-PCI) uygulanan hastalarda GP1Ib/1IIa reseptör blokerlerinin eşzamanlı olarak uygulanması trombotik komplikasyonları özellikle işlem dönemindeki miyokard infarktüsünü azaltır (EPIC, CAPTURE, EPILOG, EP1STENT, RESTORE, IMPACT1I, ESPRIT çalışmaları)⁽¹⁵⁷⁾.

Ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damara tekrar girişim ortak primer son noktadır ve bu çalışmaların çoğunluğunda belirgin şekilde azalmıştır. Abciximab konusunda yapılmış tüm çalışmaların bir meta-analizinde de abciximab PKG sırasında ve sonrasında verildiği takdirde işlem sonrası mortalitenin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. TARGET çalışmasında akut koroner sendromlu hastalarda PKG sırasında GP1Ib/1IIa reseptör blokeri olan abciximab ve tirofiban kullanımı kıyaslanmıştır⁽¹⁶³⁾. Abciximab 30 günde (ölüm ve MI: %6.3 vs %9.3, p=0.04) ve 6 ayda (ölüm ve MI: %7.1 vs %9.6, p=0.01) tirofibana kıyasla daha üstün bulunmuştur. Ancak 1 yıllık izlemlerde fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu bulguların ışığında GP1Ib/1IIa reseptör blokerleri ile tedavi PKG uygulanan tüm AKS hastalarında önerilmektedir (kanıt düzeyi: A). İnfüzyon işlemden 12 saat (abciximab) veya 24 saat (eptifibatid, tirofiban) sonraya kadar sürdürülmelidir.

Akut koroner sendromlarda GP1Ib/1IIa reseptör blokerleri. Büyük ve randomize yedi çalışmada akut koroner sendromla başvuran hastalarda aspirin ve 'standart' fraksiyone olmayan heparine ek olarak GP1Ib/1IIa reseptör blokerlerinin kullanımı çalışılmıştır: CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO-IV ACS.^(164, 165-169) (Tablo 3 ve 4).

Tablo 4

	Çalışma ilacı	%	OR	%95 CI	
120.saatte MI veya ölüm					
	PRISM	Tirofiban	3	0.77	0.53-1.13
		Plasebo	3.9		
PRISM PLUS		Tirofiban	4.1	0.56	0.36-0.87
		Plasebo	7.2		
PARAGON A		Lamifiban	4.5	0.75	0.43-1.32
		Plasebo	5.9		
PURSUIT		Eptifibatide	8.6	0.83	0.72-0.95
		Plasebo	10.1		
PARAGON B		Lamifiban	5.7	0.93	0.74-1.17
		Plasebo	6.1		
GUSTO IV ACS		Abciximab 24 saat	3.2	0.85	0.63-1.15
		Abciximab 48 saat	3.4	0.92	0.69-1.23
		Plasebo	3.7		
All		İlaç (n=15562)	5.9	0.84	0.85-0.99
		Plasebo (n=11489)	7.3		
30. günde MI veya ölüm					
	PRISM	Tirofiban	5.8	0.8	0.6-1.06
		Plasebo	7.1		
PRISM PLUS		Tirofiban	8.7	0.7	0.5-0.98
		Plasebo	11.9		
PARAGON A		Lamifiban	11.6	0.9	0.68-1.44
		Plasebo	11.7		
PURSUIT		Eptifibatide	14.2	0.89	0.79-1.00
		Plasebo	15.7		
PARAGON B		Lamifiban	10.6	0.92	0.77-1.09
		Plasebo	11.5		
GUSTO IV ACS		Abciximab 24 saat	8.2	1.02	0.83-1.24
		Abciximab 48 saat	9.1	1.15	0.94-1.39
		Plasebo	8		
All		İlaç (n=15562)	1.3	0.91	0.85-0.99
		Plasebo (n=11489)	12.5		

Abciximab. AKS'da abciximab kullanımı konusunda iki çalışma gerçekleştirilmiştir: CAPTURE'da perkutan girişim planlanan refrakter kararsız anjinalı 1265 hasta yer almış, hastalara ilaç girişim sırasında, girişimden 24 saat önce başlanıp, girişimi takiben 1 saat sonraya dek uygulanmıştır⁽¹⁶⁴⁾. Aksine, GUSTO-IV-ACS'de AKS'lu olup erken revaskülarizasyon planlanmayan hastalarda abciximabın etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada 7800 hasta yer almıştır⁽¹⁶⁹⁾.

Tirofiban. PRISM çalışmasında randomizasyondan önceki 24 saat içinde istirahatte anjinası olan ve, ya iskemik EKG değişiklikleri ya da koroner arter hastalığı bulunan 3232 hasta yer almıştır⁽¹⁶⁵⁾.

PRISM-PLUS'da kararsız anjinalı ve çalışmaya alınmadan önceki 12 saatte 'iskemik' EKG değişiklikleri bulunan nisbeten daha büyük risk altındaki hastalar alınmıştır⁽¹⁶⁹⁾. Üç tedavi grubu kıyaslanmıştır: heparinsiz olarak PRISM'deki ile aynı dozda tirofiban ilk 345 hastada artmış mortalite nedeniyle kesilmek durumunda kalınmıştır⁽¹⁶⁶⁾.

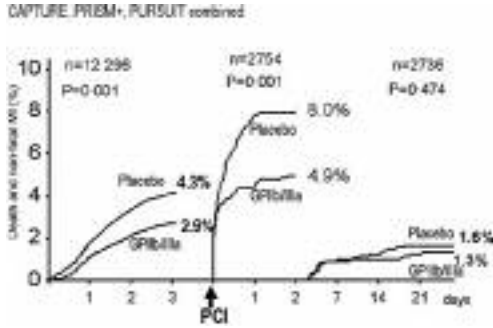
Tablo 5

Tedavi	İskemi azalmasında erken fayda	MI/ölüm önlenmesinde erken fayda	Erken faydaların uzamış etkileri	Uzun dönem ek MI/ölüm azalması	Sınıf	Kaynak
Beta bloker	A	B	B	A	I	117,118
Nitratlar	C	-	-	-	I	121-128
Kalsiyum antagonistleri	B	B	-	-	II	118,132-138
Aspirin	-	A	A	A	I	139,140
Tienopiridin	B	B	B	B	I	153
GpIIb/IIIa reseptör inhibitörleri	A	A	A	A	II	160-182
Anfraksiyone heparin	C	B	-	-	I	139,140,149
LMWH	A	A	A	C*	I	141-145
Spesifik antitrombin	-	A	A	-	I	147,148
Revaskülarizasyon	C	B	B	B	I	52,183,157-163,184

Eptifibatid. En büyük çalışmada (PURSUIT) AKS'lu ve çalışmaya alınmadan önceki 24 saatte semptomlarla birlikte anormal EKG veya artmış kardiyak enzimleri bulunan 10948 hastaya randomize olarak bolus eptifibatid infüzyonunu takiben ya 72 saat infüzyon devamı ya da plasebo uygulanmıştır⁽¹⁶⁷⁾.

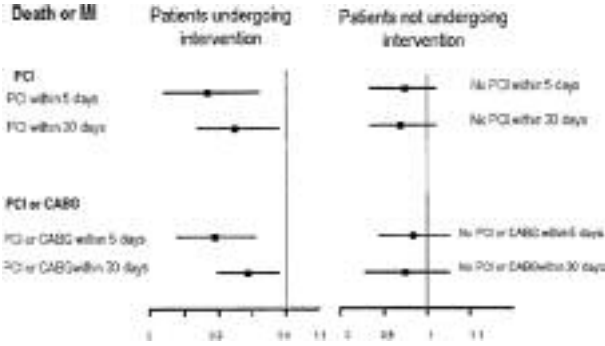
Lamifiban. Lamifiban konusunda iki çalışma gerçekleştirilmiştir: PARAGON-A'da 2282, PARAGON-B'de ise 5225 hasta yer almıştır, ancak çalışma ilaçları farklı dozlarda uygulanmıştır (500µg bolusu takiben 1-2µg/dak infüzyon dozuna karşılık PARAGON-A'da 180 µg/kg bolusu takiben 1.3 veya 2 µg/kg/dak infüzyon)^(168,170).

Tablo 3-4'de bu çalışmaların tasarımı, klinik özellikleri ve sonuçları özetlenmiştir. Genel anlamda GPIIb/IIIa reseptör blokerlerinin kullanımı persistan ST-segment yüksekliği bulunmayan AKS hastalarında 30 günde ölüm veya MI oranlarında orta düzeyde ancak anlamlı bir düşme oluşturmaktadır (Şekil 5). Başvurudan sonraki ilk birkaç günde bir GPIIb/IIIa reseptör blokleri ile medikal tedavi ve bunu takiben perkütan koroner girişim veya bypass cerrahisi 72 saatte ölüm ve non-fatal MI oranını %4.3'den %2.9'a düşürmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Perkütan koroner girişim uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda GIIb/IIIa inhibitörleri ile plasebonun kıyaslanması

Daha sonra CAPTURE'da⁽¹⁶⁴⁾ perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda, PURSUIT⁽¹⁶⁷⁾ ve PRISM-PLUS'da⁽¹⁶⁶⁾ benzer bir işlem yapılan hasta alt grubunda girişimle ilişkili olayların oranında %8'den %4.9'a düşme gözlemlendi ($p=0.001$). Bu hastalarda girişimden sonraki iki günü takiben az sayıda olay gelişti ve 30 güne kadar yapılan izlemde ek bir tedavi etkisi gözlenmedi (Şekil 7).



