

T.C  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
Doç. Dr. Talat TAVLI

**KARARSIZ ANGINA PEKTORİS VE  
NON-ST ELEVE MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE  
TİROFİBAN TEDAVİSİNİN  
ST SEGMENT REZOLÜSYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Özgür BAYTURAN

MANİSA- 2001

## ÖNSÖZ

Başta, yapıcı eleştirileri ve bilimsel katkısı ile bana her zaman yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Uğur Kemal TEZCAN'a, destekleri için anabilim dalı başkanı Doç. Dr. Talat TAVLI ve kardiyoloji alanında gelişmemde katkısı olan öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Cevad ŞEKÜRİ, Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza BİLGE, Yrd. Doç. Dr. Hakan TIKIZ'a teşekkür ederim. İstatistik hesaplarında yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Erhan ESER'e, ayrıca uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarım, yoğun bakım hemşire ve personeline teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL ve METOD	34
BULGULAR	35
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	46
ÖZET	47
KAYNAKLAR	48

## GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Ateroskleroz KAH patogenezinde yer alan en önemli etkidir. Kırkbeş yaş üstündeki erkeklerde ve 65 yaş üstündeki kadınlarda birinci sıradaki ölüm nedeni olarak KAH yer almaktadır <sup>1</sup>. Bu nedenle birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir <sup>2, 3</sup>. Dünya sağlık örgütünün organize ettiği MONICA adlı çalışmanın sonuçlarına göre son on yıl içinde Doğu Avrupa ve Asya'daki birkaç ülke dışında 37 ülkede KAH'a bağlı mortalitede azalma görülmüştür.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan TEKHARF çalışmasının on yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 2 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir. KAH'ın ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde binde 5.1, kadınlarda ise 3.3'tür <sup>4</sup>.

Arterler normal olarak bir yaşlanma sürecine sahiptir. Bu süreç intimal kalınlaşma, elastisite kaybı, kalsiyum içeriğinde ve damar çapında artış ile karakterizedir. Genel olarak arteriyel sistemde gelişen bu süreç Lobstein tarafından arterioskleroz olarak tanımlanmıştır. Bu doğal sürecin aksine ateroskleroz aorta, koroner, karotid, iliak ve femoral arterleri tutan fokal patolojik bir olaydır <sup>5</sup>.

Ateroskleroz zaman içinde kronik ve akut belirtiler gösteren heterojen bir seyir izlemektedir. Ateroskleroz kadar uzun enkübasyon süresine sahip olan pek az hastalık vardır. İkinci ve üçüncü dekattan itibaren arterleri etkilemeye başlamasına karşın çoğu kez tipik semptomların ortaya çıkması birkaç dekat daha gerektirir <sup>6</sup>.

KAH'ın çeşitli klinik formları vardır. Bunlar başlıca iki gruptur: Akut koroner sendromlar ve Kronik koroner arter hastalığı.

Akut koroner sendrom tanımı akut miyokard infarktüsü (ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz), unstabil angina pectoris (kararsız angina pectoris) ve ani kardiyak ölümü kapsamaktadır. Bunların fizyopatolojik mekanizmaları ve kliniklerindeki ortak özelliklere karşın aralarında farklılıkların da bulunması, tedavi yaklaşımlarında da değişik stratejiler uygulama gerekliliğini beraberinde getirmiştir.

Son yıllarda akut koroner sendromların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlaması ve miyokard infarktüsü tanısında kullanılmaya başlayan yeni ve daha hassas markerlar olan troponin T ve I'nın klinik pratikte kullanılması ile kararsız angina pectoris (KAP) ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) aynı klinik çerçevede ele alınmaktadır.



Kararsız angina pektoris deyimi ilk olarak 1970'lerin başlarında Conti ve Fowler tarafından kullanılmaya başlandı. Conti ve Fowler bu deyimi şiddet olarak stabil angina pektoris ile akut miyokard infarktüsü (AMİ) arasında yer alan bir semptom kompleksini tanımlamak için kullanmışlardır. Kararsız angina pektorisini tanımlamak için kullanılan başka birçok deyim bu klinik antitenin miyokard infarktüsüne yakınlığını vurgulamışlardır: 'intermediate' koroner sendrom ve preinfarktüs angina <sup>7</sup>.

Kararsız angina pektoris ve miyokard infarktüsü arasındaki ayrım bazı yönlerden belirsizlikler taşımakla birlikte bu iki klinik antitenin birçok ortak yönleri de bulunmaktadır. Aralarındaki farklılıklar özellikle patofizyolojilerinden kaynaklanmaktadır <sup>8</sup>. Bu bağlamda tanı, tedavi ve klinik seyir açısından da ciddi farklılıklar oluşmaktadır.

Plak yırtılması akut koroner sendromların patofizyolojisinde ortak substrat olarak düşünülmektedir <sup>9</sup>. Plak rüptürü sonucu oluşan dinamik süreçte tamamıyla tıkaçıcı bir trombüs gelişimine bağlı olarak elektrokardiyografide (EKG) tipik ST segment elevasyonlarının eşlik ettiği bir miyokard infarktüsü gelişebilir. İnfarktüs süreci yüzey EKG'sindeki QRS komplekslerine yansiyacak şekilde miyokardiyal depolarizasyon düzenini değiştirir. ST segment elevasyonu gösteren akut miyokard infarktüslerinin %75'inde infarkt bölgesini gösteren derivasyonlarda Q dalgası gelişir. ST segment elevasyonlu infarktüslerin %25'inde Q dalgası oluşmaz. Bununla beraber bu hastalarda R dalgasının yüksekliğinde azalma ve QRS kompleksinde çentiklenme gibi başka anormallikler EKG'ye yansır.

Daha az tıkaçıcı olan ya da içeriğinde daha fazla platelet ve pek güçlü olmayan fibrin formasyonuna sahip olan trombüslerin oluşturduğu klinik durumlarda EKG'de tipik olarak ST segment depresyonu ve T dalgası negatiflikleri gözlenir.

ST segment elevasyonu olmaksızın iskemik semptomları olan hastalar kararsız anjina pektoris ve NSTEMİ grubunda yer almaktadırlar. KAP ve NSTEMİ arasındaki ayrım ise miyokard nekrozunu gösteren markerların saptanıp saptanamamasına dayanmaktadır. Günümüzde çok küçük miktarlardaki miyokard nekrozunu dahi belirleyebilen Troponin T ve I gibi miyokardiyal markerlar klinik pratikte yaygın kullanım alanı bulmuştur <sup>10</sup>. Non ST eleve Mİ tanısı alan hastaların büyük bir bölümünde Q dalgası gelişmemektedir. Bununla beraber bu hastaların çok küçük bir bölümünde de olsa sonuç olarak Q dalgası gelişebilmektedir.

ST segment elevasyonu olan hastalar reperfüzyon tedavilerine (gerek farmakolojik ve gerekse girişimsel) aday olan hastalardır. ST elevasyonsuz hastalar ise farmakolojik reperfüzyon tedavisi adayı olmamakla birlikte çok güçlü ve etkili antiiskemik tedavilere adaydırlar <sup>11</sup>. Antitrombotik ve antiplatelet tedaviler ise ST segment elevasyonsuz tüm akut koroner sendromlu hastalara uygulanmalıdır. Bu nedenle elektrokardiyografi (EKG) hala akut koroner sendromlu

hastaların tanı ve tedavilerinde başta gelen yol gösterici araçlardan biri olarak yerini korumaktadır <sup>12</sup>.

Birçok büyük çaplı çalışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüslerinde reperfüzyon tedavilerine yanıtın değerlendirilmesinde ST segment monitorizasyonu araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda ST segment rezolüsyonunun 30 günlük mortalite ve KKY gelişiminde bağımsız öngördürücü olduğu saptanmıştır <sup>13</sup>.

Aynı zamanda ST segment rezolüsyonun epikardiyal olduğu kadar hücre düzeyindeki myokardiyal reperfüzyonu da yansıttığı gösterilmiştir <sup>14</sup>.

Kararsız angina pectoris ve NSTEMİ tedavisinde son yıllarda yeni antiplatelet ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Ticlopidine ve clopidogrel (thienopyridines) akut koroner sendromlardaki sekonder iskemik olayları aspirine benzer oranda azaltmayı başarmışlardır <sup>15</sup>. Ancak bu ilaçlar etkin düzeye ulaşmalarının saatler alması nedeni ile iskeminin hiperakut fazında kullanım alanı bulamamıştır. En yeni ve en potent antiplatelet ajanlar ise glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleridir. Bu ajanlar perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ve NSTEMİ'li hastaların farmakolojik tedavisinde giderek standart bir tedavi modalitesi olarak yerlerini almışlardır. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile yapılmış ve 4P çalışmaları olarak adlandırılan PARAGON <sup>16</sup>, PRISM <sup>17</sup>, PRISM PLUS <sup>18</sup>, PURSUIT <sup>19</sup> adlı başlıca 4 büyük çalışma vardır. Bu çalışmalar göstermiştir ki standart tedaviye ek olarak bu grup ajanlardan birinin kullanılması ile 30 günlük mortalite ve Mİ gelişiminde %10 ila %15 arasında bir azalma elde edilmiştir. Bu çalışmalarda abciximab, eptifibatide ve tirofiban adlı glioprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanılmıştır. Bunlardan eptifibatide perkütan koroner girişim (PKG) ve KAP/ NSTEMİ'nin tedavisinde, tirofiban ise sadece KAP ve NSTEMİ'de FDA onayı almıştır. Abciximab ise bu hasta grubunda sadece girişimsel tedavi planlanmış hastalarda kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Ülkemizde bu ajanlardan sadece tirofiban klinik kullanımda mevcuttur.

Daha önce ST elevasyonlu AMİ hastalarında klinik ve prognostik önemi ortaya konmuş olan ST segment rezolüsyonun infarktten sorumlu arterin açıklığı ile de doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak literatürde ST segment depresyonun eşlik ettiği KAP ve NSTEMİ'li hasta grubunda ST segment rezolüsyonu ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi azalttığı çeşitli büyük çaplı çalışmalar ile kanıtlanmış olan glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin prognostik önemi kanıtlanmış olan ST segment rezolüsyonu üzerindeki etkilerinin konvansiyonel tedavi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır <sup>20</sup>.



## GENEL BİLGİLER

Kararsız angina pektoris (KAP) miyokardiyal iskeminin neden olduğu klinik prezantasyonların tam ortasında yer alan bir sendromdur. Bu klinik spektrum kronik stabil angina pektoristen akut koroner sendromlara kadar uzanmaktadır. Akut koroner sendromlar ise ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) , KAP, Non- ST segment elevasyonlu MI'den oluşmaktadır <sup>21</sup>. STEMİ'de akut olarak bir koroner arterin tam tıkanması söz konusu iken NSTEMİ'de sorumlu arterin ileri darlığı ile birlikte tam olmayan bir koroner arter oklüzyonu söz konusudur <sup>22</sup>. Eğer miyokard iskemisine neden olan koroner arter oklüzyonunun şiddetinin derecesi ve süresi yeterince uzunsa miyokardiyal nekroz oluşumuna yol açar ki; bu hastalar eski tanıma göre non-Q MI yeni tanıma göre ise NSTEMİ olarak sınıflandırılırlar <sup>23</sup>.

STEMİ ile hastaların tedavisinde yer alan tromboliz ve acil reperfüzyon tedavilerine aday olan büyük ilgi ve gelişmelere karşın KAP/NSTEMİ ile çok daha sık karşılaşılmaktadır. Amerika Birleşik Devletler'inde her yıl 1.3 milyon kişi KAP/NSTEMİ tanısı ile hastanelere kabul edilirken bu sayı STEMİ'li hastalar için sadece 350.000 olarak gerçekleşmektedir <sup>24</sup>.

### Tanım ve Sınıflandırma

Tanımlama büyük oranda klinik prezantasyona dayalıdır. Stabil angina pektoris egzersiz ve emosyonel stresle oluşan, istirahat ve sublingual nitrogliserin ile geçen, 5-15 dakika süren, derin, genellikle tam lokalize edilemeyen göğüs, kol ve sırta yayılan sıkıntı (nadiren ağrı olarak tanımlanabilir) ile karakterizedir. Kararsız angina pektoris ise şu üç özellikten en az birini içeren angina pektoris olarak tanımlanmaktadır:

- 1- İstirahatte (ya da minimal egzersiz) başlayan ve genellikle 20 dakikadan uzun süren iskemik ağrı (nitrogliserin'e yanıt vermeyen)
- 2- Ciddi, belirgin, yeni başlayan bir ağrı olarak tarif edilmesi (son bir ay içinde başlayan).
- 3- Kresendo tarzında bir ağrı şekli olması (daha şiddetli, uzamış ya da eskisinden daha sık oluşan).

Bu iskemik ağrıya sahip olan, özellikle de uzamış istirahat ağrısı olan hastalarda miyokard nekrozuna bağlı olarak kardiyak markerların salınması NSTEMİ tanısı ile sonuçlanır. Geleneksel olarak NSTEMİ tanısı CK-MB düzeylerindeki artışla konurken günümüzde yüksek sensitivite ve güçlü prognostik özellikleri olan Troponin T ve I ölçümleri ile NSTEMİ daha kesin bir şekilde saptanabilmektedir.