Şekil 7. PKG uygulanan ve uygulanmayan akut koroner sendromlu hastalarda GIIb/IIIa inhibitörleri

Akut koroner sendromlu hastalarda GIIb/IIIa reseptör blokerleri konusunda yapılan daha büyük plasebo kontrollü çalışmalarda tedavi etkinliği erken koroner revaskülarizasyon uygulananlarda belirgindi^(164,166,167). Boersma'dan bir meta-analizde⁽¹⁷¹⁾, güçlü bir tedavi etkinliği saptanmıştır (PKG uygulananlarda Mi ve ölümden belirgin azalma; uygulanmayanlarda bu azalma yoktu) (Şekil 7). GIIb/IIIa reseptör blokerleri ile birlikte olarak 5 gün içinde girişim yapılması (PKG veya CABG) ölüm ve Mi'de %3 mutlak bir azalma sağlamıştır (rölatif risk azalması: 0.79, %95 CI: 0.68-0.91). Girişim 30 gün içinde gerçekleştirildiğinde, mutlak risk azalması %1.7 idi (rölatif risk azalması: 0.89, %95 CI: 0.80-0.98).

Üç çalışmada (CAPTURE, PRISM, PARAGON-B) (164,165,170), GPIIb/IIIa reseptör blokerleri ile tedavinin yararları özellikle artmış kardiyak troponin T ve troponin I düzeyleri bulunan hastalarda daha belirgindi (Şekil 2 ve 3). Bu gözlem artmış kardiyak troponin düzeylerinin trombosit agregasyonu ile sonuçlanan miyokardiyal hasarı yansıttığı yönündeki görüşle uyumludur. Bu hastalarda aktif intrakoroner tromboz oluşumu var gibi görünmektedir, bu oluşum güçlü antitrombosit tedavi ile etkili şekilde baskılanabilir. Aksine, artmış troponin düzeyine sahip GUSTO IV hastalarında herhangi bir olumlu etki gözlenmemiştir. Akut koroner sendromlu ve artmış kardiyak troponin T veya troponin I düzeyi bulunan ve erken revaskülarizasyon planlanan hastalarda GPIIb/IIIa reseptör blokerlerine ek olarak aspirin ve kiloya göre ayarlanmış düşük doz heparin kullanımı düşünülmelidir (kanıt düzeyi: A). Troponinleri negatif olan hastalarda tedavinin olumlu etkisi saptanmamıştır. Randomize 6 çalışmanın meta-analizinde, akut koroner sendromlu diyabetik hastaların GPIIb/IIIa reseptör blokerlerinden büyük yarar gördüğü ortaya konulmuştur. 6458 diyabetik hastada bu antitrombositler tedavi 30 günde mortaliteyi %6.2'den %4.6'ya düşürmüştür (rölatif risk: 0.74, %95 CI: 0.59-0.92); p=0.007). Hospitalizasyon sırasında PKG uygulanan 1279 diyabetik hastada GPIIb/IIIa reseptör blokerlerinin kullanılması mortaliteyi 30 günde %4'den %1.2'ye düşürmüştür (rölatif risk: 0.30, %95 CI: 0.14-0.69); p=0.002) (172). Sonuç olarak GPIIb/IIIa reseptör blokerleri özellikle akut koroner sendromlu ve diyabetik hastalarda önerilmektedir.

Son olarak, GPIIb/IIIa reseptör blokerleri ile elde edilen trombosit inhibisyonu düzeyi perkütan girişim uygulanan hastalar arasında oldukça değişkendir. GOLD çok merkezli çalışmasında, yatak başı makine ile yapılan uygulamada 10. dakikada %95'den az inhibisyonu bulunan hastaların, \geq %95 trombosit inhibisyonu gösterenlere (%6.4, p=0.006) kıyasla hastane içi major kardiyak olay geçirme insidensinin en fazla olduğu (%14.4) gösterilmiştir(173). GPIIb/IIIa bağlama aktivitesinin terapötik inhibisyon düzeyinin tanımlanmasında kullanılan bu yaklaşım etkinliğini artırıp, kanama komplikasyonlarını azaltabilir, ancak bu konuda ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri ve koroner arter bypass cerrahisi. Trombosit agregasyonunun inhibisyonu ya spontan olarak ya da kardiyak cerrahi sırasında kanama komplikasyonlarına neden olabilir. Öte yandan, bu tür ilaçları alan hastalarda yeterli hemostazı sağlayacak uygun önlemler alındığı takdirde cerrahinin güvenilir olduğu gösterilmiştir. GPIIb/IIIa reseptör blokerleri kardiyak cerrahiden önce (4 saat) veya cerrahi sırasında kesilmelidir. Eptifibatid ve tirofiban kısa yarı ömre sahiptir, hemostaz gerekli olduğunda girişimin sonunda trombosit fonksiyonu en azından kısmen normale dönebilir. Abciximab daha uzun etkili yarı ömre sahiptir. Abciximab kullanmış olan hastalarda aşırı kanama gelişirse taze trombosit transfüzyonları uygulanabilir.

Oral GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri. Dört çalışmada, akut koroner sendromlu hastalarda veya koroner girişimden sonra oral GPIIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı araştırılmıştır. Bu tür uzun süreli tedavinin herhangi bir ek avantajı gösterilememiştir (OPUS-TIMI14- EXCITE, SYMPHONY 1 ve 2). Aslında, oral GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanan hastaların bir meta analizinde mortalitede orta düzeyde ancak anlamlı bir artma gözlenmiştir.(156)

GPIIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin uygulanması ile ilişkili komplikasyonların tedavisi. Antitrombosit ilaçlar ve özellikle GPIIb/IIIa reseptör inhibitörlerinde kanama riski birlikte verilen heparinin dozuyla açık bir şekilde bağlantılıdır. Spesifik azaltılmış heparin doz şemaları önerilmektedir. Perkutan koroner girişimi için, heparin dozunun hedef ACT 200 s olacak şekilde 70 IU/kg'la sınırlandırılması önerilmektedir. Ponksiyon alanında büyük hematoma veya sürekli kanama gibi lokal komplikasyonlar geliştiği takdirde cerrahi girişim gerekebilir. Parenteral GPIIb/IIIa reseptör inhibitörü uygulaması sırasında hastaların az bir kısmında trombositopeni gelişebilir. PRISM-PLUS veya GUSTO IV-ACS (24saat) de hastaların %1'inde trombosit sayısında 50 bin/mm³'ün altına düşme gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesi genelde trombositlerin normal düzeye dönmelerini sağlar.(166,169) Son olarak, immunojenik özelliği nedeniyle abciximab için yeniden verilme sorun olabilir. Ama pratikte, tekrar uygulama kayıtları ikinci uygulamada birinciye benzer güvenilirlik ve etkinlik sonuçları vermektedir.(174,175) GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri konusunda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu fraksiyone olmayan heparinle gerçekleştirilmiştir: Öte yandan, düşük molekül ağırlıklı heparin ile GPIIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kombine kullanımında ortaya çıkan kanama riski değerlendirilmelidir. Tirofiban ve enoksaparin kombinasyonunun kullanıldığı ACUTE II çalışmasında, major ve minor kanama riski açısından belirgin fark saptanmamıştır(176). Gözlemsel bir çalışmada (NICE 3), enoksaparin ve GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri (abciximab, eptifibatid veya tirofiban) ile tedavinin major non-CABG kanama riskini artırmadığı ve bu kombinasyonu alan hastaların güvenli şekilde perkutan koroner girişime alınabileceği gösterilmiştir. Öte yandan, abciximab alan GUSTO-IV-ACS hastalarında plaseboya kıyasla hem dalteparin hem de fraksiyone olmayan heparin grubunda daha fazla oranda (%3.8) major kanamaya neden olduğu,(169) minor kanamaların dalteparin grubunda abciximab için daha sık olduğu (%46.4 vs %27.4, p<0.001) görülmüştür. Minor kanamalar en büyük risk grubunu oluşturan yaşlılar ve kadınlarda belirgin düzeyde daha sıkı.(177)

Fibrinolitik tedavi

Fibrinolitik tedavinin intrakoroner trombus miktarını azalttığı ve ST-segment yüksekliği olan akut koroner sendromlu hastalarda sağkalımı anlamlı oranda artırdığı gösterilmiştir(178). Aksine streptokinaz, APSAC, T-PA veya ürokinazla yapılan birkaç çalışmada, kararsız anjinalı hastalarda zararlı bir etki gözlenmiştir (179-182). Topluca değerlendirilmiş 2859 hastadan oluşan bir seride ölüm ve Mİ riski fibrinolitik grupta %9.8, kontrol grubunda ise %6.9 bulunmuştur.

Fibrinolitik Tedavi Çalışmacıları'nın derlemesinde miyokard infarktüsü şüphesi olan ve ST segment depresyonu olan 3563 hastada mortalite oranlarının %15.2, kontrol grubunda ise %13.8 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸³⁾. Bu yüzden persistan ST segment yükselmesi bulunmayan akut koroner sendrom hastalarında trombolitik tedavi önerilmemektedir.

Koroner revaskülarizasyon

Kararsız koroner arter hastalığında revaskülarizasyon (perkutan koroner girişim (PKG-PCI) veya koroner arter bypass cerrahisi (CABG-KABC) ile) işlemi reküren veya devam etmekte olan miyokard iskemisini tedavi etmek veya miyokard infarktüsü veya ölüme ilerlemeyi önlemek amacıyla gerçekleştirilir. Miyokard revaskülarizasyonunun endikasyonları ve tercih edilen yaklaşım koroner anjiyografide saptanan lezyonun boyutuna ve özelliklerine bağlıdır.

Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi aşık bir koroner hastalığının varlığını ve boyutunu ortaya koyabilecek tek yöntemdir. Koroner anjiyografinin kullanımı konusunda ülkeler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. EuroHeart Survey (Avrupa Kalp Taraması) ST segment yükselmesi bulunmaksızın akut koroner sendrom şüphesi duyulan 5367 hastanın %52'sine belirgin bölgesel varyasyonlar bulunmakla birlikte koroner anjiyografi uygulandığı saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Girişim uygulayıp uygulamama kararı koroner anjiyografiye dayanarak verilir. Koroner anjiyografinin zamanı ve endikasyonları akut koroner sendromlu hastalara yaklaşım stratejileri bölümünde anlatılacaktır. Hemodinamik olarak çok kararsız olan (pulmoner ödem, hipotansiyon, ciddi ve yaşamı tehdit edici aritmiler) hastalar dışında koroner anjiyografi sırasında alınması gereken özel önlemler bulunmamaktadır. Bu kararsız hastalarda işlemi intra-aortik balon yerleştirerek uygulamak, koroner enjeksiyonların sayısını azaltmak ve hasas bir hemodinamik durumu stabilize hale getirebilecek olan sol ventriküler sineanjiyografiyi uygulamamak önerilebilir. Bu olgularda, sol ventrikül fonksiyonu ekokardiyografi ile değerlendirilebilir.