Heterojen bir hasta grubundan oluşan KAP için klinik özelliklerin ön planda tutulduğu bir sınıflandırma önerilmiştir <sup>25</sup>. Bu sınıflandırmanın risk katmanlandırması açısından yararlı ve anlamlı olduğu kanıtlanmıştır <sup>26</sup>.

## BRAUNWALD KARARSIZ ANGİNA KLİNİK SINIFLAMASI

SINIF	TANIMLAMA	BİR YILLIK ÖLÜM VE Mİ
<b>Ciddiyeti</b>		
Sınıf I	Yeni başlangıçlı ciddi angina ya da akselere angina; istirahat ağrısı yok	%7.3
Sınıf II	Son bir ay içinde istirahat anginası, ancak son 48 saat içinde angina yok (istirahat anginası, subakut)	%10.3
Sınıf III	Son 48 saat içinde istirahat anginası (istirahat anginası, subakut)	%10.8
<b>Klinik Durum</b>		
A (sekonder angina)	Miyokardial iskemiye arttıran ekstrakardiyak bir neden varlığında angina gelişmesi	%14.1
B (primer angina)	Ektrakardiyak bir neden olmaksızın angina gelişmesi	%8.5
C (postMI angina)	Akut miyokard infarktüsünü izleyen iki hafta içinde angina gelişmesi	%18.5
Tedavi Yoğunluğu	Hastalar kararsız anginanın olduğu dönemdeki tedavilerine göre de Üç gruba ayrılabilir (1) kronik stabil angina tedavisi yokluğunda, (2) kronik stabil angina tedavisi sırasında ya da (3) maksimal antiiskemik tedaviye rağmen.	
Elektrokardiografik değişiklikler	Kararsız anginalı hastalar ağrı sırasında geçici ST-T değişiklikleri olup olmamasına göre de ayrılabilirler	

Akut iskemik epizodun klinik koşullarına göre hastalar üç gruba ayrılmaktadır: primer kararsız angina, sekonder kararsız angina (açık bir şekilde anemi, infeksiyon ya da kardiyak aritmiler gibi nonkoroner faktörlerin presipite ettiği durumlarla ilişkili kararsız angina) ve post MI kararsız angina. Hastalar aynı zamanda iskeminin şiddetine göre akut istirahat ağrısı, subakut istirahat ağrısı ya da yeni başlayan ciddi ağrı olarak sınıflandırılırlar<sup>25</sup>. Bu sınıflandırmanın aynı zamanda anjiyografik olarak ya da aterektomi çalışmalarından saptanan trombüslü plakları da ön belirleyici değeri vardır<sup>27</sup>.

Kararsız anginanın spesifik bir hastalık olmaktan öte klinik bir sendrom olması nedeni ile birçok potansiyel etiyolojik yaklaşım öne sürülmüştür<sup>28</sup>. Kararsız angina gelişimine katkısı olabilecek 5 patofizyolojik süreç belirlenmiştir;

1- Yırtılmış plak üzerine oturan tam tıkaçıcı olmayan trombüs.



- 2- Dinamik obstrüksiyon (Prinzmetal anginadaki gibi epikardial bir arterin spazmı ya da küçük musküler koroner arterlerin konstrüksiyonu)
- 3- Progresif mekanik obstrüksiyon.
- 4- İnflamasyon ve/veya infeksiyon
- 5- Sekonder kararsız angina; artmış miyokardiyal oksijen talebi ya da azalmış sunumun presipite ettiği durumlar (tirotoksikoz, anemi).

Bu etyolojik yaklaşım ile tanısız ve hedef terapötik yaklaşımların belirlenerek altta yatan presipite edici hastalıkların tedavisi kolaylaşmaktadır.

## **PATOFİZYOLOJİ**

Kararsız anginalı hastaların büyük çoğunluğunda anlamlı, obstrüktif koroner ateroskleroz vardır. İskemik epizodlar miyokardiyal oksijen istemindeki artma (taşikardi ya da hipertansiyonun presipite ettiği) ve/veya oksijen sunumundaki bir azalma (plateletten zengin bir trombüs ya da vazospazm sonucu koroner lümen çapındaki azalmaya bağlı) ile provake edilebilir. İlk olarak koroner kan akımındaki azalma sonucunda koroner sinüs oksijen saturasyonunun düşmesi, daha sonra ise göğüs ağrısının takip ettiği ST segment depresyonu gibi olaylar zinciri kararsız angina gelişiminde birbirini izlemektedir<sup>29</sup>. Aynı hastada miyokardiyal oksijen talebindeki artışla koroner kan akımındaki azalma birlikte görülebilir.

Aterosklerotik bir plağın yırtılması ya da aşınmasıyla üzerine eklenen bir trombüs sonucu KAP/NSTEMİ gelişimi en sık görülen mekanizmadır. Yırtılmış ya da yaralanabilir plak olarak adlandırılan plaklar genellikle %50'den az darlığa neden olan plaklardır<sup>30</sup>. Plak yırtılmasını kolaylaştırıcı birçok plak içi veya plak dışı etkenler vardır. Bunlardan bazıları plağın lipid esterlerinden zengin bir içeriğe sahip olması, lokal inflamasyonlara bağlı olarak plağın ince olan omuz bölgesinde bozulma, plağın olduğu yüzeyde koroner arterin konstrüksiyonu, lokal makaslama (shear stress) güçleri, platelet aktivasyonu ve pıhtılaşma sisteminin durumudur<sup>31</sup>.

## **İnflamasyon ve/veya infeksiyon**

Son zamanlarda ateroskleroz ve akut koroner sendrom gelişiminde inflamasyonun rolünü<sup>32</sup> gösteren çok sayıda kanıt saptanmıştır. İnfeksiyöz ajanlar, özellikle de Chlamydia pneumoniae koroner arter hastalığı patogenezinde diffüz inflamasyon oluşturarak etkili olabileceği düşünülmektedir<sup>33</sup>. Helicobacter pylori ve Cytomegalovirüs gibi başka enfeksiyöz ajanların da adı geçmekle birlikte bunlarla ilgili kanıtlar daha azdır<sup>33</sup>. Miyokard infarktüsü ve KAP gelişiminde bu ajanların etkin rolü olduğuna dair doğrudan bir etyolojik ilişki

kanıtlanmamıştır<sup>34</sup>. Bununla beraber birçok hayvan modelinde ve bazı pilot tedavi çalışmalarında *Chlamydia pneumoniae*'nin önemli ve potansiyel olarak tedavi edilebilir bir KAP ve Mİ nedeni olabileceğine ilişkin bulgular vardır. Bu konuyla ilgili büyük çaplı çalışmalar devam etmektedir.

### **Tromboz**

Kararsız angina pektoris gelişiminde etken olarak koroner arter trombozunun merkezi rolünü destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır<sup>35</sup>. Özellikle altı görüş bu kavrama katkıda bulunmaktadır:

- 1) Otopsielerde genellikle komplike koroner plak üzerinde trombüs saptanması<sup>36</sup>.
- 2) Kararsız anginalı hastaların koroner atektomi örneklerinde stabil anginalı hastalara göre daha yüksek oranda trombotik lezyon saptanması<sup>37</sup>.
- 3) Kararsız anginalı hastaların koroner anjioskopik görüntüleri sıklıkla trombüs varlığını göstermektedir<sup>38</sup>.
- 4) Koroner anjiografide ülserasyon ve kenar düzensizliği saptanması plak rüptürü ya da trombüs varlığını düşündürür. Thrombosis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIA adlı çalışmada KAP/NSTEMI'li hastaların %35'inde kesin, %40'ında da olası anjiografik trombüs görüntüsü saptanmıştır<sup>39</sup>.
- 5) Devam etmekte olan tromboza bağlı olarak platelet aktivasyonu ve fibrin formasyonuna ilişkin birçok göstergenin kan düzeylerinde artış saptanmaktadır<sup>40</sup>.
- 6) Hastaların klinik gidişi aspirin, heparin<sup>41</sup>, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri gibi birçok antitrombotik ajan ile düzeltilmektedir<sup>19</sup>.

### **Platelet Agregasyonu**

Stabil bir aterosklerotik plağın kararsız hale dönüşmesinde plateletler ahahtar rolü oynamaktadır. Aterosklerotik plağın rüptüre ya da ülser olması sonucu subendotelial bölgedeki kollajen ve doku faktörü dolaşımdaki kan ile temas eder. İlk adım platelet yüzeyindeki glikoprotein Ib reseptörü ile endotelial von-Willebrand faktörün etkileşmesi sonucu oluşan platelet adezyonudur. Bunu plateletlerin şekil değiştirmesi (düz ve diskoid bir yapıdan yüzey alanını arttıran dikenli bir yüzey oluşması) ile oluşan aktivasyonu izler. Plateletlerin aktivasyon sürecinde şekil değişikliğini alfa granüllerden salınan trombaksan A2, serotonin ve diğer kemoatraktan ajanların salınımı ile fibrinojen bağlayan glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin platelet yüzeyindeki ekspresyonu izler. Son adım platelet tıkaçını oluşturacak olan platelet agregasyonudur. Fibrinojen komşu plateletlerdeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak



fibrin köprüleri oluşturur ve böyle platelet agregatlarının giderek büyümesine neden olur. Antiplatelet terapi kararsız angina tedavisinde en calıcı noktadır. Antiplatelet tedavide aspirinle tromboxan A2 oluşumu, ticlopidine ve klopidogrel ile platelet aktivasyonundaki ADP yolu ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile de doğrudan platelet agregasyonu engellenmeye çalışılmaktadır.

### **Sekonder Hemostaz**

Platelet tıkaçının oluşumu ile eş zamanlı olarak plazma koagülasyon sistemi de aktive olur. Plak rüptürü ve koroner tromboz sırasında oluşan doku faktörü salınımı hemostaz mekanizmalarının işleyişinde egemen faktör olarak görünmektedir<sup>42</sup>. Bütün bunlar faktör X'u aktive ederek (faktör Xa) arteryel trombozda ana rolde olan trombin oluşumuna yol açar. Trombin'in birçok etkileri vardır: 1) Pıhtı oluşumundaki son yol olan fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar; 2) Platelet aktivasyonu için güçlü bir uyarandır ve 3) Fibrin pıhtısının stabilizasyonunu sağlayan Faktör XIII'ü aktive eder. Trombüsün kendiliğinden ya da farmakolojik olarak fibrinolizisi sırasında koroner trombüse katılmış olan trombin retromboz oluşumunda çekirdek rolünü oynayabilir. Bundan dolayı trombin ve faktör Xa'nın etkili inhibisyonu kararsız angina tedavisinde çok önemli yer tutmaktadır.

### **Koroner Vazokonstriksiyon**

Dinamik koroner obstrüksiyonun saptandığı üç durum tanımlanmıştır:

- 1- Prinzmetal angina; epikardial bir koroner arter segmentinde yoğun bir fokal spazm oluşumu ile karakterize olup bu grubun prototipidir. Prinzmetal angina koroner ateroskleroz olmaksızın ya da nonobstrüktif atheromatöz plak varlığında da oluşabilir. Vazospastik angina, spazm bölgesindeki damar düz kasında oluşan hiperkontraktilite ve endotel disfonksiyonuna bağlı görünmektedir<sup>43</sup>. Bu tür hastalar tipik olarak geçici ST elevasyonunun eşlik ettiği istirahat ağrısı ile gelirler.
- 2- Küçük ve intramural seyreden koroner rezistans damarların konstriksiyonuna bağlı olarak oluşan koroner vazokonstriksiyon, mikroskülatuar anginaya neden olur. Epikardial koroner arterlerde daralma olmamasına karşın koroner akım hızı genellikle yavaşlamıştır.
- 3- Vazokonstriksiyonun muhtemelen en sık görüldüğü durum ise koroner aterosklerotik plak varlığıdır.

Plateletlerden salgılanan trombaksan A2, serotonin ve diğer bazı lokal vazokonstriktör maddeler de vazokonstriksiyon gelişiminde etkilidir. Endotel disfonksiyonuna bağlı azalmış



NO (nitrik oksit) üretimi ve endotelin salınımındaki artışa bağlı olarak da koroner vazokonstriksiyon gelişebilir. Adrenerjik uyarı, soğuğa dalma, kokain ve mental strese koroner vazokonstriksiyona neden olabilir <sup>44</sup>.

### **Progresif Mekanik Obstrüksiyon**

Kararsız angina gelişimindeki dördüncü etiyolojik faktör progresif luminal daralmadır. Bu olay sıklıkla perkütan koroner girişimler (PKG) sonrası oluşan restenoza bağlı olarak gelişmektedir. Bununla birlikte anjiyografi ve atarektomi çalışmaları göstermiştir ki önceden PKG yapılmamış birçok hastada KAP gelişiminden önce başlayan ve hızla luminal daralmaya neden olan hücre proliferasyonları da saptanmıştır <sup>45</sup>.

### **Sekonder Kararsız Angina**

Kararsız angina pektorisin bu formu daha önceden koroner darlığı ve kronik stabil anginası olan hastalarda koroner arterler dışındaki bir nedenle miyokardial oksijen sunumu ile istemi arasında uyumsuzluk gelişimine bağlıdır. Bu koroner kan akımındaki azalmaya, oksijen istemindeki artmaya ya da her ikisine birden bağlı olabilir. Oksijen istemindeki artışa taşikardi, ateş, tirotoksikoz, hiperadrenerjik durumlar ile ardyük artışına neden olan hipertansiyon ve aort stenozu gibi durumlar neden olabilir. Sekonder KAP aynı zamanda oksijen sunumunun azaldığı anemi, hipoksemi (pnömöni ya da KKY'ye bağlı), hiperviskosite ve hipotansiyon gibi durumlarda da oluşabilir. Sekonder KAP'ın prognozu primer KAP'tan daha kötüdür.