TIMI IIIB ve FRISC II çalışma verileri kararsız koroner sendromlu hastaların %30-38'inde tek damar hastalığı, %44-59'unda birden fazla damar hastalığı bulunduğunu ortaya koymuştur. Ciddi olmayan koroner hastalık oranı %14 ile %19 arasında değişmektedir. Sol ana koroner darlık sıklığı %4-8 arasındadır.^(63,184) EKG değişikliklerinin tipi -eğer mevcutsa- olaya neden olan lezyonun saptanmasında yarar sağlayabilir. Lezyonda trombüs varlığı önemli bir risk göstergesidir. Intrakoroner trombüste eksantirisite, düzensiz kenarlar, ülserasyon, bulanıklık ve dolma defektleri gibi bulgular yüksek risk göstergesidir. Öte yandan, koroner anjiyografi trombüslerin saptanmasında anjiyoskopi ile kıyaslandığında yüksek özgüllüğe, ancak düşük duyarlılığa sahiptir⁽¹⁸⁵⁾. Suçlu lezyonun tanımlanması uygun tedavinin seçilmesinde en önemli belirleyicidir. Aşırı tortüözite, kalsifikasyon, veya bir kıvrım yerinde lokalizasyon önemli bulgulardır, çünkü stent implantasyonunu engelleyebilirler.

Bu özellikler yaşlılarda daha sıktır.

Perkutan koroner girişimler

Akut koroner sendromlarda PKG'in güvenilirliği ve başarısı stent uygulamaları ve GPIIb/IIIa reseptör blokerlerinin kullanıma girmesinden sonra büyük ilerlemeler göstermiştir.

EuroHeart Survey'de total populasyonun %25'ine PKG uygulandığı, olguların %74'üne stent takıldığı ve %27'sine GPIIb/IIIa reseptör blokerlerinin verildiği saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Kararsız koroner arterde stent takılması lezyon bölgesinde parçalanmış plağın mekanik olarak stabilize edilmesine yardımcı olur. Bu yarar, özellikle yüksek riskli lezyonlarda belirgindir. Kararsız anjinalı hastalarda yapılan BENESTENT II çalışmasının önceden planlanmış bir alt-analizinde stent implantasyonunun güvenilir olduğu ve balon dilatasyona kıyasla daha düşük bir 6 aylık restenoz oranı sağladığı görülmüştür.⁽¹⁸⁶⁾Çeşitli ilaçlarla kaplı stentler halen büyük umut vaat etmektedir ve kararsız anjinalı 220 hastada gerçekleştirilen RAVEL çalışmasında rapamisin kaplı stent takılan hastalarda restenoz (>%50 daralma) gelişmemiştir.

PKG yapılan tüm hastalara aspirin ve heparin verilir. EPIC ve EPILOG çalışmaları ve CAPTURE çalışmasındaki kararsız anjinalı hastaların bir alt-analizinde cesaret verici bir gelişme olarak, intravenöz abciximabın balon anjiyoplasti sırasında major komplikasyon oranını belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Bu başlangıçtaki yarar 6 aylık izlem ve sonrasında da devam etmiştir (157,159,164,187,188). Akut komplikasyonlarda buna benzer ancak daha az bir düşme eptifibatid ve tirofiban kullanımında da gözlenmiştir, ancak bu etkiler 30 gün boyunca devam etmemiştir^(160,161).

CAPTURE ve PURSUIT alt-analizlerinde, GPIIb/IIIa inhibitörlerinin yararlı etkisinin planlanan PKG'den 6-12 saat önce ve işlem sırasında zaten belirgin olduğu görülmüştür^(164, 167). Bu yüzden GPIIb/IIIa inhibitörleri ile tedaviye PKG'den önce başlanması ve abciximabın işlemde sonra 12 saat süreyle, diğer GPIIb/IIIa inhibitörlerinin ise 24 saat süreyle devam ettirilmesi önerilmektedir^(164, 167). EPISTENT çalışmasında stent implantasyonu ve abciximabla kombinasyonunda stentle birlikte plasebo kombinasyonuna kıyasla daha az major komplikasyon görüldüğü ve stent-abciximab kombinasyonunun balon-abciximab kombinasyonuna üstün olduğu görülmüştür⁽¹⁸⁹⁾. Bu bulgular kararsız koroner hastalığı olan alt grupta da gözlenmiştir.

ESPRIT çalışmasında, akut koroner sendrom hastalarında randomizasyondan sonraki 48 saat içinde ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damarın acilen revaskülarizasyon oranı plaseboyla %15 iken eptifibatidle %7.9 (p=0.0015) bulunmuştur, bu veriler stent implantasyonu ve eptifibatidin olumlu etkisini doğrulamıştır.

Son zamanlarda yayımlanmış PCI-CURE çalışmasında (CURE'un önceden planlanmış bir alt-grup analizi) klopidogrelle ön tedavinin olumlu etkileri araştırıldı (190). 30 günde kardiyovasküler ölüm oranında ve MI oranında anlamlı ($p=0.04$) (%4.4'den %2.9'a) düşme gözlemlendi⁽¹⁹⁰⁾. 30 gün ile izlem döneminin sonu arasında klopidogrelin uzun süreli kullanımı kardiyovasküler hastalık, miyokard infarktüsü veya rehospitalizasyon oranlarını da düşürmüştür (%25.3 vs %28.9).

Tüm PKG'li AKS çalışmalarında PKG'le ilişkili mortalite oranları çok düşük bulunmuştur. Stent implantasyonundan sonra hastalar genelde 1 ay süreyle klopidogrel ve aspirin kombinasyonu önerilerek taburcu edilir⁽¹⁵⁵⁾. PCI-CURE PKG'den sonra uzun dönemde (PCI-CURE'de ortalama 8 ay) klopidogrel kullanımının kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü veya herhangi bir revaskülarizasyon oranını daha fazla azalttığını düşündürmektedir⁽¹⁹⁰⁾. Az sayıda olguda trombektomi kateterleri, distal koruyucu aletler vb yararlı olabilir, ancak bu aletlerin yararları ve kesin endikasyonlarını tanımlayabilmek için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Koronar arter bypass cerrahisi

EuroHeart Survey günümüzdeki CABG oranlarının oldukça düşük olduğunu ortaya koymuştur (11); bu oran %5.4'dür, ancak ülkeler arasında büyük değişkenlikler söz konusudur. Aksine, FRISC II ve TACTICS çalışmalarında invaziv gruptaki hastaların sırasıyla %35.2 ve %20'si CABG geçirmiştir^(51, 184). Modern cerrahi teknikler sayesinde operatif mortalite düşüktür⁽¹⁹¹⁾. FRISC II çalışmasında cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda mortalite oranları 1 ay takipte %2; TACTICS'de ise %1.7 bulundu. Postenfarkt kararsız anjina için cerrahide operatif mortalite oranları (%6.8, sınırlar:%0-16) ve periopeartif miyokard infarktüsü oranları (%5.9, sınırlar: %0-15) daha yüksekti. Bypass greftleme yapılan kararsız koroner arter hastalığı olanlarda risk profili oldukça değişkendir. Peri-operatif mortalite ve morbidite ciddi kararsız anjinası olanlarda ve son zamanlarda (<7 gün) geçirilmiş miyokard infarktüsünü takiben beliren kararsız anjinası olanlarda daha yüksektir. Yine de, cerrahi işlemler sol ana koroner veya çok damar hastalarında ve infarktüsten hemen kısa süre sonra (<7 gün) gerçekleştirilmesine rağmen; son yıllarda yapılan birçok invaziv çalışmada (FRISC II, TACTICS) CABG'de mortalite oranlarının düşük bulunduğu vurgulanmalıdır (%2.1).

Cerrahi uygulanmış ve başlangıçta agresif antitrombosit tedavi verilmiş olan hastalarda kanama riski göz önünde bulundurulmalıdır: PURSUIT çalışmasında toplam 78 hastaya çalışma ilacının kesilmesinden sonraki iki saat içinde acil CABG uygulanmıştır. Majör kanama bakımından gruplar arasında fark yoktu; plasebo alanlarda %64, eptifibatid alanlarda %63⁽¹⁹²⁾. Kan transfüzyon oranları birbirine yakındı (%57 vs %59). Bizzarri buna benzer gözlemleri tirofiban için de bildirmiştir.⁽¹⁹³⁾

CURE çalışmasında klopidogrel grubundan 1822 hastaya bypass cerrahisi uygulandı.

Genel anlamda CABG sonrası majör kanama riskinde herhangi bir artış olmadı (%1.3 vs %1.1), ancak klopidogrel cerrahiden 5 gün önce kesen 912 hastada majör kanama oranları klopidogrel grubunda daha yüksek bulundu (%9.6 vs %6.3, $p=0.06$)⁽¹⁵³⁾.

Genel anlamda agresif antitrombosit tedavi ile ön-tedavi erken CABG için yalnızca rölatif bir kontrendikasyon olarak kabul edilmelidir; ancak kanamayı azaltmak için özel cerrahi önlemler alınması gerekebilir, ve bazı durumlarda trombosit transfüzyonu ihtiyacı doğabilir. Yine de, acil bir ameliyat gerekli değilse, ilacı kesip 5 günden sonra cerrahinin planlanması uygun olur. Clark ve arkadaşları fragmin kesildikten sonraki 12 saat içinde ve 12 saatten sonra CABG'ye alınan kararsız anjinalı hastaları kıyasladığında, 12 saat içinde dalteparini almış hastalarda diğerlerine kıyasla anlamlı düzeyde kan kaybı geliştiğini ortaya koymuşlardır; dalteparinin cerrahiden 12 saatten daha önce kesilmesini önermişlerdir⁽¹⁹⁴⁾.