### **Klinik Prezantasyon**

Kararsız angina pektoris gelişen hastaların klinik profilleri akut ST elevasyonlu Mİ'den oldukça farklıdır. Kadın hastalarda KAP daha sık görülür. KAP'lı hastaların %30-35'ini kadınlar oluştururken bu oran STEMİ için %20, NSTEMİ için %25-30'dur <sup>46 47</sup>.

### **Öykü ve Fizik Muayene**

İskemik ağrı tanımlaması KAP tanısındaki ana noktadır. KAP'ta ağrı stabil angina pektoristen (SAP) farklı olarak hem egzersiz hem de istirahatte oluşur. Ayrıca yine SAP'taki rahatsızlık hissini aksine 'ağrı' olarak tanımlanabilecek kadar ciddidir. Fizik muayenede genellikle dikkate değer bir bulgu olmamakla birlikte bazen iskemiye desteleyecek özellikler de bulunabilir. İskemik işaretler geçici terleme, soluk ve soğuk cilt, akciğer bazalinde raller ve nadiren de sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı oluşan hipotansiyondur.

## Elektrokardiyogram

KAP'lı hastaların yaklaşık %5'inde normal elektrkardiyografik (EKG) bulgular vardır <sup>48</sup>. Hastaların yaklaşık yarısında ST segment depresyonu (ya da geçici ST segment elevasyonu) T dalgası değişiklikleri görülür <sup>49</sup>. Üç analiz göstermiştir ki KAP bulgularıyla başvuran hastalarda 0.05mV'u bulan yeni ST segment depresyonu varlığı iskemi ve prognoz açısından spesifik bir bulgudur. T dalgası değişiklikleri çok belirgin olmadıkları sürece akut iskemi açısından sensitif olmalarına karşın nonspesifiktirler. Bu nedenle >0.3mV'u aşan T dalga inversiyonları akut iskemi açısından göreceli olarak spesifiktir (ST segment deviasyonları gibi) ve yüksek risk göstergesidir <sup>50</sup>.

## Devamlı EKG Monitorizasyonu

Kararsız angina pektoriste iki amaçla devamlı EKG monitorizasyonu yapılabilir 1) Akut epizodla ilgili olası aritmileri saptayabilmek ve 2) Rekürren iskemiye bağlı olabilecek ST segment değişikliklerini izleyebilmek. Yaşamı tehdit edici aritmiler KAP'lı hastalarda nadir olmakla birlikte NSTEMİ'lı hastalarda daha sık görülürler. Tedavi kılavuzlarına göre KAP/NSTEMİ'lı hastalar en azından 24 saat monitörize edilmelidirler. İskeminin taranması açısından ST segment monitorizasyonu hastanın semptomlarından daha sensitiftir. Ayrıca kısa ve uzun dönem prognoz ile majör kardiyak olaylar açısından da daha değerlidir. Kanıtlar göstermiştir ki 12 derivasyonlu devamlı EKG monitörizasyonu, troponin ve öteki klinik değişkenlerle birlikte kullanıldığında bağımsız ve bir prognostik gösterge olarak karşımıza çıkmaktadır <sup>51</sup>. Sessiz iskemi NSTEMİ'lı hastalarda KAP'lı hastalara göre daha sık ve uzun sürelidir <sup>52</sup>.

## Kardiak Marker'lar

Kararsız angina pektoris semptomları ile gelen bir hastada NSTEMİ tanısı konabilmesi için miyokardial nekrozu gösteren CK-MB, troponin T ya da I gibi markerlarda yükselme saptanması gerekir <sup>53</sup>.

Troponin pozitifliği ile ilgili 'cut-point' değeri tartışması hala devam etmektedir. Bir grup yazar iki 'cut-point' önermektedir: Birisi miyokard infarktüsünü tanımlamak için kullanılan diagnostik 'cut-point', ikinci ve daha düşük düzeydeki değer ise prognostik 'cut-point' olarak adlandırılır <sup>54</sup>.

Diagnostik düzeyde troponin yüksekliği olan hastalar NSTEMİ tanısı alırlar. Daha düşük düzeyde troponin yüksekliği (yani prognostik düzeyde) olan hastalar ise yüksek riskli KAP olarak adlandırılır. Troponinlerdeki bu minimal yükselmelerin distaldeki küçük koronerlerin



trombüsler ya da plak debrislerinden kaynaklanan mikroembolilerle tıkanması ile oluştuğu düşünülmektedir.

### **Koroner Anjiyografik Bulgular**

TIMI IIIB çalışmasındaki KAP/NSTEMİ'li hastaların %15'i nde üç damar, %30'unda iki damar, %40'ında tek damar hastalığı saptanmış ve %20 hastada ise anlamlı koroner darlık saptanmamış<sup>55</sup>. %5 ile %10 arasındaki bir hasta grubunda ise %50'yi aşan sol ana koroner lezyonu saptanmıştır. KAP/NSTEMİ grubundaki hastalarla yapılmış olan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>56</sup>. Kadınlarda ve beyaz ırktan olmayan hastalarda koroner arter hastalığının yaygınlığı daha az bulunmuştur<sup>57</sup>. Oysaki NSTEMİ'li hastalarda KAP'lı hastalara göre daha yaygın koroner arter hastalığı saptanmıştır.

Kritik epikardiyal koroner lezyonu olmayan hastaların yaklaşık 1/3'ünde bozulmuş koroner akım saptanmıştır ki bu da koronerlerde mikrovasküler disfonksiyon olduğunu düşündürmektedir Bu hastaların kısa dönem prognozları ise mükemmeldir<sup>58</sup>.

Karasız angina pektoristen sorumlu lezyon genellikle egzantrik olup ince bir boyun ile düzensiz kenarlara sahiptir<sup>59</sup>. Bu anjiyografik görüntü yırtılmış bir plak, trombüs ya da her ikisinin kombinasyonu olabilir<sup>60</sup>. Anjiyografik olarak trombüs görülen hastalarda koroner akım paterni bozulmuştur ve daha kötü prognoza sahiptirler. Sıkı kriterler kullanıldığında ilginç bir şekilde anjiyografik olarak dökümanite edilmiş trombüs hastaların yaklaşık %20 ile %40'ında saptanabilmektedir<sup>61</sup>. Ancak büyük olasılıkla gerçekte trombüs oranının bu hastalarda daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu görece düşük oranların nedeni anjiyografinin yeterince sensitif olmaması ve büyük trombüsler dışındaki trombüsleri kolaylıkla gösterememesidir.

### **Koroner Arter Hastalığı Görülme Olasılığının Değerlendirilmesi**

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 6-7 milyon arasında kişi acil servislere göğüs ağrısı ya da akut bir koroner sendromu düşündürecek yakınmalarla başvurmaktadır. Bunların ancak %20-25 kadarı KAP ya da Mİ tanısı almaktadır<sup>62</sup>. Bu nedenle koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda öncelikle KAH olma olasılığının değerlendirilmesi tanı konulabilmesi açısından çok önemli bir anahtardır. Daha önce Mİ ya da KAP geçirmiş olduğu bilinen hastalarda yakınmalarının öncekilerle aynı tarzda olması yeni bir koroner olay olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir<sup>63</sup>. Kardiyak markerlarda yükselme, KKY bulguları ya da hemodinamik bozukluk olması da

## **Yüksek Oranda Koroner Arter Hastalığı Görülme Olasılığı İle İlişkili Özellikler**

### **Öykü**

- Önceki akur koroner sendrom yakınmları ile uyumlu göğüs ağrısı varlığı
- Dökümante edilmiş koroner arter hastalığı (geçirilmiş MI, CABG-O, PTCA öyküsü)
- Anjina öyküsü
- >60 yaş
- Erkek cinsiyet
- İkiden fazla majör kardiak risk faktörü varlığı
- Diabet
- Ekstrakardiak vasküler hastalık (karotid ya da periferal)

### **Fizik Muayene**

- Pulmoner raller, hipotansiyon
- Geçici mitral regürjitasyon
- Terleme

### **Elektrokardiogram**

- Yeni ST deviasyonu (>0.05 mV)
- T dalga negatifliği (>0.1mV)
- Q dalgası ve LBBB varlığı

### **Kardiyak Marker**

- Artmış CK-MB
- Artmış troponin T ya da I

### **Kardiyak Spesifik Troponinler**

Kararsız angina ve NSTEMI olma olasılığı olan hastaların değerlendirilmesinde troponinler başlıca iki amaç için kullanılırlar

- 1) NSTEMİ tanısı koyulmasında
- 2) Prognoz belirlemede (rekürren kardiyak iskemik olay gelişim riskini belirlemede)

Birçok çalışmada troponin I ve T'nin acil servise göğüs ağrısı ile gelen hastalardaki kardiyak olay gelişme riskini öğörmeye güçlü ve bağımsız birer değişken olduğu ortaya

konmuştur <sup>64</sup>. Bununla birlikte acil servise göğüs ağrısı ile başvuran bazı hasta serilerinde yalancı pozitiflik saptanmıştır <sup>65</sup>.

Birçok çalışmada troponin düzeyinin saptanması ile ilgili zamanlama araştırılmıştır. Bunların hemen hepsinde baseline olarak alınan ilk kan örneğinde yükseklik bulunmasının izleyen kardiyak komplikasyonlar açısından yüksek risk göstergesi olduğu bulunmuştur <sup>66</sup>. Ayrıca izleyen 4-8 ve 16. saatlerde bakılan troponin düzeylerinin baseline değeri negatif olan hastalarda risk stratifikasyonu açısından ek yarar sağladığı da gösterilmiştir <sup>67</sup>. Ağrı başlangıcından itibaren 6 saat içinde hastaneye başvuran hastalarda mutlaka seri ölçümler yapılmalıdır. Bu erken dönemde miyogloblin ve CK-MB izoformları yararlı olabilir <sup>68</sup>. Ancak miyogloblinin spesifitesinin düşük olması nedeni ile sonradan daha spesifik kardiyak markerlar ile tanı konfirme edilmelidir.

## RİSK STRATİFİKASYONU

Kararsız angina pektoris mükemmel prognoza sahip hastalar ile Mİ ve ölüm açısından ciddi risk taşıyan hastaların birlikte ele alındığı heterojen bir hasta grubunu tanımlamaktadır. Bu nedenle tedavi stratejisi ve yoğunluğu açısından yüksek riskli ssubgrupların belirlenmesi ayrı bir taşımaktadır. Yüksek riskli olduğu belirlenen bir hasta koroner yoğun bakım ünitesinde izlenirken, orta ve düşük riskli hastalar sadece monitörize edilmiş bir yatakta da izlenebilir <sup>69</sup>.

### KAP'ta Artmış Risk Göstergeleri

Öykü:

İleri yaş (>65)

Diabetes Mellitus

Post MI angina

Geçirilmiş periferel vasküler hastalık

Geçirilmiş serebrovasküler olay

Klinik Prezantasyon:

Braunwald Sınıf II ya da III( akut ya da subakut istirahat ağrısı)

Braunwald Sınıf A (sekonder KAP)

Kalp yetmezliği/ hipotansiyon

Elektrokardiyogram:

>0.05mV'u aşan yeni ST segment deviasyonu



>0.3mV'u aşan yeni T dalga negatifliği

Sol dal bloğu

Kardiak Markerlar:

Artmış troponin T ya da I

Artmış CK-MB

Artmış C reaktif protein (CRP)

Anjiogram:

Anjiografide trombüs varlığı

## KLİNİK DEĞİŞKENLER

Braunwald'ın kararsız angina pectoris sınıflandırmasının yüksek riskli hastaları belirlemedeki yararı birçok klinik çalışmada gösterilmiştir <sup>70</sup>. Kararsız angina pectoris ve NSTEMİ'li hastaların alındığı TIMI III Registry adlı çok merkezli bir çalışmada bu sınıflandırmasının 1 yıllık mortalite ve Mİ gelişimi açısından önemli bir öngördürücü olduğu saptanmıştır. Özellikle akut istirahat ağrısı olan, post-Mİ anginası olan sekonder KAP'lı hastalar yüksek riskli grubu oluşturmaktadırlar <sup>71</sup>.

Yüksek Riskli Subgruplar: Artan yaş KAP ve NSTEMİ'li hastalardaki kötü prognozla doğrudan ilişkilidir (49). Diabetik olan KAP/NSTEMİ'li hastaların riski nondiyabetik olanlara göre yaklaşık %50 daha fazladır <sup>71</sup>. Ekstrakardiyak vasküler hastalığı olan (periferik ya da serebrovasküler hastalık) hastaların olmayanlara göre rekürren iskemik olay ve ölüm riskleri %50 daha fazladır. KKY bulguları ile gelen (Killip Klas >III) KAP'lı hastalarda da ölüm riski artmış olarak saptanmıştır. Ayrıca ilk gelişin ardından rekürren iskemik epizodları olan hastalarda da riskin artmış olduğu bulunmuştur <sup>72</sup>.