Perkutan koroner girişim veya cerrahi için özel endikasyonlar

Tek damar hastalığı ve revaskülarizasyon endikasyonu bulunan hastalar genelde stent implantasyonlu perkutan koroner girişimle ve ek olarak GPIIb/IIIa inhibitörleri ile tedavi edilir. Bu hastalarda cerrahi revaskülarizasyon genelde sadece uygunsuz anatomi (damarların aşırı tortüöz olması, belirgin açılanma yapması vb) güvenli perkütan girişimi engelliyorsa düşünülmelidir.

Sol ana koroner veya üç damar hastalığı, özellikle sol ventriküler disfonksiyonla birlikte ise, genelde CABG uygulanır. Bu durumda CABG'nin surviyi uzattığı, yaşam kalitesini artırdığı ve yeniden başvuruları önlediği kanıtlanmıştır^(195,196). Ayrıca PKG'den daha az masraflıdır, çünkü semptomları gidermede daha etkili ve tekrar girişim gereksinimi daha azdır⁽¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾.

İki damar hastalığı olanlarda (veya lezyonları stente elverişli olan üç damar hastalarında) cerrahinin perkütan koroner girişime nisbeten üstünlüğü hasta bazında değerlendirilmelidir. BARI ve CABRI çalışmalarında kararsız anjinalı hasta alt gruplarında anjiyoplasti ve cerrahi grupları arasında hastane içi mortalite ve miyokard infarktüsünün kombine son noktaları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir⁽¹⁹⁷⁻²⁰²⁾. Öte yandan, her iki çalışmada da, tekrar revaskülarizasyon girişimi bakımından anlamlı bir fark mevcuttu, bu fark PTCA grubunda (yaklaşık %40-60) CABG grubundan (yaklaşık %5-10) daha yüksekti. BARI çalışmasında hastalar 7 yıl süreyle izlendi; bu süre boyunca diabetes mellituslu hastalar dışında mortalite oranları farklı değildi, diyabetik hastalarda ise cerrahinin sonuçları PTCA yapılanlara kıyasla daha iyi bulunmuştur⁽¹⁹⁷⁾. Girişimsel kardiyoloji sürekli ve hızla gelişen bir alandır; cerrahi teknikler de gelişmektedir. Perkütan koroner girişimin günümüzdeki en iyi uygulama şekli ARTS çalışmasında sunulmuştur⁽²⁰³⁾. Bu randomize çalışmada çok damarlı KAH'da stent koyma ve CABG'nin maliyet analizi ve etkinliği kıyaslanmıştır. Toplam 1200 hasta randomize edilmiştir. Kararsız anjinalı hastaların oranı her iki grupta da %36 civarındadır, ancak kararlı ve kararsız anjinalı hastalar arasında fark bulunmuyordu.

Stent grubunun %97'inde cerrahi grubunun ise %96'sında başarı elde edildi. 30 günde toplam istenmeyen olay oranı (ölüm, MI, inme, revaskülarizasyon ihtiyacı) stent grubunda %8.7, cerrahi grubunda %6.8 bulundu ($p=ns$). 2 yıllık izlemde stent grubunda sonradan revaskülarizasyon ihtiyacı bakımından fark saptandı (%20.5 vs %15.2). Diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir: SOS çalışmasında 1 yıllık izlemde PKG grubunda cerrahi yapılan gruba kıyasla daha yüksek (%1.6'a karşılık %0.6) kardiyak mortalite oranı saptandı; ERACI II çalışmasında ise tam tersi sonuçlar elde edildi (cerrahi grubunda %5.7 vs PKG grubunda %0.9)⁽²⁰²⁾.

Seçilmiş hasta gruplarından elde edilen bu sonuçlardan çıkarımda bulunmak zordur, ancak genel anlamda bir yöntemin diğerine net bir üstünlüğü yok gibi görünmektedir. Öte yandan, çok damar hastalığı bulunan birçok hastada lezyonların bir kısmında anjiyoplasti ve stent uygulaması başarı sağlayamaz, bu nedenle cerrahi ilk tercih olabilir.

PKG'in yarar sağlamayacağı ve total revaskülarizasyon gerektiren, ancak erken cerrahinin büyük risk oluşturduğu çok damar hastalarında yalnızca suçlu damara inisyel bir perkutan koroner girişim tercih edilebilir. Cerrahi tedaviyi engelleyen ciddi komorbiditesi bulunan hastalarda da 'aşamalı perkütan tedavi' uygun olabilir. Ciddi komorbiditesi bulunan sol ana koroner darlığı hastalarında, stent implantasyonu ile birlikte anjiyoplasti bazı olgularda kabul edilebilir bir yöntemdir.

Girişim uygulanacak hastalarda (PKG veya CABG) girişim öncesi veya sonrasında MI oranlarını kıyaslanmanın zor olduğu belirtilmelidir. Önceki çalışmalarda (FRISC II ve TACTICS) girişimi takiben veya konzervatif grupta enzim artışı için farklı eşik değerler kullanılmıştır^(51,184). Birkaç çalışmada, spesifik durumlar için standart ancak farklı tanımlar belirlenmiştir: perkütan girişim için normal değerin ≥ 3 katı enzim artışı, medikal tedaviyi takiben normal değerin ≥ 2 katı enzim artışı, CABG'yi takiben normal değerin ≥ 5 katı enzim artışı. Ancak bu farklı eşik değerler herhangi bir patofizyolojik temele dayanmamaktadır. Buna göre, miyokard infarktüsünün yeniden tanımlanması için konsensus bildirisi tüm durumlar için benzer eşik değerlerin kullanılmasını önermektedir⁽⁵⁾.

Invazif tedavi stratejisi vs konservatif strateji

İki randomize çalışmada modern cerrahi ve modern anjiyoplasti ile güncel medikal tedavi yöntemleri kıyaslanmıştır. FRISC II çalışmasında başvurudan önceki 48 saat içinde göğüs ağrısı gelişen, ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu veya normal sınırların üzerinde biyokimyasal belirteçleri bulunan yüksek riskli kararsız anjinalı 2457 hasta yer almıştır⁽¹⁸⁴⁾. Erken invaziv girişime alınan hastalara ortalama 4. günde (PTCA) veya 8. günde (CABG) uygulandı ve noninvaziv gruba yalnızca ciddi anjina için girişim uygulandı. Revaskülarizasyon girişimleri invaziv grubun %71'inde, konzervatif grubun ise %9'unda ilk 10 gün içinde; invaziv grubun %78'inde ve konzervatif grubun ise %43'ünde 12 ay içinde gerçekleştirilmiştir. Birinci yılda, PKG invaziv gruptaki hastaların %44'ünde, konzervatif gruptaki hastaların ise %21'inde gerçekleştirilmiştir.

Hastaların 2/3'üne stent implantasyonu uygulanırken, yalnız %10'una abciximab verildi. İnvaziv koldaki hastaların %38'ine ve konservatif gruptakilerin ise %23'üne CABG uygulandı. 1 yıllık izlemde total mortalitede invaziv tedavi lehine %2.2'ye karşılık %3.9 azalma gözlenirken (rölatif azalma: 0.57, (%95 CI: 0.36-0.90), miyokard infarktüsünde %8.6'ye karşılık %11.6 azalma (rölatif azalma: 0.74, (%95 CI: 0.59-0.94) gözlenmiştir. Buna göre, invaziv grupta noninvaziv gruba kıyasla ölüm veya miyokard infarktüsü son noktasında belirgin bir azalma saptandı: %10.4'e karşılık %14.1 (rölatif risk=0.74 (%95 CI 0.60-0.92)). Bu olumlu etki kadınlarda değil de erkeklerde gözlenmiştir⁽²⁰⁴⁾. Ayrıca anjinal semptomları ve yeniden başvuru ihtiyacı invaziv girişimle yarıya inmiştir.

TACTICS çalışmasında persistan ST segment yükselmesi bulunmayan akut koroner sendromlu 2220 hasta yer almıştır. Bu hastalar ya rutin koroner anjiyografi sonrası uygunsa revaskülarizasyondan oluşan erken invazif strateji grubuna (2-48 saat) veya sadece rekürren iskemi ya da anormal stres testi mevcutsa kateterizasyonun uygulandığı konservatif gruba randomize edilmişlerdir.⁽⁵¹⁾ Çalışmada, invaziv tedaviye yönlendirilen hastaların %60'ına hastane içinde bir girişim uygulanmıştır, medikal tedaviye alınanların %36'sına revaskülarizasyon işlemi uygulandı. Yine de, primer son noktanın oranı (ölüm, non-fatal MI, ve AKS nedeniyle rehospitalizasyon birlikte) 6 aylık izlemde anlamlı düzeyde azalmıştır (%19.4'den %15.4'e) (ARR: %4, rölatif risk azalması:0.78, (%95 CI: 0.62-0.97; p=0.025)). 6 ayda ölüm veya non-fatal miyokard infarktüsü oranı benzer şekilde düşmüştür (%7.3 vs %9.5; ARR: %2.2 rölatif risk azalması: 0.74; (%95 CI: 0.54-1.00; p<0.05)). Bu invaziv stratejide troponin T düzeyi >0.01 ng/ml olan hastalar troponin T negatif hastalarda gözlenmeyen bir yarar sağlamıştır.

qFRISC II ve TACTICS çalışmasında, kararsız koroner arter hastalığı olan yüksek riskli hastalarda, modern antiiskemik ve anti trombotik ilaçları takiben modern invaziv bir stratejinin konservatif yöntemlere kıyasla ölüm, miyokard infarktüsü, semptomlar ve yeniden başvurularda belirgin azalma sağladığı gözlenmiştir^(51, 184) (kanıt düzeyi:A).

Akut koroner sendromlarda tedavi stratejisi

Bundan sonraki paragraflarda akut koroner sendrom şüphesi ile başvuran hastaların çoğunda uygulanabilir bir strateji sunulacaktır. Öte yandan, bazı hastalarda spesifik bulguların önerilen stratejilerden sapma sonucu geliştiği ve gelişebileceği öngörülmelidir. Her hasta için, hekim hastasının öyküsü, klinik belirtileri, gözlem ve hospitalizasyon sürecindeki bulgular ve elde bulunan tedavi seçeneklerini göz önünde bulundurarak bireysel bir karar vermelidir. 'Kılavuzlar kılavuz olarak kullanılmalıdır' ilkesi olguların çoğunda geçerli olmakla birlikte, bazı hastalarda veya bazı özel durumlarda diğer seçenekler daha uygun olabilir.

Klinik geliş sırasındaki ilk değerlendirme

Hastaların çoğunda göğüste rahatsızlık hissi (göğüs ağrısı) bulunabilir ve akut koroner sendrom şüphesi yalnızca bir ön tanıdır. İlk değerlendirme şu dört aşamadan oluşur: (Şekil 8):

1) Dikkatli bir anamnez alınması ve semptomların ayrıntılı bir şekilde tanımlanması önemlidir. Fizik muayenede valvuler kalp hastalığı (aort stenozu), hipertrofik kardiyomiyopati, kalp yetersizliği ve pulmoner hastalık açısından ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır.

2) Bir elektrokardiyogram alınır: mümkünse özellikle önceden sol ventrikül hipertrofisi veya bir koroner hastalık gibi kardiyak patolojisi olan hastalarda daha önce çekilmiş bir EKG değerlidir. EKG, AKS şüphesi bulunan hastaların farklı tedavi yaklaşımları gerektiren iki kategoriye ayrılmasına olanak tanır:

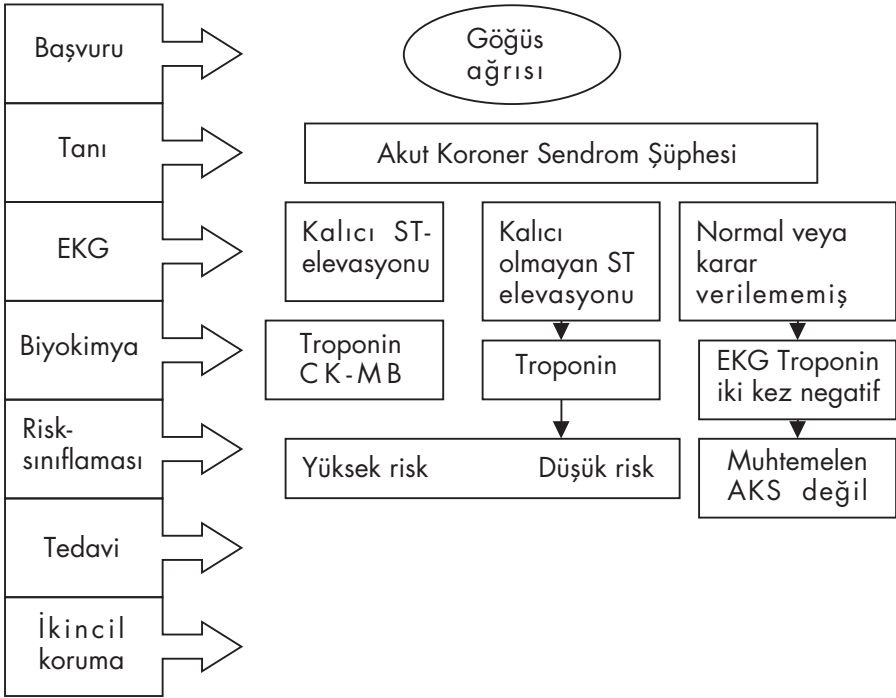
a) ST segment yükselmesi büyük bir koroner arterin tam tıkalı olduğunu ve acil tedavi gerektiğini gösterir. Bu durum EuroHeart Survey AKS olgularının %42'sinde söz konusuydu (11). Bu hastalarda yaklaşım bu kılavuzun konusu dışında kalmaktadır ve bu konuya Akut Miyokard Infarktüsü konusunda Avrupa Birliği Kılavuzu'nda yer verilmiştir (4).

b) Persistan ST segment yükselmesi olmaksızın ST segment değişiklikleri veya normal bir EKG (olguların %51'inde).

c) Az sayıda olgu (%7) dal bloğu veya pacemaker ritmi gibi belirsiz EKG değişikliklerine sahiptir ve bir özellik göstermez.

3) Son iki durumda, daha ileri tanımlama için biyokimyasal belirteçlerin kullanılması gerekir: laboratuvar değerlendirmeleri hemoglobin (anemiye araştırmak için) ve tercihan troponin T ve troponin I olmak üzere miyokard hasarı belirteçlerini içermelidir. Troponinlerin veya kardiyak enzimlerin konsantrasyonu artarsa, geri dönüşümsüz bir hücre hasarı meydana gelir ve hastalar konsensus konferansında yapılan tanımlama çerçevesinde miyokard infarktüsü geçirmiş olarak kabul edilmelidir (5).

4) Daha sonra çok derivasyonlu EKG ile iskemi izleminden oluşan bir gözlem dönemi başlar. Hastada yeniden göğüs ağrısı gelişirse, 12-derivasyonlu bir EKG çekilmeli ve semptomlar spontan olarak veya nitratlarla düzeldiğinde çekilenle kıyaslanmalıdır. Ek olarak, sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek ve göğüs ağrısı yapan diğer kardiyovasküler hastalıkları ekarte etmek amacıyla bir ekokardiyogram planlanabilir. Son olarak, 6-12 saat sonra ikinci bir troponin ölçümü yapılmalıdır.



Şekil 8. Akut koroner sendromlar: ilk değerlendirme

Hastalar bundan sonra AKS olarak sınıflandırılabilir, miyokard infarktüsü (nekroz belirteç artışla birlikte) ve kararsız anjina (EKG değişikliği bulunmasına rağmen nekroz bulgusunun gözlenmemesi) şeklinde sınıflanabilir, geri kalanlar diğer hastalıklar veya henüz tanımlanmamış semptomlar olarak adlandırılır. Bir kez tanı konulduktan sonra, persistan ST-segment yükselmesi olmayan (ST segment çökmesi, negatif T dalgası, T dalgalarında psödonormalizasyon veya normal EKG) ancak akut koroner sendromlarda persistan veya rekürren göğüs ağrısı olan hastalarda 75-150 mg/gün aspirin, klopidogrel (bu endikasyon için bir kez onaylanmış), düşük molekül ağırlıklı heparin veya fraksiyone olmayan heparin, beta bloker ve oral veya intravenöz nitratlarla medikal tedaviye başlanmalıdır. Klopidogrel aspirine karşı hipersensitivitesi veya gastrointestinal intoleransı bulunan hastalarda aspirinin yerine kullanılmalıdır. Kalsiyum antagonistleri beta blokerler için kontrendikasyonu bulunan veya bu grubu tolere edemeyen hastalarda beta blokerler yerine seçilmelidir. Sonraki izlem periyodunda (6-12 saat) göğüs ağrısı tekrarı bakımından yakın takip yapılmalı ve geliştiği takdirde EKG tekrarlanmalıdır. Hemodinamik instabilite belirtileri dikkatle kaydedilmeli (hipotansiyon, pulmoner hız) ve tedavi edilmelidir.

Bu inisyel dönemde klinik, elektrokardiyografik ve biyokimyasal verilere dayanarak risk değerlendirmesi yapılmalı ve ileri tedavi yöntemi seçilmelidir (Şekil 9). Risk belirlenmesi sonucunda iki hasta grubu ortaya çıkabilir: yüksek riskli ve düşük riskli hastalar.

Risk belirlenmesine göre stratejiler

Miyokard infarktüsü veya ölüm açısından yüksek risk altında olduğuna karar verilen hastalar

Yüksek riskli hastalar:

- a) rekürren iskemisi olanlar (ya rekürren göğüs ağrısı ya da dinamik ST segment değişikliği olan hastalar (özellikle ST segment çökmesi veya geçici ST segment yükselmesi)
- b) erken post-infarktüs kararsız anjinası olanlar
- c) artmış troponin düzeyleri olanlar
- d) gözlem döneminde hemodinamik instabilite gösterenler
- e) major aritmisi olanlar (tekrarlayıcı ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon)
- f) diyabetes mellitusu bulunan hastalar
- g) ST segment değişikliğinin değerlendirilmesini engelleyici bir EKG örneği gösterenler

Bu hastalarda şu stratejinin izlenmesi önerilir:

- a) Anjiyografi için beklerken ve hazırlık yaparken, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi sürdürülmelidir. GPIIb/IIIa inhibitörlerine başlanmalı ve anjiyografi yapılacaksa işlemden sonraki 12 (abciximab) veya 24 saat (tirofiban, eptifibatid) sonra dek sürdürülmelidir.
- b) Koroner anjiyografi aşırılı olmamakla birlikte mümkün olduğunca çabuk planlanmalıdır. Az sayıda hastada ilk bir saat içinde koroner anjiyografi ihtiyacı bulunmaktadır. Bu grup ciddi iskemisi, majör aritmisi ve hemodinamik instabilitesi olan hastalardan oluşur. Olguların çoğunda koroner anjiyografi ilk 48 saat içinde veya en azından hospitalizasyon süresi içinde gerçekleştirilir. Miyokard revaskülarizasyonu için uygun lezyonlu hastalarda en uygun yöntem konusunda lezyonların boyutu ve özellikleri ayrıntılı şekilde değerlendirildikten ve gerekirse cerrahi konsültasyonu istendikten sonra karar verilmelidir. Genelde, kararsız anjinada revaskülarizasyon girişimi seçimi konusundaki öneriler elektif revaskülarizasyon işlemleri ile benzerdir. Tek damar hastalığı bulunanlarda ilgili damara yönelik perkütan koroner girişim ilk seçenektir. Sol ana koroner veya üç damar hastalığında, özellikle sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda cerrahiye engeleyici ciddi komorbidite varlığı dışında önerilen yöntem CABG'dir. Çift damar ve bazı olgularda üç damar koroner hastalığında ya perkütan koroner girişim ya da koroner bypass cerrahisi uygun olur. Bazı hastalarda balon anjiyoplasti ve ilgili lezyona stent implantasyonunu takiben diğer lezyonlar açısından perkütan girişim ya da CABG açısından yeniden değerlendirme yapılması şeklinde aşamalı bir cerrahi girişim düşünülebilir. Perkütan girişim seçilirse aynı oturumda anjiyografiden sonra uygulanabilir.