Önceden Aspirin Tedavisi: Bir başka yüksek riskli KAP/NSTEMİ'li hasta grubu da kronik aspirin tedavisine rağmen akut iskemi gelişmiş olan hastalardır. Bu hastaların bir kısmında henüz tam olarak nedeni anlaşılammış olan aspirin direncinden söz edilmektedir. Son çalışmalarda bu grup hastaların sayısı giderek artış göstermektedir. Bu hasta grubundan GP IIb/IIIa reseptör almayanlar önceden aspirin almayan hastalara göre %50 daha fazla risk taşımaktadırlar <sup>73</sup>. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü kullanımının bu hasta grubunda riski azalttığı gösterilmiştir. OPUS-TIMI 16 çalışmasında da önceden aspirin kullanımının yüksek risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fakat bunun mortalite ve rekürren kardiyak olaylar açısından

bağımsız bir öngördürücü olmadığı bulunmuştur <sup>74</sup>. Bu nedenle aspirin kullanımına rağmen KAP/NSTEMİ gelişmiş olması yüksek risk göstergesi olarak kabul edilmektedir.

**EKG İLE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ:** Hastanın hastaneye kabulündeki EKG'si uzun dönemdeki prognoz tayininde yararlıdır. TIMI III çalışmasında KAP/NSTEMİ'li hastalarda LBBB ve en az 0.05mV ST segment deviasyonu olması 1 yıllık ölüm ve Mİ açısından bağımsız öngördürücü olarak bulunmuştur <sup>49</sup>. Hastaneye kabul EKG'sinde en az 0.05mV ST segment depresyonu varlığı 4 yıllık mortalite açısından da bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur. Ayrıca ST segment depresyonu şiddeti ile orantılı olarak hastaların kardiyak riskleri de artmaktadır <sup>75</sup>. Bunun aksine 0.1mV ya da fazla T dalga inversiyonlarının varlığındaki risk ST-T değişikliği olmayan hastalardan daha fazla değildir. Global Use Of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB çalışmasında da başlangıçta 0.5mm ST segment deviasyonu olan hastalarda 30 günlük ve 6 aylık sonuçlanımlarda benzer sonuçlar elde edilmiştir <sup>76</sup>.

### **CK-MB ve TROPONİNLER**

NSTEMİ tanılı hastalar uzun dönemde KAP'lı hastalara göre daha kötü prognoza sahiptirler <sup>77</sup>. Normal CK-MB düzeyleri varlığında Troponin yüksekliğinin artmış risk ile ilişkili olduğu ve bunun mikroinfarkt ya da minör miyokardial hasarın göstergesi olduğu bulunmuştur <sup>78</sup>.

Troponin düzeyi yüksek olan hastalar (CK-MB'si normal olanlar bile) mortalite de dahil olmak üzere kardiyak komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalardır. Troponin düzeyleri ile izleyen kardiyak olay ve mortalite arasında lineer bir ilişki vardır. Troponin düzeyi yükseldikçe mortalite riski de o denli artmaktadır <sup>79</sup>. Bu nedenle troponin düzeyi sadece tanısal değil aynı risk stratifikasyonuna yardımcı olarak yüksek riskli hastaların tanınarak tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de önemli rol oynamaktadır.

### **C-REAKTİF PROTEİN**

Kararsız angina pectoris ve NSTEMİ'li hastaların değerlendirilmesinde CRP giderek artan önemde bir yer tutmaktadır. Artmış CRP düzeylerinin ölüm, Mİ ve/veya artmış revaskülarizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>80</sup>. TIMI 11A çalışmasında 11 günlük mortalite CRP (>1.55 mg/dl) düzeyi artmış olan hastalarda %5.6 iken, CRP düzeyi normal olan hastalarda %0.3 olarak saptanmıştır <sup>80</sup>. Başvuru sırasında Troponin T'si negatif ve 14 günlük mortalitesi %1.5 olan hasta grubunda dahi CRP tayini ile yüksek ve düşük riskli hastalar ayırd edilebilmektedir. Mortalite CRP'si yüksek olanlarda %5.8 iken düşük olanlarda %0.4 olarak saptanmıştır. Troponin T ve CRP düzeyleri birlikte kullanıldığında her ikisinin negatifliğinde



mortalite %0.4, ikisinden birinin pozitifliğinde mortalite %4.7, her ikisinin de pozitifliğinde %9.1 olarak saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki bir nekroz marker'ı (Troponin T ya da I) ile bir inflamasyon marker'ının (CRP) kombine kullanımı akut koroner sendromlu hastalarda bağımsız ve güçlü bir prognostik bilgi kaynağıdır <sup>80</sup>. Başka bir çalışmada CRP'nin hastane içi olaylar için olmasa da 30 günlük ve 6 aylık kardiyak olaylar açısından bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmıştır.

Taburculuk sırasında ölçülen CRP düzeylerinin 3 ve 12 aylık sonlanımlar açısından bağımsız tahmin değeri vardır <sup>81</sup>.

Serum amiloid A, IL 6, CD 40 ligand, CD 4 ve CD 28 gibi başka bazı inflamatuvar markerların da rekürren advers olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar göstermektedir ki inflamasyon varlığı hastanın instabilitesi ve artmış rekürren kardiyak olay sıklığı ile yakından ilişkilidir.

## **KOMBİNE RİSK DEĞERLENDİRME SKORU**

Klinik değişkenler, EKG ve serum kardiyak marker'larının kullanıldığı kapsamlı bir risk skorlaması yapmak mümkündür. Bu tip bir analizde üç basit marker kullanılmıştır: 65 ve üstü yaş, 0.5mm ya da üstünde ST segment deviasyonu ve pozitif serum kardiyak marker'ları (CK-MB ya da Troponin) Ayrıca daha ayrıntılı bir skorlaması olan TIMI risk skalası da multivariet analizle 7 bağımsız risk faktörünün değerlendirilmesinden oluşmaktadır. Bunlar :

- 1- 65 ve üstü yaş.
- 2- Üçten fazla koroner risk faktörü
- 3- Kateterizasyon ile dökümanente edilmiş KAH
- 4- 0.5mm'den daha fazla ST segment deviasyonu
- 5- Son 24 saat içinde ikiden fazla anjinal epizod
- 6- Son bir hafta içinde aspirin kullanımı
- 7- Serumda yükselmiş kardiyak marker'lar

## **MEDİKAL TEDAVİ**

Aku koroner sendromla gelen hastalarda tedavinin ana amacı sorumlu lezyonu stabilize ederek rezidüel iskeminin azaltılması ve bunun uzun dönemde sekonder korunma sağlanmasıdır. Antitrombotik tedavi (aspirin, heparin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve klopidogrel) trombozisi sınırlandırmak ve endojen fibrinolize olanak tanıyarak mevcut trombüsün çözülmesi ile koroner darlığın azaltılmasını sağlamak amacı ile kullanılır. Antitrombotik tedavinin uzun

sürekli kullanılması ile yeni kardiyak olay ve/veya koroner arterin komplet oklüzyona gitmesi önlenmeye çalışılır. Antiiskemik tedavide (beta bloker, nitrat, kalsiyum antagonisti) primer amaç miyokardial oksijen talebini azaltmaktır. Koroner revaskülarizasyon ise sıklıkla medikal tedaviye rağmen devam eden rekürren ve rezidüel iskeminin tedavisinde kullanılır. Akut olayın stabilizasyonunun ardından, olayın gelişiminde etkili olan birçok faktörün geriye dönüşümü sağlanmaya çalışılır (hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigaranın kesilmesi gibi)

## GENEL ÖNLEMLER

Kararsız angina pectoris ve NSTEMİ'lı hastalar öncelikle yatırılıp monitörize edilmelidir. Bu koşullar altında sürekli EKG monitörizasyonu ile olası aritmiler ile yeni ve asemptomatik ST deviasyonları saptanmaya çalışılır. Yatak istirahati genellikle başlangıçta önerilmekle birlikte hemodinamik stabil ise ve rekürren ağrı yoksa 12-24 saat sonra hastanın ambulasyonu sağlanabilir. Hastanın sessiz ve duygusal streslerden uzak bir ortama alınması, orta düzeyde bir sedasyon sağlanması, sempatik aktiviteyi ve dolayısıyla da iskemiye azaltacaktır. Destekleyici oksijen tedavisi KAP/NSTEMİ'lı hastalara genelde verilmekle birlikte yararını gösteren bir klinik çalışma yoktur. Arteriel oksijen saturasyonu pulse oksimetre ile %92'nin altında saptanırsa oksijen verilmesi özellikle yararlıdır.

Göğüs ağrısının geçirilmesi tedavinin ilk amacıdır. Ağrısı nitrat ve beta blokerlere rağmen devam eden hastalara 1-5mg IV morfin sülfat uygulanmaktadır. Dikkatli kan basıncı takibi ile 5-30 dk aralıklarla doz tekrarlanabilir. Hipotansiyon ve allerji morfin tedavisi için kontrendikasyon oluşturur. Morfin hem analjezik hem de anksiyolitik etkilidir ancak ek olarak venodilatör etki göstererek önyükün azalmasına neden olmaktadır. Önyük azalması ise özellikle pulmoner ödem tedavisinde yararlıdır.

## NİTRATLAR

Nitratlar endotelden bağımsız olarak vazodilatör etki göstermekte olup koroner vazodilatör etki ile miyokardial oksijen tüketim ve gereksinimini azaltmaktadır. Venodilatasyon sonucu önyükün azalması ile ventrikül duvar stresi de azalarak miyokardial oksijen gereksinimi azalmaktadır.. Nitratlar öncelikle ağrı olduğunda 5 dk ara ile sublingual (SL) ya da ağızdan sprey olarak verilmelidir. Üç tane sublingual tablet ve beta blokere rağmen ağrı kontrol edilemezse IV nitrogliserin (5-10 µg/dk) başlanmalıdır. Doz semptomlar kontrol altına alınana, sistolik kan basıncı 30mmHg ya da 100mmHg'ya düşene kadar 3-5 dk ara ile 10 µg/dk arttırılabilir. Kesin bir maksimal doz olmamasına karşın 200mq/dk genellikle üst limit olarak kabul edilmektedir.



Nitrat kullanımının kontrendikasyonları son 24 saat içinde viagra kullanımı ve hipotansiyondur <sup>82</sup>. Topikal ya da oral nitratlara ağrısız geçen 24 saat sonrasında başlanabilir. GISSI-3 ve ISIS-4 çalışmalarında nitratların STEMI ve NSTEMI'lı hastalarda mortalite üzerine yararlı etkileri gösterilememiştir <sup>83</sup>. Sonuç olarak nitrat tedavisinin amacı ağrıyı azaltmaktır. Kronik nitrat tedavisi de aspirin ve beta bloker alan hastalarda uzun dönemde azaltılarak kesilebilir.

## BETA BLOKERLER

Birçok plasebo kontrollü çalışmada KAP/NSTEMI'lı hastalarda beta blokerlerin MI ve rekürren iskemiye azalttıkları saptanmıştır <sup>84</sup>. Beta blokerlerin aynı zamanda infarkt büyüklüğü, reinfarktüs ve mortaliteyi de azalttıkları kanıtlanmıştır. Ayrıca üç çalışmanın NSTEMI'lı hastaları kapsayan subgrup analizinde de beta blokerlerin yararı gösterilmiştir <sup>85</sup>. Bu nedenle beta bloker kullanımı kontrendikasyonu olmayan (bradikardi, ileri AV blok, persiste eden hipotansiyon, pulmoner ödem, bronkospazm öyküsü) tüm KAP/NSTEMI'lı hastalara önerilmektedir. Azalmış ejeksiyon fraksiyonu beta bloker kullanımı için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Aksine bu hastalarda KKY'deki kullanımına bağlı elde edilen ek yararlar sağladığı düşünülmektedir. <sup>86</sup>

## KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Vazodilatör etkileri ile kan basıncını düşürürlerken bazılarının kalp hızını azaltıcı etkileri de vardır. Bu ilaçlar tam doz nitrat ve beta bloker tedavisiner karşın semptomları kontrol edilemeyen ya da beta bloker kontrendikasyonu olan hastalar için kullanılabilirler. Ancak bu grup içinde kalp hızını düşürücü kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem) kullanılmalıdır <sup>69</sup>. NSTEMI'lı 576 hastanın alındığı Diltiazem Reinfarction Study'de diltiazemin plaseboya oranla rekürren MI gelişimini azalttığı saptanmıştır (%5.2'ye karşı %9.3) KAP'lı hastaların alındığı DAVIT II çalışmasında ise rekürren MI ve ölümlerde azalma eğilimi olduğu saptanmıştır <sup>(87)</sup>. Bununla birlikte yapılmış olan geniş çaplı meta analizlerde kalsiyum antagonistlerinin mortalite ve izleyen infarktleri azaltmada yararlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır <sup>88</sup>.

Sol ventrikül disfonksiyonu ya da KKY öyküsü olan akut MI'lı hastalarda diltiazemin zararlı etkileri olduğu gözlenmiştir <sup>89</sup>. Bir beta blokerle verilmediğinde nifedipinin AMI'lı hastalarda istenmeyen olay sıklığını arttırdığı saptanmıştır.

## ACE İNHİBİTÖRLERİ

Bu grup ilaçların birçok hasta grubunda yararı kanıtlanmıştır (post Mİ, KKY ve sol ventrikül disfonksiyonu) GISSI-3, ISIS-4 ve Çin Kaptopril denemesinde akut Mİ'lı hastalarda ilk 24 saat içinde başlanan ACE-I ile mutlak mortalitede %0.5'lik bir azalma saptanmıştır<sup>90</sup>. Bununla birlikte ISIS-4 çalışmasında ST elevasyonu olmayan (NSTEMİ) hastalarda yararı gösterilememiştir. Bu nedenle sol ventrikül disfonksiyonu olmayan KAP/NSTEMİ'lı hastalarda kısa süreli ACE inhibisyonunun yararı yoktur.

## LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİ

Kararsız angina pektoris ve akut Mİ geçirmiş hastalarda uzun süreli statin kullanımının yararı kanıtlanmıştır<sup>91</sup>. Kararsız angina pektorisli hastaları da içeren 4S, LİPİD ve CARE gibi çalışmalarda statin tedavisi ile rekürren iskemik olay ve mortalitede anlamlı azalmalar sağlanmıştır. Ancak ilginç olarak saptanmıştır ki bazal LDL düzeyi 125mg/dl'nin altında olan hastalarda statin tedavisinin yararı gösterilememiştir. Ancak NCEP kılavuzunda belirtildiği gibi LDL düzeyi 130mg/dl'nin üzerinde olan KAH'lı hastalara statin tedavisi başlanması belirgin yararlar sağlayacaktır.

## KAP/NSTEMİ'de ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

### ASPIRİN

Kararsız angina pektoris ve NSTEMİ'li hastalarda yapılmış birçok çalışmada aspirin kullanımı ile %50'ye varan oranda mortalite azalması saptanmıştır. Aspirin KAP/NSTEMİ'li hastalarda mortaliteyi azaltmadaki dramatik etkisi nedeni ile primer tedavi stratejisinde yer almaktadır. Aspirinin 75 ile 1300mg arasında dozlarda kullanıldığı dört çalışmada da ölüm ve Mİ'da %55'e varan oranlarda risk azalması elde edilmiştir. Bu nedenle aspirinin etkisinin doza bağımlı olmadığı düşünülmektedir. ISIS-2 çalışmasında kullanılan 160mg'lık doz başlangıç için önerilen minimum dozdur. Kanama komplikasyonunun yüksek dozlarda az da olsa artış göstermesi nedeni ile uzun dönem tedavide önerilen idame dozu 75-81mg/gündür.

Aspirin tedavisi için kesin kontrendikasyonlar az olmakla birlikte başlıcaları dökümanite aspirin allerjisi, aktif kanama ve platelet bozukluğudur. Uzun dönem aspirin tedavisi ile dispeptik yakınmalar tarifleyen hastalarda hastanedeki yatışları boyunca aspirin kullanılabilir.



## **KLOPIDOGREL ve TIKLOPIDİN**

Klopidogrel kardeş ilacı olan tiklopidin gibi thienopyridin derivativesidir. Platelet agraşyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatır. Ayrıca platelet reseptörleri üzerindeki ADP etkisini inhibe ederek kan viskozitesini de azaltır. Daha öce KAP/NSTEMİ geçirmiş hastalarda uzun süreli kullanımda tiklopidinin etkisi aspirin ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Ayrıca stent implantasyonu yapılmış olan hastalarda aspirin ile kombine kullanımının yararlı olduğu da kanıtlanmıştır. %1 oranında nötropeni -trombositopeni ve oldukça seyrek olarak da trombotik trombositopenik purpura (TTP) yapıcı etkisi vardır. TTP gelişmiş bir hastada mortalite %25-40 arasında değişmektedir<sup>92</sup>. Bu nedenle tiklopidin kullanımı sırasında iki hafta arayla tam kan sayımı yapılması önerilmektedir.

Klopidogrel ateroskleroza olan geniş bir hasta grubunda sekonder korunmada kullanılmış (CAPRIE trial) ve aspirine oranla MI, iskemik stroke ve vasküler ölüm gelişiminde %8.7'lik rölatif risk azalması sağlamıştır. Ayrıca yine klopidogrel de aspirinle birlikte kullanıldığında stent trombozunu önlemede aspirin kadar etkili bulunmuştur. Klopidogrel kullanımı nötropeni ile ilişkili olmamakla birlikte çok düşük oranda da olsa (milyonda 4 olgu) TTP'ye neden olabilmektedir. Aspirine oranla daha az gastrointestinal sistem kanamasına neden olmaktadır. Bu bulgular aspirin kullanmayan olgularda klopidogrel kullanımını desteklemektedir.

## **HEPARİN**

Birçok randomize çalışmada aspirinin tek başına verilmesine kıyasla ek olarak heparin verilmesinin klinik gidiş üzerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Bir meta analizde 2-12 haftalık izlemde fraksiyone olmayan heparin ve aspirin alan hastalarda sadece aspirin alan hastalara oranla ölüm ve MI gelişiminde %33'lük risk azalması olduğu bulunmuştur. Heparinin antikoagülan etkisindeki büyük değişkenlikler yapısındaki heterojenite ve aktive plateletler tarafından salgılanan proteinelere bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Bazal APTT düzeyinin 1.5-2.5 katı terapötik düzeyi yansıtmaktadır. Bu düzeyi sağlamak için 6 saatte bir APTT düzeyleri kontrol edilmelidir<sup>93</sup>.

## **DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLER**

Bunlar faktör IIa ve faktör Xa'yı birlikte inhibe ederler. Bu nedenle trombin'in hem etkisini (anti IIa ile) hem de oluşumunu (anti Xa ile) inhibe ederler. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) fraksiyone olmayan heparinin (UFH) depolimerizasyonundan elde edilirler. UFH'nin anti Xa/anti IIa aktivitesi eşit orandayken, DMAH'lerde anti Xa/anti IIa aktivite oranı daha fazladır (dalteparin için 2:1, enoxaparin için 3.8:1)

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin UFH'ye göre birçok potansiyel avantajları vardır. Öncelikle antifaktör Xa aktivitelerinin daha fazla olması nedeni ile trombin oluşumunu daha efektif şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca UFH'lere göre daha yüksek oranda TFPI (tissue factor pathway inhibitörü) salınımı sağlar ve platelet faktör 4 tarafından nötralize edilmezler. Trombositopeni yapıcı etkileri daha azdır. Yüksek biyoyararlanımları nedeni ile subkütan yoldan verilebilir ve etkilerinin uzun süre devam ettirebilirler. Ayrıca plazma proteinlerine daha düşük oranda bağlanmaları nedeni ile daha tutarlı bir antikoagülan etki sağlarlar. Böbrek yetmezliği olan hastalar için mutlaka doz azaltımına gidilmelidir.

Karasız angina pectorisli hastalarda Dalteparin ile yapılan FRIC ve nadroparin ile yapılan FRAXIS çalışmalarında intravenöz verilen UFH'ye üstünlükleri bulunmamıştır<sup>94 95</sup>. Ancak enoxaparin ile yapılan ESSENCE ve TIMI 11B çalışmalarında 14 günlük Mİ, ölüm ve rekürren iskemiyi UFH'ye göre anlamlı oranda azalttığı saptanmıştır<sup>96</sup>.

## **DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ**

Bu grubun prototipi hirudin rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen 65 aminoasitlik bir polipeptid olup antitrombinden bağımsız olarak doğrudan trombine bağlanır. GUSTO IIB'de desirudin KAP/NSTEMİ ve STEMI'lı 12142 hastada kullanılmış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte UFH'ye kıyasla mortalitede hafif bir azalma sağlamıştır.

OASIS-2 çalışmasında lepirudin UFH'ye göre kardiyovasküler ölüm ve Mİ'da azalma eğilimi sağlamış olmasına karşın bu da istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmamıştır. KAP/NSTEMİ'lı hastalarda yapılmış olan tüm hirudin çalışmalarını kapsayan bir metaanalizde yaklaşık %10'a varan olumlu bir eğilim saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı olamamıştır. Bununla birlikte FDA heparine bağlı trombositopenisi olan hastalarda lepirudin kullanımını onaylamıştır.

## **ORAL ANTİKOAGÜLASYON**

Uzun dönemde aspirin tedavisine warfarin eklenmesi ile ek bir yarar elde edilemeyeceğini araştıran OASIS-2 CHAMP ve CARS gibi büyük çaplı çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Hatta CHAMP çalışmasında majör kanama sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle warfarin'in aspirinle birlikte rutin kullanımı önerilmemektedir.

## **TROMBOLİTİK TEDAVİ**

Trombolitik tedavinin STEMI'deki yararları göz önüne alınarak trombozun rol aldığı diğer kardiyak olaylarda da yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla TIMI IIIB çalışmasında



KAP/NSTEMİ tanılı 1473 hasta aspirin, fraksiyone olmayan heparin ve antiiskemik tedaviye ek olarak t-PA ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Altı haftalık izlem sonucunda ölüm, Mİ ve rekürren iskemi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak randomizasyonu izleyen dönemde fatal ve nonfatal Mİ görülme sıklığının t-PA grubunda plasebodan daha fazla (%7.4 karşın %4.9 p=0.04)) olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak t-PA grubunda %0.6 oranında intrakranial hemoraji oluşurken plasebo grubunda bu oran % 0 olarak (p=0.06) gerçekleşmiştir. ISIS-2 çalışmasında da Mİ'den şüphelenilen ve ST segment depresyonu olan hastalara trombolitik plasebo gruplarına randomize edilmiş. Yine bu çalışmada da trombolitik tedavi alan grubun plaseboya oranla daha mortal bir seyir izlediği bulunmuştur<sup>97</sup>. Bu bulgular ışığında rutin trombolitik tedavi sınıf III endikasyon olarak kabul edilmektedir.

### GLİKOPROTEİN IIb/IIIa İNHİBİTÖRLERİ

Bir koroner arterdeki plak rüptürünü izleyen platelet agregasyonu ve trombozun rölatif olarak zayıf bir antiplatelet ajan olan aspirin ile azaltılarak dramatik klinik yararlar elde edilmesi yeni antiagregan ilaçların araştırılmasına neden olmuştur. Plateletlerdeki glikoprotein IIb/IIIa inhibe eden oldukça potent yeni bir ilaç sınıfı geliştirilmiştir.

Bu ilaçlar fibrinojenin aracılık ettiği ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörü üzerinden gerçekleşen çapraz bağlantı köprülerinin oluşumunu engelleyerek platelet agregasyonunu inhibe ederler. Bu yol aynı zamanda her türlü uyarana (ADP, kollagen, serotonin) bağlı platelet agregasyonunun inhibe edildiği son yoldur.

Kararsız angina pektoris ve NSTEMİ'li hastaları kapsayan büyük çaplı, plasebo kontrollü ve randomize birçok çalışmada 34000'i aşkın hastada GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanılmıştır. Bu çalışmalardan çıkan hakim sonuç GP IIb/IIIa inhibitörleri IV verildiklerinde ölüm ve Mİ gelişim oranlarını belirgin olarak azaltmayı başarmışlardır.

Kararsız angina sendromu trombotik formasyonun akut miyokard infarktüsünde oluşan stabil arteriel oklüzyona göre daha geçici olması ile farklılık göstermektedir. Subendotelial plağın komponentleri, akımın bozulma derecesi ile endojen trombotik ve trombolitik süreçler gibi birçok değişken trombotik yanıtın oluşumuna katkıda bulunur.

Platelet adezyonu platelet membranındaki birçok glikoprotein reseptörü aracılığı ile gerçekleşirken agregasyonu sağlayan başlıca ve tek glikoprotein IIb/IIIa reseptörüdür<sup>98</sup>. Platelet aktivasyonu inaktive durumda bulunan GP IIb/IIIa reseptörü üzerinde yapısal değişiklikler oluşmasını tetikleyerek aktive formu olan ligand-komponent şekline dönüşümüne neden olur. Bu aktivasyonun gerçekleşmesinin ardından GP IIb/IIIa reseptörü normal ve düşük shear stres varlığında bile fibrinojen bağlayarak platelet agregasyonu oluşturur. Fibrinojen molekülleri bu



reseptörler aracılığı ile komşu plateletler arasında çapraz köprülerle bağlantılar oluşturarak güçlü bir hemostatik tıkaç oluştururlar.