PKG için uygun lezyonlu hastalarda klopidogrel verilir. CABG planlanan hastalarda operasyon ertelenmediği takdirde klopidogrel kesilmelidir. Bu durumda operasyondan yaklaşık 5 gün önce ilaç kesilmelidir. Anjiyografide lezyonların boyutu ve/veya distal run-off nedeniyle revaskülarizasyon olanağı görülmezse, ya da majör koroner bir stenoz yoksa hasta medikal tedaviye yönlendirilmelidir. Akut koroner sendrom tanısı yeniden gözden geçirilebilir ve mevcut septomlar açısından olası diğer nedenler araştırılmalıdır. Öte yandan, belirgin bir stenozun bulunmaması akut koroner sendrom tanısını ekarte ettirmez. Bazı hastalarda ergonovin testi aşırı koroner vazokonstriksiyonu saptayabilir veya ekarte ettirebilir.

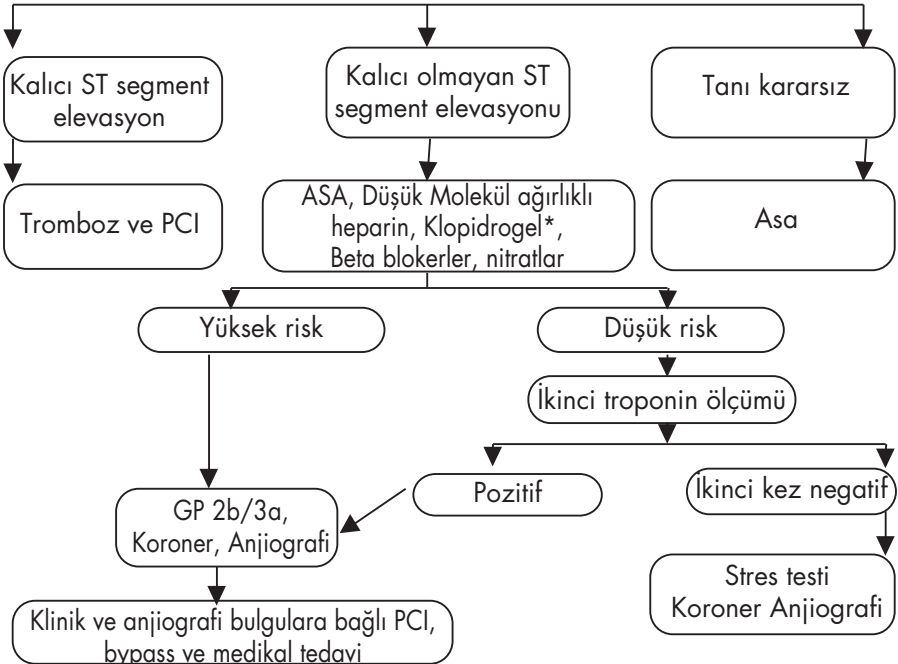
Kısa sürede Miyokard infarktüsü ve ölüm gelişimi açısından düşük riskli olduğu düşünülen hastalar

Düşük riskli hastalar şunlardır:

- Gözlem dönemi boyunca göğüs ağrısı tekrarlamayan hastalar
- ST segment çökmesi veya yükselmesi bulunmayan ancak negatif T dalgaları olan veya normal EKG'si olan hastalar
- Troponin veya diğer biyokimyasal miyokardiyal nekroz belirteçleri ilk ve tekrarlanan (6-12 saat içinde) ölçümlerde negatif bulunan hastalar

AKUT KORONER SENDROM ŞÜPHESİ

Fizik Muayene , EKG ve kan tetkikleri



* Hasta 5 gün içinde bypass olacaksa klopidogrel atlayın

Şekil 9. Akut koroner sendromlarda önerilen strateji

Bu hastalarda aspirin, klopidogrel (300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün), beta blokerler, belki nitratlar veya kalsiyum kanal blokerleri ile oral tedavi önerilmelidir. Sekonder koruyucu önlemler aşağıda belirtildiği şekilde uygulanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin gözlem dönemini takiben herhangi bir EKG değişikliği gözlenmediğinde ve ikinci bir troponin ölçümü negatif saptandığında kesilebilir.

Stres testi önerilir. Böyle bir testin amacı öncelikle koroner arter hastalığı tanısını koymak veya doğrulamak ve ikinci olarak da , koroner arter hastalığı olanlarda sonraki olayların gelişimi açısından riski değerlendirmektir. Stres testi sırasında belirgin iskemili hastalarda, bu durum özellikle bisiklet veya treadmill gibi düşük iş yükünde ortaya çıktığında, koroner anjiyografi ve sonradan revaskülarizasyon düşünülmelidir. Standart bir egzersiz testinin karar verdiremeyebileceği (düşük iş yükünde anormallik bulunmaması) göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür hastalarda ek bir stres ekokardiyogramı veya stres miyokard perfüzyon sintigrafisi uygun olabilir. Daha ayrıntılı bilgi ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography'nin kardiyak egzersiz testi konusundaki kılavuzunda bulunmaktadır⁽²⁰⁵⁾. Bazı hastalarda özellikle gözlem dönemi boyunca normal bir elektrokardiyogramı olan, miyokard nekroz belirteçleri artmamış, stres testi normal ve egzersiz toleransı iyi olanlarda, tanı kesinlik kazanmayabilir. Hastaneye başvuruya neden olan semptomlar miyokard iskemisinden kaynaklanmamış olabilir; diğer organ sistemleri açısından ek incelemeler uygun olabilir. Her durumda, bu tür hastalarda kardiyak olayların gelişme riski çok düşüktür. Bu yüzden, daha sonra poliklinik şartlarında yapılmak üzere ek testler planlanmalıdır.

Uzun vadeli yaklaşım

Gözlemsel çalışmalar rekürren kardiyak olayların çoğunun ilk akut koroner sendrom prezentasyonundan sonraki birkaç ay içinde geliştiğini göstermektedir.^(33,58) Bir hastanın klinik durumunun başlangıçta stabilize olması alta yatan sürecin stabilize olduğu anlamına gelmez. Rüptüre plakların iyileşme süreçlerinin süresi konusunda çeşitli veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda akut koroner sendromda medikal tedaviyi takiben inisyel bir klinik stabilizasyon elde edilmesine rağmen, söz konusu lezyonların hızlı ilerleme potansiyeli bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁶⁾. Kararsız anjina veya miyokard infarktüsünü takiben 6 ay boyunca artmış trombin oluşumu gözlemlendiği bildirilmiştir.⁽³²⁾ Ayrıca, aspirine ek olarak heparinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda heparinin kesilmesini takiben klinik olaylar gözlemlendiği bildirilmiştir^(140,207). Yine de, FRISC II'de düşük molekül ağırlıklı heparine devam edilmesinin yalnızca invaziv girişim için bekleyen hastalarda yararlı olduğu bildirilmiştir. AKS tanısını takiben tüm hastalarda agresif risk faktörü modifikasyonu gerekir.

Hastaların sigarayı bırakmaları zorunludur: hastalar sigaranın majör bir risk faktörü olduğu konusunda aydınlatılmalıdır. Hastaların sigara bırakma kliniklerine yönlendirilmesi önerilir ve nikotin replasman tedavisi düşünülebilir. Kan basıncı kontrolü yapılmalıdır. Aspirin reçete edilmelidir (75-150mg/gün). Antiitrombosit çalışmacılarının meta-analizine göre, yüksek doz aspirinin herhangi bir avantajı yoktur (208). MI öyküsü bulunan hastalarda aspirinle ortalama 27 aylık tedavi 1000 hastada 36 adet daha az vasküler olay, 18/1000 adet daha az nonfatal MI ve 14/1000 adet daha az ölüm anlamına gelmektedir⁽¹⁵¹⁾. CURE çalışması sonuçlarına dayanarak klopidogrel en az 9, belki de 12 ay süreyle 75 mg dozunda reçete edilmeli ve aspirinin dozu 75-100 mg'a indirilmelidir⁽¹⁵³⁾. Beta blokerler miyokard infarktüsünü takiben hastanın prognozunu iyileştirir ve akut koroner sendromdan sonra tedavi sürdürülmelidir. Lipid düşürücü tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri yüksek veya orta ve hatta düşük (<3 mmol/lı) LDL kolesterol düzeyleri bulunan hastalarda mortaliteyi azaltır (Heart Protection Study). PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS ve TACTICS'den küçük hasta grupları statinlerin akut koroner sendromlarda acil bir olumlu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir, ancak bu veriler randomize değildir. MIRACL çalışmasında 3086 hastada randomize olarak atorvastatin (başvurudan ortalama 63 saat sonra 80 mg/gün dozunda ve 16 hafta süreyle verilmiştir) ile birlikte diyetle karşılık plasebo ile kıyaslanmıştır⁽²⁰⁹⁾. Primer son nokta (ölüm, non-fatal MI, kötüleşen anjina nedeniyle 16 haftada rehospitalizasyon son noktasının bir birleşimi) marjinal bir şekilde pozitif (p=0.0459): %14.8 vs %17.4, ancak ölüm/MI gibi son noktalar bakımından gruplar arasında fark yoktu (%10.1 vs %10.9). Primer son noktadaki fark rekürren anjina nedeniyle rehospitalizasyondan kaynaklanıyordu (%6.2 vs %8.4). RIKS-HIA kayıtlarında (Register of Information and Knowledge About Swedish Intensive Care Admissions) 1 yıllık mortalite oranı statinle taburcu edilmiş ST yükselmesi bulunmayan MI hastalarında, tedavisiz taburcu edilenlere kıyasla daha düşüktü^(210, 211). Statinlerin akut koroner sendromlarda (A to Z) acil olumlu yanıt sağlayıp sağlamadığı ve yüksek dozların orta dozlardan (TNT, SEARCH, IDEAL) daha etkili olup olmadığı konusunda diğer spesifik çalışmalar devam etmektedir. Birkaç lipid düşürücü anjiyografik çalışma olumlu klinik sonucu aterosklerotik regresyona değil inflame plağın pasifleştirilmesi, endotelial disfonksiyonun geri dönüştürülmesi veya protrombotik faktörlerin azalması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Koroner sendromlardan sekonder korunmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin rolü olabileceği öne sürülmüştür. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda gerçekleştirilen randomize SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) ve SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) çalışmalarında, AKS'u olduğu bilinen hastalarda ACE inhibitörlerinin kardiyak olayları azalttığı bildirilmiştir^(212, 214). MI oranında azalma aktif tedaviden 6 ay sonra belirginleşmiştir. Bu veriler güçlü bir şekilde ACE inhibisyonunun kan basıncı kontrolünün ötesinde etkileri olduğunu düşündürmektedir^(215,216).