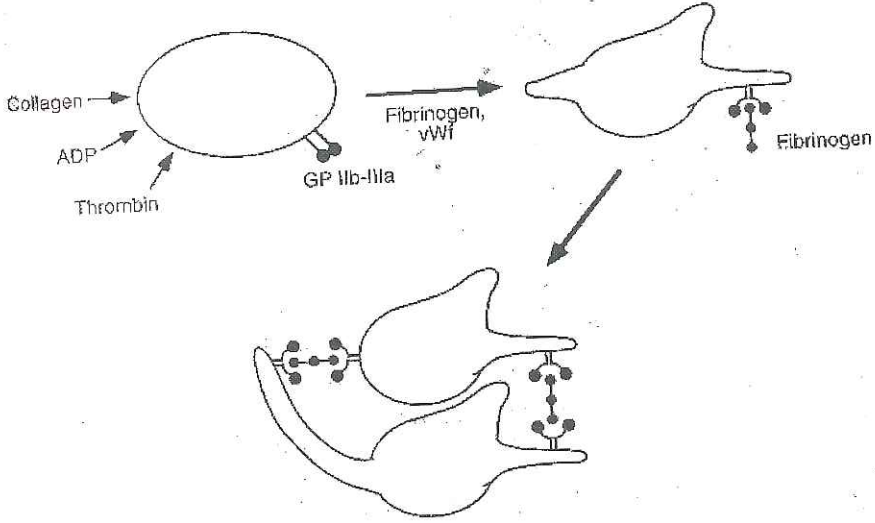
GP IIb/IIIa reseptörü ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3)  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitlerin nonkovalent etkileşimleri sonucu oluşan heterodimerik adhezyon molekül ailesi olan integrin'lerin üyesidir<sup>99</sup>. İntegrinler neredeyse tüm hücre tiplerinin yapısında yer alarak çeşitli fizyolojik yanıtlara aracılık ederler. GP IIb/IIIa dışında birçoğu platelet adezyonunda etkili olan birçok integrin platelet yüzeyinde yer almaktadır. Bununla birlikte GP IIb/IIIa reseptörü platelet başına yaklaşık 50000 ile 80000 arasında değişen bir sayıyla platelet yüzeyinde en çok bulunan reseptördür. Fibrinojen bağlayıcı etkisinin yanı sıra fibronektin, vitronektin ve Von Willebrand faktör gibi başka adhezif proteinleri de bağlayabilmektedir. Ancak bu proteinler agregasyon sürecinde minör etkilere sahiptir. GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanmayı sağlayan iki spesifik peptid dizisi tanımlanmıştır. Bunlardan ilki önce fibronektin üzerinde tanımlanmış olan ancak daha sonra fibrinojen, Von Willebrand faktör ve vitronektin üzerinde de saptanmış olan Arg-Gly-Asp (RGD) dizisidir. Öteki majör dizi ise sadece fibrinojen üzerinde bulunan Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val'den oluşan KQAGDV dizisidir.

### İNTRAVENÖZ GP IIb/IIIa RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİNİN FARMAKOLOJİSİ

Amerika gıda ve sağlık idaresi (FDA) tarafından onaylanmış olan ve güncel olarak klinikte kullanılan üç tane parenteral ajan vardır: abciximab (Reopro), eptifibatide (Integrilin) ve tirofiban (Aggrastat). Bu grubun klinik kullanıma sunulan ilk üyesi olan abciximab, murine monoklonal antikorlarının Fab fragmentidir. Küçük molekülü ajanların aksine GP IIb/IIIa reseptöründeki ligand bağlayıcı dizi olan RGD'den ayrı bir yere bağlanarak etkisini gösterir. Abciximab aynı zamanda bir başaka integrin olan vitronektin reseptörüne de bağlanır. Antikorun benzersiz bir farmakokinetiği vardır. İlacın büyük çoğunluğu 25 dakika içinde plazmadan temizlenirken vücuttan atılması için yaklaşık 7 saatlik bir katabolik yarı ömür süresinin geçmesi gerekmektedir. Buna rağmen reseptöre olan yüksek afinitesi nedeni ile ilaç kesildikten 14 gün sonra bile plateletlere bağlı abciximab molekülleri saptanabilmektedir. Ortalama platelet ömrü 7 gün olmasına karşın abciximab'ın platelet turn-over'ı sırasında plateletlerden dissosiyeye olup tekrar bağlanması sayesinde biyolojik yarı ömrünün bu denli uzayabildiği düşünülmektedir. Farmakodinamik çalışmalarda platelet agregasyonunun %80'in üzerinde inhibe edilmesiyle efektif klinik etkinin sağlanabileceği gösterilmiştir<sup>100</sup>.

Abciximab'ın potansiyel immunojenitesi, irreversibilitesi ve fiyat yüksekliği nedeni ile sentetik peptidler ve küçük molekülü GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri geliştirilmiştir. Bunlardan eptifibatide sentetik bir heptapeptid olup GP IIb/IIIa reseptöründeki KGD dizisine bağlanır. Nonpeptid yapıda olan küçük molekülü tirofiban ise RGD dizisine bağlanır. Abciximab'ın

aksine küçük moleküllü ajanlar vitronektin gibi başka integrin reseptörlerine bağlanmazlar. GP IIb/IIIa reseptörüne yüksek afinite göstermelerine karşın abciximab kadar güçlü ve yüksek bir reseptör afinitesine sahip değildirler. İnfüzyon durdurulduktan sonra sirkülasyondan hızla elimine edilirler. Bu nedenle kısa etkilidirler ve infüzyonun durdurulmasını takibeden 4 saat içinde etkileri hızlı bir şekilde ortadan kalkar <sup>100</sup>.



Sitokoimetrede tam platelet inhibisyonun sağlanabilmesi için her GP IIb/IIIa reseptörü için >100 üzerinde eptifibatide ya da tirofiban molekülü bağlanması gerekirken bu sayı abciximab için 1.5 moleküldür. Eptifibatidin yarı ömrü 2.5 saat olup ana atılım yolu böbreklerdir. Tirofiban'ın yarı ömrü ise 2 saat olup yaklaşık %65'i plazma proteinlerine bağlanır. Eptifibatide gibi tirofiban da böbrek yoluyla atılır ve belirgin böbrek yetmezliği olan durumlarda doz ayarlanmasına gereksinim vardır.

## GLİKOPROTEİN IIb/IIIa RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİNİN KAP/NSTEMİ'DE KLİNİK KULLANIMI

Kararsız angina pectoris ve NSTEMİ tedavisindeki ana amaçlar iskemiye azaltmak ve daha fazla koroner tromboz gelişimini önlemektir. Bu çerçevede yapılmış olan 4 büyük çalışmada bu sınıf ajanların KAP/NSTEMİ 'lı hastaların medikal tedavisinde yer alması yönünde güçlü bulgular elde edilmiştir.

Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) <sup>19</sup>, Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs (PRISM PLUS) ve Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in Global Organization Network (PARAGON) çalışmalarında hasta seçim kriterleri birbirine benzemekle birlikte Platelet Inhibition in Ischemic Syndrome



Management (PRISM) <sup>17</sup> çalışmasının hasta seçim kriterleri daha az katı tutulmuş ve buna paralel olarak da bu çalışmadaki hasta popülasyonu görece olarak daha düşük riskli hastalardan oluşmuştur. Bu dört çalışmadaki NSTEMİ tanısı konmuş olan hasta oranı %25 ile en az PRISM ve %45 ile en fazla PURSUIT çalışmasında gerçekleşmiştir. PARAGON ve PRISM çalışmalarında daha çok medikal yaklaşımın egemen olduğu konservatif strateji izlenmiş, ancak gerekli hallerde anjiyografi ve revaskülarizasyona gidilmiştir. Bunların aksine PRISM-PLUS çalışmasında 48 saatlik ilaç tedavisini takiben kardiyak kateterizasyon ve revaskülarizasyon girişimleri hastaların büyük çoğunluğuna uygulanmıştır. PURSUIT çalışmasında koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon şart koşulmamış olmakla birlikte eş zamanlı heparin kullanımı kuvvetli bir şekilde önerilmiştir.

### KLİNİK ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI

Tüm randomize çalışmalarda GP IIB/IIIa reseptör blokerlerinin klinik yararını gösteren net bir eğilim gösterilmiştir. Ancak istenmeyen olayların azalması ile ilgili elde edilmiş olan anlamlı istatistiksel veriler her bir çalışma için değişkenlikler göstermektedir. Dikkate değer bir şekilde bu ilaçların PKG'da sağlamış oldukları yararın büyüklüğü NSTEMİ'li hasta grubuna tam olarak yansımamıştır (özellikle ilacın infüzyon döneminde). 10948 hasta üzerinde yapılan PURSUIT çalışmasında 72 saatlik infüzyon sonunda eptifibatide alan hastalarda olay hızı %3.2 iken plasebo kolunda bu sayı %4.4 (p=0.003) olarak gerçekleşmiştir. Bu yararlı etki 7. ve 30. günlerde devam etmiştir. PRISM çalışmasında 48 saatlik infüzyon sırasındaki ölüm, Mİ ve refrakter iskemi oranı tirofiban grubunda %3.8 iken, heparin grubunda %5.6 (p=0.001) olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılık büyük oranda düşük rekürren iskemi görülme sıklığından kaynaklanmaktaydı. İki grup arasındaki farklılıklar 30 gün içinde azalma gösterdi <sup>17</sup> PRISM-PLUS çalışmasında da tirofiban ve heparin verilen hasta grubunda heparinle birlikte aspirin alan hasta grubuna göre 7 günlük mortalite, Mİ ve refrakter anginada anlamlı azalma bulunmuştur.

Yapılan çalışmalardan çıkan önemli bir sonuç ise akut koroner sendrom tanısı ile erken dönemde perkütan koroner revaskülarizasyona giden hastaların GP IIB/IIIa reseptör inhibitörlerinden en fazla yarar gören hasta grubu olarak belirlenmiş olmasıdır. Bu görüş özellikle abciximab'ın kullanıldığı CAPTURE çalışmasının sonuçları ile desteklenmiştir. GP IIB/IIIa reseptör inhibitörlerinin PKG yapılmaksızın sadece erken dönemdeki medikal tedavide kullanıldığı hastalarda ölüm hızındaki azalma anlamlı ancak daha küçük oranda bulunmuştur. Bu nedenle GP IIB/IIIa reseptör inhibitörlerinin akut koroner sendromların erken döneminde PKG'ya giden hastalarda kullanılması ile aditif etki sağlanabileceği öne sürülmüştür.

PRISM-PLUS, PURSUIT ve Chimeric 7E3 Antiplatelet in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment (CAPTURE) çalışmalarında yer alan 12296 hastanın verilerinin toplandığı bir meta analizde sadece medikal tedavinin verildiği 24-72 saatlik infüzyon döneminde Mİ ve ölüm oranında %34'lük bir rölatif azalma (%3.8'e karşın %2.5 p=0.001) saptanmıştır. Bu bulgular GP IIB/IIIa inhibitörlerinin sadece medikal tedavi ile izlenen KAP/NSTEMİ'li hastalarda da kullanımını desteklemektedir. Buna karşın yakın geçmişte yayınlanmış olan rölatif olarak düşük riski olan KAP'lı hastaların dahil edildiği ancak erken PKG'in genellikle tercih edilmediği GUSTO IV çalışmasında aspirin ve heparine ek olarak verilen abciximab'ın bir yarar göstermediği saptanmıştır. Erken dönemde GP IIB/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanıldığı ve PKG'a giden KAP/NSTEMİ hastalarını kapsayan çalışmalardan çıkan bir sonuçta ölüm ve Mİ oranında %30-70 arasında değişen dramatik bir azalmanın saptanmış olmasıdır.

### İNTRAVEÖZ HEPARİN GEREKSİNİMİ

PRISM-PLUS ve PRISM çalışmalarındaki hastaların çoğunda uygulanmış olduğu gibi GP IIB/IIIa reseptör inhibitörleri heparin ile birlikte kullanıldıklarında daha fazla yarar sağlamaktadırlar<sup>101</sup>. Ancak bu ajanların DMAH'lerle birlikte kullanımında güvenli bir şekilde etkinliklerinin daha fazla olup olmayacağı konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Bu soru yeni klinik çalışmaların verileri ışığında aydınlanmayı beklemektedir.

**GÜVENLİK:** Majör hemoraji oranı GP IIB/IIIa inhibitörü kullanan hastalarda aspirin ve heparin alan hastalardan hafifçe daha fazladır. Örneğin PRISM-PLUS çalışmasında majör hemoraji oranı konvansiyonel tedaviye ek olarak tirofiban alan hastalarda %4 iken sadece konvansiyonel tedavi alan hastalarda %3 (p=NS) olarak bulunmuştur<sup>50</sup>. Eptifibatide için orta ya da ciddi dereceli kanama oranı %12.8 iken plaseboda bu oran %9.9 olarak (p<0.001) bulunmuştur.

Trombositopeni GP IIB/IIIa inhibitör tedavisi sırasında sık karşılaşılmamakla birlikte önemli bir komplikasyondur: Tirofiban için PRISM-PLUS'ta ciddi trombositopeni (<50000/mm) %0.5 iken heparin için %0.3 (p=NS) bulunmuştur. PURSUIT çalışmasında ise trombositopeniye (<20000/mm) %0.2 oranında rastlanmasına karşın heparin grubunda %0.1'den de az bulunmuştur. Trombositopeni artmış kanama ve küçük bir hasta grubunda ise rekürren trombotik olaylarla ilişkilidir<sup>102</sup>. Bu sendrom heparin-induced trombositopeniye benzemektedir ve tedavi sırasında günlük platelet sayımı yapılması gereğini doğurmaktadır



## ORAL GLİKOPROTEİN IIb/IIIa İNHİBİTÖRLERİ

Küçük molekülü intravenöz glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin (tirofiban ve eptifibatide) sadece infüzyon süresi boyunca etkin olması ve abciximab'ın ise etkinliğinin infüzyonun kesilmesinden 12-48 saat sonra azalması nedeni oral ajanların kullanımı ile daha uzun süreli reseptör inhibisyonu sağlanarak rekürren olayların azaltılabilmesi umud edilmiştir. Oral ajanlarla yapılmış dört büyük çalışma vardır ve maalesef hepsinin de sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Orbofiban ile akut koroner sendromlu hastalarda OPUS-TIMI, sibrafiban ile akut koroner sendromdan sonra stabilize olmuş hastalarda hastalarda SYMPHONY<sup>103</sup> ve xemilofiban ile PKG'ye giden hastalarda EXCITE çalışmaları yapılmış ve başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu kötü sonuçlardan sorumlu olası bazı etkenler üzerinde durulmuştur. Bunlar oral ajanların plazma düzeyleri ile platelet inhibisyon derecelerinin büyük değişkenlik göstermesi ile bazı ajanların intrinsek proagretuar etkilerinin olmasıdır<sup>104</sup>.

### YARAR MEKANİZMASI

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin KAP/NSTEMİ hastalarındaki yararını açıklayan üç yeni konsept ileri sürülmektedir. Birincisi iki çalışmanın anjiyografik verilerine göre GP IIb/IIIa inhibitörleri aspirin ve heparinden oluşan konvansiyonel tedaviye göre daha fazla trombüs rezolüsyonu sağlayarak koroner akımı iyileştirmede daha etkilidirler. Örneğin PRISM-plus çalışmasında tirofiban TIMI akım derecesinde %35'lik bir düzelme sağlamıştır ( $p=0.002$ )<sup>50</sup>. Bu bulgular patofizyolojik mekanizmalarla bağdaştırılacak olursa GP IIb/IIIa inhibitörleri ile trombüs içeriği azaltmakta, koroner kan akımı düzeltilmekte ve bunların sonucunda da klinik sonlanımda iyileşme sağlanmaktadır.

Öne sürülen ikinci yeni konsept ise yine iki büyük çalışmadan elde edilen kanıtlara dayanmaktadır. PURSUIT ve PRISM-PLUS çalışmalarının alt grup verilerine göre GP IIb/IIIa inhibitörleri NSTEMİ'deki infarkt büyüklüğü ile gelişimini sınırlandırmaktadır. Her iki çalışmada da troponin ve CK-MB'nin daha düşük düzeylerde pik yaptığı bulunmuştur<sup>105</sup>.

Üçüncü olarak öne sürülen kavram ise göğüs ağrısının başlangıcı göz önüne alındığında tedaviye ne kadar erken başlanırsa sağlanacak yararın da o denli büyük olacağıdır. PURSUIT çalışmasındaki bir analize göre ağrı başlangıcını izleyen 6 saat içinde eptifibatide başlanan hastalardan Mİ ve ölümden mutlak risk azalması %2.8 olarak bulunmuştur. Bu oran ağrı başlangıcından 6-12 saat ile 12-24 saat arasında tedavi alan hastalarda giderek azalma göstermektedir. Ayrıca ağrının başlangıcından 24 saat sonra tedavi başlanan hastalarda ise eptifibatidin yararı tamamen ortadan kalkmaktadır. Benzer bulgular PRISM-PLUS çalışmasında da gözlemlenmiştir (yayınlanmamış veri).

## ST SEGMENT REZOLÜSYONU

İlk olarak 1969 yılında köpeklerde yapılan denemelerde oklüde edilmiş bir koroner arterin açılmasını takiben miyokardiyal reperfüzyonun sağlanması ile ST segment elevasyonlarının hızlı bir şekilde normalize olduğu gösterilmiştir. Bundan bir dekad sonra, akut MI'da trombolitik tedavi döneminin başlaması ile insanlar üzerinde de benzer klinik gözlemler elde edilmiştir <sup>106</sup>. İzleyen birçok klinik çalışmada infarktten sorumlu arterin (ISA) açıklığını belirlemede ST segment rezolüsyonunun rolü üzerinde durulmuş olmakla birlikte net bir görüş birliği oluşturulamamıştır. Bu nedenle reperfüzyon rejimlerini değerlendirmede koroner anjiyografi hala 'altın standart' olarak yerini korumaktadır <sup>107</sup>.

Son on yılda STEMI'yi izleyen dönemdeki ST segment monitörizasyonu ile ilgili birçok çalışma ve gözlem elde edilmiştir. İlk olarak Schröder ve arkadaşları trombolitik tedavi alan hastalarda ST segment rezolüsyonunun ölüm ve KKY riskini doğru bir şekilde öngörebildiğini göstermişlerdir <sup>108</sup>. İzleyen birçok çalışmada da ST segment rezolüsyonunun derecesi ile mortalite hızı arasında korelasyon olduğu ortaya konmuştur. İkinci önemli gelişme Ito ve arkadaşları tarafından normal epikardiyal kan akımı restorasyonu ile koroner mikrosirkülasyon ve miyosit düzeyinde yeterli miyokardiyal reperfüzyonun her zaman sağlanamadığının gösterilmiş olmasıdır <sup>109</sup>. Bu nedenle koroner mikrosirkülasyonu daha efektif sağlamaya yönelik, fibrinolitik ve antiplatelet tedavileri kombine eden yeni reperfüzyon rejimleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Klinik çalışmalarda ve hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde ST segment elevasyonunun rezolüsyonu giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. ST segment rezolüsyonunun kullanımı ile ilişkili olarak özellikle dört ana konu üzerinde durulmaktadır:

- 1- Epikardiyal reperfüzyonun değerlendirilmesi ile kurtarıcı perkütan koroner girişim (PKG) için aday olabilecek hastaların belirlenmesinde.
- 2- Doku ve mikrovasküler düzeydeki reperfüzyonun değerlendirilmesinde.
- 3- Fibrinolitik tedaviyi takiben erken dönemde prognoz belirlenmesinde.
- 4- Farklı reperfüzyon rejimlerinin doğrudan karşılaştırılmasında.

### Kurtarıcı PKG Adaylarının Belirlenmesi

Başarısız trombolitik sonrası TIMI 3 akım sağlanamayan hastalar ölüm ve KKY gelişimi açısından en yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar <sup>110</sup>. Kurtarıcı PKG'nın yararı ile ilgili mevcut kanıtların çok güçlü olmamasına karşın orta ve yüksek riskli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ve stentlerin kullanıldığı modern



girişimsel tedavi çağında kurtarıcı PKG ile sağlanabilecek yararın rölatif olarak daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Kurtarıcı PKG adayı olabilecek hastaların belirlenmesinde basit ve noninvazif bir yol olan ST segment rezolüsyonunun rolü birçok çalışmada kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır <sup>111</sup>. Yapılmış olan çalışmaların sonuçları birbirleriyle oldukça paralel bulunmuştur. ST segment rezolüsyon yüksek bir oranda infarkt arterinin açıklığını doğru olarak öngörebilmiştir (pozitif prediktif değeri >%90). Ancak infarkt arterinin oklüzyonunu öngörmede yetersiz kalmıştır (negatif prediktif değer yaklaşık %50).

Reperfüzyon değerlendirilmesinde anjiografiyle eş zamanlı olarak ST rezolüsyonunun da araştırıldığı birçok geniş çaplı çalışmada ST rezolüsyonu arttıkça infarkttan sorumlu arter (ISA) açıklığı ve TIMI 3 akım derecesinin de buna paralel olarak artış gösterdiği saptanmıştır <sup>112</sup>.

90. dakikada komplet ST rezolüsyonu olan hastalarda ISA açıklık oranı %92-94, TIMI 3 akım olasılığı ise %70-80 arasında değişmektedir <sup>112</sup>. ST rezolüsyonu olmayan (<%30) hastaların yaklaşık yarısında ISA anjiografide açık bulunmuştur. Daha önceleri ST segment rezolüsyonu olmamasına karşın ISA'nın açık bulunması EKG'den kaynaklanan yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmekteydi. Ancak günümüzde bunun EKG'nin miyokardiyal reperfüzyonu anjiografiye göre daha iyi yansıttığından kaynaklandığı gösterilmiştir.

İlginç bir başka gözlemden anterior infarktta ST rezolüsyonunun inferior infarktüsle oranla daha az oranda gerçekleşmesidir <sup>113</sup>. Bu nedenle sensitivite ile ilgili analizler yapılırken inferior infarktlar için ST rezolüsyon sınırı >%70 olarak belirlenirken, anterior infarktlar için optimal sınırın >%50 olması önerilmiştir <sup>112</sup>.

Komplet ST rezolüsyonu olan hastaların %70 ile %80'inde TIMI 3 akım saptanmıştır. Bu nedenle komplet ST rezolüsyonu varlığında TIMI 3 akımın hastaların ancak %80'ine sınırlı olduğu söylenebilir. Komplet ST rezolüsyonu gösteren bu hastaların önemli bir bölümünde akım derecesi TIMI 2 ile sınırlıdır. Eşit oranda ST rezolüsyonu varlığında TIMI 2 ve TIMI 3 akım gösteren hastaların mortalite hızları da eşit bulunmuştur <sup>112</sup>.

### **Doku ve Mikrovasküler Düzeydeki Reperfüzyonun Değerlendirilmesinde ST Rezolüsyonu**

Normal epikardiyal akım sağlansa bile bazı durumlarda doku düzeyindeki perfüzyon yetersiz kalmaktadır. Başarılı epikardiyal reperfüzyona karşın 'no-reflow' sonucu oluşan yetersiz koroner mikrosirkülasyon miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile gösterilebilmektedir <sup>109</sup>. TIMI 3 akım sağlanmış olmasına karşın doku düzeyinde no-reflow olan hastalar ölüm ve KKY gelişmesi bakımından yüksek risk altındadırlar. Araştırmacılar bu gözlemlerini doppler flow-wire, nükleer sintigrafi, kardiyak MRI ve PET (pozitron emisyon tomografisi) gibi doku



perfüzyonunu yansıtan başka bir takım tanı araçları ile de konfirme etmişlerdir <sup>114</sup>. TIMI akım derecesinden bağımsız bir şekilde miyokardial perfüzyonu yansıtan anjiyografik bir metod olan mikrovasküler 'blush' son zamanlarda giderek artan bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır <sup>115</sup>.

Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde TIMI 3 akımın tek başına başarılı reperfüzyonu yansıtmadığı, miyokardial ve mikrovasküler perfüzyon markerlerinin bağımsız prognostik anlamlarının olduğu görülmektedir. Yukarıda sözedilen görüntüleme yöntemlerinden hiçbirine yatakbaşında kolay ve hızlı bir şekilde ulaşılamamaktadır. Bundan dolayı doku düzeyindeki reperfüzyonun değerlendirilmesinde basit ve çok kolaylıkla ulaşılabilen bir yöntem olarak ST rezolüsyonu yeniden ön plana çıkmaktadır. Kontrast ekokardiyografi ve anjiyografik 'blush' skor çalışmaları göstermiştir ki normal epikardial kan akımının sağlanmış olmasına karşın bozulmuş doku ve mikrovasküler perfüzyonu olan hastalarda ST elevasyonları da persiste etmektedir <sup>115</sup>.

### ST Segment Rezolüsyonu ve Prognoz

ST rezolüsyonu ile yapılmış ilk çalışmalarda hızlı ST rezolüsyonu olan hastaların infarkt alanlarının ST elevasyonları persiste eden hastalarinkinden daha küçük olduğu gösterilmiştir <sup>113</sup>. The Gruppo Italiano Per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) adlı 7426 hastayı kapsayan bir çalışmada, hastaların üçte ikisini oluşturan ve trombolizi izleyen 4. saatte >%50 ST rezolüsyonu olan hastalardaki 30 günlük mortalite %3.5 olmasına karşın <%50 ST rezolüsyonu olan hastalarda bu oran %7.4 olarak gerçekleşmiştir <sup>116</sup>. Schröder ve arkadaşlar <sup>108</sup> ise üç komponentli bir ST rezolüsyonu tanımı geliştirmişlerdir. Buna göre fibrinolitik tedaviden 180 dakika sonraki ST elevasyonlarının toplamındaki azalma: >%70 ise komplet, %30 - %70 arasında ise inkomplet, <%30 ise ST rezolüsyonu yok. Ayrıca aynı araştırmacılar büyük çaplı bir seri fibrinolitik tedavi çalışmasında 180. dakikadaki ST rezolüsyonunun izleyen mortalite ile çok büyük oranda korele olduğunu göstermişlerdir.

ST rezolüsyonun derecesi mortalitenin yanı sıra sol ventrikül disfonksiyonu ile klinik kalp yetmezliği gelişimini de öngördürür. Daha fazla ST rezolüsyonu her zaman için daha iyi sol ventrikül fonksiyonu ve daha küçük infarkt alanı ile ilişkilidir <sup>113</sup>. Mortaliteye benzer şekilde KKY gelişme olasılığı da ST rezolüsyon derecesinin artışı ile azalmaktadır <sup>108</sup>. Devamlı ST segment monitorizasyonunun yapılmış olduğu Hirulog Early Reperfusion /Occlusion -1 çalışmasında erken ve stabil ST rezolüsyonu olan hastalarda infarkt zonundaki duvar hareketlerinin TIMI akım derecesinden bağımsız olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir <sup>117</sup>. Yine Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI)-7 ve Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-1 çalışmalarında KKY ve mortaliteyi

öngörmede TIMI akım derecesi anlamlı bulunmazken, ST rezolüsyonu tek başına anlamlı bulunmuştur <sup>13</sup>.

Benzer bulgular STEMI nedeni ile primer PKG yapılan hastaların izlemlerinde de gözlenmiştir. Başarılı bir primer PKG takiben ST rezolüsyonu olmayan hastalarda mortalite ve sol ventrikül disfonksiyonu ile daha sık karşılaşılmıştır <sup>118</sup>.