Bu düşünce, bu avantajın aynı zamanda plak stabilizasyonu ile ilişkili olduğu yönündeki deneysel veriler ve 4-6 yılda kardiyovasküler ölüm oranında azalma (%8.1 vs %6.1) (ARR: %2, rölatif risk: 0.4 (%95 CI, 0.64-0.87); $p < 0.001$) ve MI oranında azalma (rölatif risk: 0.80 (%95 CI, 0.70-0.90); $p < 0.001$) geliştiğini gösteren HOPE çalışması ile de doğrulanmıştır⁽²¹⁷⁾.

Ote yandan, HOPE'da, ST ve T dalga değişikliğine göre kararsız anjinal olarak tanımlanan hastalarda herhangi bir olumlu etki gösterilememiştir, ancak bu rastlantısal da olabilir⁽²¹⁸⁾. Bu bulguları doğrulamak amacıyla başka çalışmalar da gerçekleştirilmektedir: EUROPA (EUropean trial of Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) ve PEACE (prevention of events with ACE inhibitors study) akut koroner sendromların gelişimini önlemek üzere yeni stratejiler oluşturabilecek çalışmalardır. Koroner ateroskleroz ve komplikasyonları multifaktöriyeldir, kardiyak olayları azaltmak üzere tüm önlenebilir risk faktörlerini gidermek üzere çaba sarfedilmelidir.

Özet

Akut koroner sendromlar önemli bir halk sağlığı sorunudur ve Avrupa genelinde yıllık hospitalizasyonların büyük bir kısmını oluşturur. Modern tedavilere rağmen mortalite oranları, miyokardiyal infarktüs ve 6 aylık izlem dönemi içinde akut koroner sendrom nedeniyle rehospitalizasyon oranları halen çok yüksektir. Klinik muayeneden sonra, elektrokardiyogram kaydını takiben mümkünse sürekli çok derivasyonlu ST-T segment izlemi yapılması gerekir. Troponin T, I ve CK-MB düzeylerini belirlemek üzere kan örnekleri alınmalıdır. A) *ST segment yükselmesi bulunan hastalarda* PKG veya trombolizle acil koroner rekanalizasyon yapılması gerekir.

B) *Persistan ST segment yükselmesi bulunmayan hastalarda* aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin, klopidogrel, kontrendike değilse beta blokerler ve nitratlarla bazal tedavi uygulanmalıdır. Risk belirlenmesinde klinik veriler, EKG ve troponin ölçümleri değerlendirilmelidir.

İki hasta grubu tanımlanabilir:

1) Yüksek riskli hastalara (persistan veya rekürren iskemi, ST segment çökmesi, diabetes, artmış troponin, hemodinamik veya aritmik instabilite) maksimum bazal tedavi, GPIIb/IIIa reseptör inhibitörlerini takiben hospitalizasyon devam ederken koroner anjiyografi uygulanmalıdır. Bu inceleme hemodinamik instabilitesi olan veya rekürren yaşamı tehdit edici aritmileri olan hastalarda acilen uygulanmalıdır. PKG için uygun lezyonları olan hastalara klopidogrel verilmelidir. Bu ilaç aynı zamanda koroner lezyonları hiçbir koroner revaskülarizasyon girişimine uygun olmayan hastalara da uygulanmalıdır. CABG planlanan hastalarda operasyon ertelenmediği takdirde klopidogrel verilmemelidir, ertelenirse ilaç operasyondan önceki son 5 günde kesilmelidir. Klopidogrel koroner anjiyogram tamamen normalse de kesilmelidir.

2) Düşük riskli hastalar, rekürren göğüs ağrısı olmayan, T dalga inversiyonu, düz T dalgası bulunan, normal EKG'li ve troponin negatif olan hastalardır. Bu olgularda, troponin ölçümü 6-12 saat arasında tekrarlanmalıdır.

Bu ölçüm iki kez negatifse heparin kesilebilir, ancak aspirin, beta blokerler ve nitratlara devam edilmeli ve klopidogrel verilmelidir. Taburcu etmeden önce veya mümkün değilse sonraki günlerde stres testi uygulanarak koroner arter hastalığı olasılığı ve şiddeti değerlendirilmelidir. Bu incelemenin ardından koroner anjiyografi uygulanabilir.

Tüm olgularda risk faktörleri ile agresif mücadele edilmelidir: sigara içme yasağı, düzenli egzersiz, aspirin, en az 9 ay klopidogrel, kontrendikasyon yoksa beta blokerler ve statinler izlem dönemi boyunca sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
2. Davies M. Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl I): 3-7.
3. Davies M. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1997; 336: 1312-13.
4. Task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: prehospital and in-hospital management. *Eur Heart J* (in Press).
5. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW 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.
7. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. 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* 2000; 102: 1193-209.
8. Hall R. Guidelines on the management of unstable angina. *Heart* 2001; 85: 132.
9. Verstraete M, Prentice CR, Samama M, Verhaeghe R. A European view on the North American fifth consensus on anti-thrombotic therapy. *Chest* 2000; 117: 1755-70.

10. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. Task Force Report: The legal implications of medical guidelines. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 1152-7.
11. Battler A. European Heart Survey of Acute Coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201
12. Fox K, Goodman S, Klein W, Brieger D, Steg P, Dabbous O, Avezum A. Managements of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-89.
13. GRACE I. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
14. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-7.
15. Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-18.
16. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90: 2126-46.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
18. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
19. Burke APFA, Tang AL. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
20. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
21. Farb ABA, Tang AL. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354-63.
22. Arbustini EDBB, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269-72.
23. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
24. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.

25. Kaartinen M, van der Wal A, van der Loos C. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 606-12.
26. Arbustini E, De Servi S, Bramucci E et al. Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in unstable angina, stable angina, and restenosis after either atherectomy or angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 75: 675-82.
27. Arbustini E, Morbini P, De Servi S et al. Histopathologic features in atherectomy samples obtained from patient with unstable angina, stable angina and restenosis. Directional Atherectomy Lombardi Group. *G Ital Cardiol* 1996; 26:623-33.
28. Toschi VGR, Lettino M., Fallon JT. Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. *Circulation* 1997; 95: 594-9.
29. Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.
30. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E-120E.
31. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation* 1995; 92: 2033-5.
32. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
33. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1534-9.
34. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 65-9.
35. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998; 31:3-11.
36. Fisch C. *The clinical ECG; sensitivity and specificity.* Elsevier, 1997.
37. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
38. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-92.
39. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365-73.

40. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984;310: 1273-8.
41. Davies E, Gawad Y, Takahashi M et al. Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I. *Clin Biochem* 1997; 30: 479-90.
42. Katus HA, Looser S, Hallermayer K et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386-93.
43. Ja e AS, Ravkilde J, Roberts R et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
44. Giannitsis E, Muller-Bardor M, Kurowski V et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-17.
45. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96:2953-8.
46. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-9.
47. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Ja e AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-8.
48. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 976-82.
49. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 118-23.
50. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1221-6.
51. 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.
52. FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
53. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979-86.

54. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
55. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. E cacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
56. Campbell RWF, Turpie AGG, Maseri A et al. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 314-22.
57. Braunwald E, Jones RH, Mark DB et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
58. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
59. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410- 14.
60. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald sub-groups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 1286-92.
61. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293-301.
62. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G et al. The Fast Revascularization during InStability in Coronary artery d. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002; 23: 41-9.
63. TIMI IIIB investigators. E ects of tissue plasminogen acti- vator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
64. Andersen K, Eriksson P. Ischaemia detected by continuous on-line vectocardiographic monitoring predicts unfavour- able outcome in patients admitted with probable unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 753-60.
65. Gottlieb SO, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcome in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-19.
66. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with cor-onary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-502.

67. Larsson H, Areskog M, Areskog NH et al. The diagnostic and prognostic importance of ambulatory ST recording compared to a predischARGE exercise test after an episode of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 888-93.
68. Wilcox I, Ben Freedman S, Kelly DT, Harris PJ. Clinical significance of silent ischemia in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1313-16.
69. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ et al. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996; 75: 222-8.
70. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1997-2006.
71. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-10.
72. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-27.
73. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405-12.
74. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
75. Pettersson T, Ohlsson O, Tryding N. Increased CKMB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. *Eur Heart J* 1992; 13: 1387-92.
76. Ravkilde J, Hansen AB, Horder M, Jorgensen PJ, Thygesen K. Risk stratification in suspected acute myocardial infarction based on a sensitive immunoassay for serum creatine kinase isoenzyme MB. A 2.5 year follow-up study in 156 consecutive patients. *Cardiology* 1992; 80: 143-51.
77. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313:262-4.
78. Wu AH, Abbas SA, Green S et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-2.

79. Lindahl B. Biochemical markers of myocardial damage for early diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Minireview based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci* 1996; 101: 193-232.
80. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93: 1651-7.
81. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-8.
82. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
83. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendor L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. *Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. Circulation* 1997; 96: 2578-85.
84. Galvani M, Ottani F, Ferrini D et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-9.
85. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18:762-70.
86. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
87. Holmvang LAK, Andersen K, Dellborg M et al. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with un-stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83:667-74.
88. Dellborg M, Andersen K. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1997; 80: 35E-39E.
89. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.

90. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354: 1757-62.
91. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; 103: 2891-6.
92. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812-17.
93. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
94. Becker RCC, Bovill E et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 142-7.
95. Pollak H, Fischer M, Fritsch S, Enenkel W. Are admission plasma fibrinogen levels useful in the characterization of risk groups after myocardial infarction treated with fibrinolysis? *Thromb Haemost* 1991; 66: 406-9.
96. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
97. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
98. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-13.
99. O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 22: 1226-34.
100. Ardissino D, Merlini PA, Gamba G et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634-9.
101. Ernfors M, Strekerud F, Toss H, Abildgaard U, Wallentin L, Siegbahn A. Low-molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 491-4.

102. Meade TW. Routine measurement of fibrinogen concentration. Clinically feasible. *BMJ* 1993; 307: 1562.
103. Meade TW, Cooper JA, Chakrabarti R, Miller GJ, Stirling Y, Howarth DJ. Fibrinolytic activity and clotting factors in ischaemic heart disease in women. *BMJ* 1996; 312: 1581.
104. Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur HeartJ* 1995; 16 (Suppl A): 31-4.
105. Munkvad S, Gram J, Jespersen J. A depression of active tissue plasminogen activator in plasma characterizes patients with unstable angina pectoris who develop myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 525-8.
106. Hamsten A, de Faire U, Walldius G et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
107. Kruskal JCP, Franks J, Kirsch R. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1987; 22: 1361-5.
108. Wilcox I, Freedman SB, Allman KC et al. Prognostic significance of a pre-discharge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 677-83.
109. Wilcox I, Ben Freedman SB, Li JN, Harris PJ, Kelly DT. Comparison of exercise stress testing with ambulatory electrocardiographic monitoring in the detection of myocardial ischemia after unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 67: 89-91.
110. Launbjerg J, Fruergaard P, Jacobsen HL, Madsen JK. Long-term risk factors from non-invasive evaluation of patients with acute chest pain, but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 30-7.
111. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993; 39: 131-42.
112. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Exercise echocardiography after stabilization of unstable angina: correlation with exercise thallium 201 single photon emission computed tomography. *Clin Cardiol* 1992; 15: 585-9.
113. Amanullah AM, Lindvall K. Pre-discharge exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992; 15: 417-23.
114. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993; 39: 71-8.

115. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment [published erratum appears in J Am Coll Cardiol 1991 Sep; 18(3):889]. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1053-7.
116. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1987; 316: 977-84.
117. Telford AMWC. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. Lancet 1981; 1: 1225-8.
118. Lubsen JTJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). Am J Cardiol 1987; 60: 18A-25A.
119. 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.
120. Miami Trial research group. Metoprolol in myocardial infarction. Eur Heart J 1985; 6: 199-226.
121. Kaplan KDR, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. Am J Cardiol 1983; 51: 694-8.
122. DePace N, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. Arch Intern Med 1982; 142: 1806-9.
123. Roubin GSHP, Eckhardt I et al. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. Aust N Z J Med 1982; 12: 598-602.
124. Curfman G, Heinsimr JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. Circulation 1983; 67: 276-82.
125. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41: 5-9.
126. May DCPJ, Podma JJ, Black WH et al. In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. N Engl J Med 1987; 317: 805-9.
127. Reichel N, Priest C, Zimrin D, Chandler T, Sutton MS. Antianginal effects of nitroglycerin patches. Am J Cardiol 1984; 54: 1-7.
128. Thadani U, Hamilton SF, Olsen E et al. Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris. Dose titration, duration of effect, and rapid tolerance. Ann Intern Med 1986; 105: 485-92.

129. IONA Study Group. Effect of Nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-75.
130. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-22.
131. 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.
132. Smith NLRG, Reiberge GE, Psaty BM et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1305-11.
133. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 203-9.
134. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. Long term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol* 2000; 86: 275-9.
135. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-92.
136. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
137. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-7.
138. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751-6.
139. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-15.
140. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.

141. FRISC study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
142. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JJ, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-42.
143. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
144. Antman EM, Cohen M, Radley D et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.
145. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002; 23: 308-14.
146. Ferguson JJ. Combining low-molecular-weight heparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: the NICE 3 story. *National Investigators Collaborating on Enoxaparin. J Invas Cardiol* 2000; 12 (Suppl E): E10-3; discussion E25-8.
147. Gusto IIb investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.
148. Fox KA. Implications of the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) study and the results in the context of other trials. *Am J Cardiol* 1999; 84: 26M-31M.
149. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-8.
150. Cairns JA, Singer J, Gent M et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989; 5: 239-46.
151. Antithrombotic, Trialist, Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
152. Balsano F, Rizzon P, Violi F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26.

153. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
154. CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
155. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
156. Leebeek FWG, Boersma E, Cannon CP, Werf FJ van de, Simoons ML. Oral glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with cardiovascular disease: why were the results so unfavourable. *Eur Heart J* 2002; 23: 444-57.
157. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
158. EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
159. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
160. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
161. IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
162. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
163. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.

164. CAPTURE I. Randomised placebo-controlled trial of ab-ciximab before and during coronary intervention in refrac-tory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349: 1429-35.
165. PRISM. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management(PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
166. PRISM-PLUS. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/ IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q- wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
167. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
168. PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
169. GUSTO-IV ACS Investigators. E ect of glycoprotein IIb/ IIIA receptor blocker abciximab on outcome of patients acute coronary syndromes without early revascularization: The GUSTO-IV ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
170. PARAGON-B investigators. Randomized, placebo- controlled trial of titrated IV Lamifiban for acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 316-21.
171. Boersma E, Harrington R, Moliterno D et al. Platelet glycoproteinIIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
172. Ro M, Chew DP, Mukherjee D et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.
173. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary inter- vention: results of the GOLD (AU Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572-8.
174. Madan M, Tcheng JE. Update on abciximab readminis- tration during percutaneous coronary interventions. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 244-9.
175. Madan M, Kereiakes DJ, Hermiller JB et al. E cacy of abciximab readministration in coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85: 435-40.

176. Cohen M. Initial experience with the low-molecular-weight heparin, enoxaparin, in combination with the platelet glyco- protein IIb/IIIa blocker, tirofiban, in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *J Invas Cardiol* 2000; 12 (Suppl E): E5-9; discussion E25-8.
177. James S, Armstrong P, Cali R et al. Safety and efficiency of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1538-45.
178. TIMI IIIA investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993; 38-52.
179. Karlsson JE, Berglund U, Bjorkholm A, Ohlsson J, Swahn E, Wallentin L. Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator during instability in coronary artery disease: effect on myocardial ischemia and need for coronary revascularization. TRIC Study Group. *Am Heart J* 1992; 124: 1419-26.
180. Schreiber TL, Macina G, McNulty A et al. Urokinase plus heparin versus aspirin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 840-4.
181. Schreiber TL, Macina G, Bunnell P et al. Unstable angina or non-Q wave infarction despite long-term aspirin: response to thrombolytic therapy with implications on mechanisms. *Am Heart J* 1990; 120: 248-55.
182. Schreiber TL, Rizik D, White C et al. Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. *Circulation* 1992; 86: 1407-14.
183. FTT Trialists. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
184. FRISCII investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
185. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998; 97: 26-33.
186. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-81.

187. Linco AM, Cali RM, Anderson KM et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abcixi- mab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149-56.
188. Linco AM. Trials of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists during percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 1998; 82: 36P 42P.
189. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
190. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
191. Bjessmo S, Ivert T, Flink H, Hammar N. Early and late mortality after surgery for unstable angina in relation to Braunwald class. *Am Heart J* 2001; 141: 9-14.
192. Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ et al. Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifi- batide: results from PURSUIT. Platelet Glycoprotein IIb/ IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 866-71; discussion 871-2.
193. Bizzarri F, Scolletta S, Tucci E et al. Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgi- cal bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:1181-5.
194. Clark SC, Vitale N, Zacharias J, Forty J. Effect of low molecular weight heparin (fragmin) on bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 762-4; discussion 764-5.
195. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative e ort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994; Doc No. 145.
196. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative e ort of the original trial investigators. Part 2 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994; Doc No. 144.
197. BARI investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *JAMA* 1997; 277: 715-21.

198. CABRI Investigators. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization) Investigation. *Circulation* 1996; 93: 847.
199. RITA investigators. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.
200. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
201. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331:1037-43
202. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1060-7.
203. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1117-24.
204. Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:41-8.
205. Exercise Physiology Working Group. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993; 14: 969-88.
206. Kontny F. Reactivation of the coagulation system: rationale for long-term antithrombotic treatment. *Am J Cardiol* 1997;80: 55E-60E.
207. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
208. Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
209. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-18.
210. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.

211. 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.
212. 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.
213. 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 [published erratum appears in *N Engl J Med* 1992 Dec 10; 327(24):1768]. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
214. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
215. Rabbani RTE. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 402-17.
216. Yusuf S, Kostis JB, Pitt B. ACE inhibitors for myocardial infarction and unstable angina. *Lancet* 1993; 341: 829.
217. 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.
218. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522-6.



Sağlıklı Kalplerle Geleceğe

Darülaceze Cd. Fulya Sk. Ekşioğlu İş Merkezi 9/1 Okmeydanı, 34384 İstanbul
T. 212 221 17 30 / 38 F. 212 221 17 54
ikd@ikd.org.tr www.ikd.org.tr