Tüm bu çalışmaların verileri birlikte ele alındığında iki önemli sonuçla karşılaşırız. Bunlardan ilki trombolitik tedaviden sonraki 90. dakikada komplet ST rezolüsyonu olan hastalarda hem epikardial hem de mikrovasküler düzeyde tam bir reperfüzyon sağlandığı. İkincisi ise persiste eden ST elevasyonunun ISA oklüzyonu ya da açık artere rağmen yetersiz olan miyokardial ve mikrovasküler reperfüzyonun göstergesi olduğudur.

### **Farklı Reperfüzyon Rejimlerinin Doğrudan Karşılaştırılmasında ST Rezolüsyonu**

ST rezolüsyonu kullanım kolaylığı ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle farklı STEMI tedavilerinin karşılaştırılmasında da bir süreden beri kullanılmaktadır. STEMI’de streptokinazın kullanıldığı, Schröder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada streptokinaz grubunda plasebo grubuna kıyasla daha fazla ST rezolüsyonu olduğu bulunmuştur. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) çalışmasında reteplase, streptokinaza göre daha fazla ST rezolüsyonu ve mortalite azalması sağlamıştır <sup>119</sup>.

Farklı reperfüzyon stratejilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ‘altın standart’ olarak kullanılan koroner anjiografinin klinik sonuçları tam ve doğru olarak yansıtmakta yeterli olmadığı düşünülmektedir. Örneğin bir faz II çalışmada reteplase, alteplase’a kıyasla daha fazla TIMI 3 akım derecesi sağlamış olmasına karşın faz III çalışmada mortalite azaltımında alteplase’dan üstün olmadığı bulunmuştur <sup>120</sup>.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin fibrinolitiklerle kombine kullanıldığı yeni reperfüzyon çalışmalarında da ST rezolüsyonu kullanılmıştır. Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-Acute Myocardial Infarction (IMPACT-AMI) çalışmasında alteplase ile birlikte eptifibatide alan grupta ST rezolüsyonunun sadece alteplase alan gruba kıyasla daha kısa sürede stabilleştiği gösterilmiştir <sup>121</sup>. Tam doz alteplase’ın abciximab ile kombine edilmiş yarım doz alteplase rejimi ile karşılaştırıldığı TIMI 14 çalışmasında kombinasyon tedavisi alan hastalarda daha fazla ST rezolüsyonu (%59 karşı %37;  $p<0.0001$ ) olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmanın anjiyografi kolunda kombinasyon tedavisinin daha yüksek oranda TIMI 3 akım derecesi sağladığı da bulunmuştur. Kombinasyon grubundaki bu olumlu farkın (artmış epikardial ve miyokardial perfüzyonun) abciximab’a bağlı olduğu düşünülmektedir <sup>110</sup>. TIMI 14 çalışmasının girişimsel tedavi uygulanmış olan hasta grubundaki



analizlerde kombinasyon kolunda tam doz altplase koluna kıyasla daha fazla ST rezolüsyonu olduğu saptanmıştır <sup>122</sup>.

## METODOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

Araştırmacılar ST deviasyonu ölçümünde birçok değişik teknikler kullanmış olmakla birlikte başlıca iki tanesi yaygın kullanım alanı bulmuştur. Bunlardan ilki başvuru EKG'sinde en fazla ST deviasyonunun olduğu derivasyonun seçildiği metod. İkincisi ise ST elevasyonu olan tüm derivasyonların toplanmasıdır. Az sayıda karşılaştırmalı çalışma olmasına karşın epikardial arter açıklığını öngörmeye tek derivasyon kullanılan tekniğin çoklu derivasyon kullanılan teknikle karşılaştırılabilir sonuçları olduğu bulunmuştur <sup>123</sup>. Bununla birlikte tek derivasyonlu teknik prognostik değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. Günümüzde ST rezolüsyonunun değerlendirildiği büyük çaplı çalışmalarda 12 derivasyonlu EKG'de görülen ST deviasyonlarının toplamı kullanılmaktadır.

## GELECEK YÖNLENİMLER

Reperfüzyonun yatak başı bir marker'ı olması nedeni ile ST rezolüsyonu çalışmalarına olan ilgi son yıllarda yeniden canlanmıştır. TIMI 14, PARADIGM ve IMPACT-AMI çalışmalarının sonuçları reperfüzyon rejimlerinin test edildiği faz II çalışmalarda ST rezolüsyonunun güvenilir bir marker olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ayrıca ST rezolüsyonunun anjiyografi yerine kullanılmasıyla bu çalışmaların daha ucuz ve yüksek kesinlikte yapılabilmesi olasılığı ortaya çıkmaktadır. Azaltılmış doz tenekteplase ve tirofiban kombinasyonuna karşı tam doz tenekteplase'in denendiği The Fibrinolytics and Aggrastat with ST Elevation Resolution faz II çalışmasının birincil son noktalarından birisi de ST rezolüsyonu olarak belirlenmiştir.

Bu tür çalışmaların tasarımı sırasında dikkat edilmesi gereken birçok nokta bulunmaktadır. Anterior ve inferior infarktüslerdeki ST rezolüsyon farklılığı göz önüne alınmaksızın yapılacak bir çalışmanın sonuçları geçersiz olacaktır. Gibson ve arkadaşları sol anterior desending arterin beslediği alandaki epikardial kan akımının diğer infarktüs bölgelerindeki kan akımından daha yavaş olduğunu bildirmişlerdir <sup>124</sup>. Bu farklılıktan dolayı yeni trombolitik rejimlerinin karşılaştırılacağı faz II çalışmalarda hastaların anterior ve nonanterior infarktüs olarak ayrı gruplar şeklinde randomize edilmesi önerilmektedir.

ST segment rezolüsyonun, mikrosirkülatuar fonksiyonları yansıtan kontrast ekokardiyografi, MRI, nükleer sintigrafi, PET ve doppler flow-wire gibi gelişmiş tanı



yöntemleriyle olan ilişkisinin daha net ortaya konulması gerekmektedir. ST rezolüsyonu ayrıca miyokardial korunma ve reperfüzyon hasarını önleyici olması beklenen yeni tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Son olarak pratik anlamda, ST rezolüsyonun, reperfüzyon ölçütü olarak kullanılan başka noninvaziv yöntemlerle kombine kullanıldığında hangi hastalar için kurtarıcı PKG gerektiği konusunda klinisyene yol gösterici olabileceği de öne sürülmektedir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Kasım 1999 ile Nisan 2001 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda KAP/ NSTEMİ tanısı konan ve koroner yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalar alındı. Tüm hastalarda son 48 saat içinde anjinal ağrı, hospitalizasyonu izleyen 24 saat içinde troponin T pozitifliği ve iskemik EKG değişiklikleri ( $>0.5\text{mm}$  ST depresyonu ya da  $0.3\text{mV}$  T negatifliği) olma şartı arandı. Toplam 57 hasta konvansiyonel tedavi ve konvansiyonel tedaviye ek olarak tirofiban verilen iki kola randomize edildi. Randomizasyon sırasında iki hasta serebrovasküler olay öyküsü(son bir yıl içinde) nedeni ile kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubunu oluşturan 26 hastaya aspirin, beta bloker, nitrat ve fraksiyone olmayan heparinden oluşan konvansiyonel KAP/NSTEMİ tedavisi verildi. 31 hastaya ise konvansiyonel tedaviye ek olarak 72 saat boyunca tirofiban infüzyonu yapıldı.

Ortalama bir hafta süreyle hospitalize edilen hastalar majör kardiyak olaylar açısından izlendi. Olguların hastaneye yatışları sırasında ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde hipertansiyon, dislipidemi, ailede prematür ateroskleroz öyküsü, diabetes mellitus sigara içimi gibi risk faktörleri sorgulandı. Tüm hastaların hemogram ve biyokimya testleri yapıldı. Rutin biyokimyada kardiyak enzimler, trigliserid, total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve yeni bir kardiyak markır olan Troponin T standart olarak bakıldı.

Hastaların 0-4-24 ve 72. saat EKG'lerinden ST depresyonu olan derivasyonların toplamı milimetre cinsinden ölçüldü. ST segment ölçümü büyüteç altında pergel kullanılarak tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Bazal EKG ile 4-24 ve 72. saat EKG'lerinin rezolüsyon farkı  $\geq$  %50'nin üstünde ise ST rezolüsyonu var,  $<$ %50'nin altında ise ST rezolüsyonu yok şeklinde değerlendirildi.

### İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme için 'SPSS for Windows Version 10' adlı istatistik programı kullanıldı. Gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılmasında değişkenlerin özelliklerine göre Mann-Whitney U ile ki kare testi kullanıldı. Gözlerdeki beklenen değerlerin 5'in altında olduğu durumlarda Fischer kesin testi göz önüne alındı. Anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Tablo 1-8'de tirofiban ve konvansiyonel tedavi gruplarının bağımsız değişkenler açısından benzer olup olmadıkları sunulmuştur.

Tablo 1. Olguların yaş ortalaması

GRUP	N	Ortalama	Standart Sapma
Tirofiban	31	59.7742	12.0158
Konvansiyonel	26	59.1154	11.5562

Mann-Whitney U p=0.45

Tablo 2. Olguların cinsiyet dağılımı

GRUP	Tirofiban	Konvansiyonel	TOPLAM
Erkek	21 (%51.2)	20 (%48.8)	41 (%100)
Kadın	10 (%62.5)	6 (%37.5)	16 (%100)
TOPLAM	31 (%54.4)	26 (%45.6)	57 (%100)

$\chi^2=0.59$  SD:1 p=0.44

Tablo 3. Tirofiban ve Konvansiyonel Tedavi grubundaki hastaların DM\* öyküsü açısından karşılaştırılması

TEDAVİ	DM var	DM yok	TOPLAM
Tirofiban	22 (%71)	9 (%29)	31 (%100)
Konvansiyonel	18 (%69.2)	8 (%30.8)	26 (%100)
TOPLAM	40 (%70.2)	17 (%28.8)	57 (%100)

\*Diyabetes Mellitus

$\chi^2=0.02$  SD:1 p=0.89



**Tablo 4. Tirofiban ve Konvansiyonel Tedavi grubundaki hastaların sigara içimi açısından karşılaştırılması**

TEDAVİ	Sigara içenler	Sigara içmeyenler	TOPLAM
Tirofiban	18 (%62.1)	13 (%46.4)	31 (%54.4)
Konvansiyonel	11 (%37.9)	15 (%53.6)	26 (%45.6)
TOPLAM	29 (%100)	28 (%100)	57 (%100)

$\chi^2=1.405$  SD:1 p=0.236

**Tablo 5. Tirofiban ve Konvansiyonel Tedavi grubundaki hastaların önceden aspirin kullanım öyküsü açısından karşılaştırılması**

TEDAVİ	Önceden aspirin kullanım öyküsü var	Önceden aspirin kullanım öyküsü yok	TOPLAM
Tirofiban	11 (%57.9)	20 (%52.6)	31 (%54.4)
Konvansiyonel	8 (%42.1)	18 (%47.4)	26 (%45.6)
TOPLAM	19 (%100)	38 (%100)	57 (%100)

$\chi^2=1.41$  SD:1 p=0.707

**Tablo 6. Tirofiban ve Konvansiyonel Tedavi grubundaki hastaların KKY\* öyküsü açısından karşılaştırılması**

TEDAVİ	KKY öyküsü var	KKY öyküsü yok	TOPLAM
Tirofiban	4 (%57.1)	27 (%54)	31 (%54.4)
Konvansiyonel	3 (%42.9)	23 (%46)	26 (%45.6)
TOPLAM	7 (%100)	50 (%100)	57 (%100)

\* Konjestif Kalp Yetmezliği

Fischer's Exact Test SD:1 p=0.877

**Tablo 7. Tirofiban ve Konvansiyonel Tedavi grubundaki hastaların HT\* öyküsü açısından karşılaştırılması**

TEDAVİ	HT var	HT yok	TOPLAM
Tirofiban	11 (%35.5)	20 (%64.5)	31 (%100)
Konvansiyonel	11 (%42.3)	15 (%57.7)	26 (%100)
TOPLAM	22 (%38.6)	35 (%61.4)	57 (%100)

\* Hipertansiyon

$\chi^2=0.278$  SD:1 p=0.598

**Tablo 8. Tirofiban ve Konvansiyonel Tedavi grubundaki hastaların Refrakter anjina görülme sıklığı açısından karşılaştırılması**

TEDAVİ	Refrakter anjina var	Refrakter anjina yok	TOPLAM
Tirofiban	8 (%25.8)	23 (%74.2)	31 (%100)
Konvansiyonel	7 (%26.9)	19 (%73.1)	26 (%100)
TOPLAM	15 (%26.3)	42 (%73.7)	57 (%100)

$\chi^2=0.009$  SD:1 p=0.924

**Tablo 9. Tirofiban ve Konvansiyonel Tedavi grubundaki hastaların 72. saat ST Rezolüsyonu açısından karşılaştırılması**

TEDAVİ	STR* Var ( $\geq$ %50)	STR* Yok (< %50)	TOPLAM
Tirofiban	12 (%41.4)	19 (%67.9)	31 (%54.4)
Konvansiyonel	17 (%58.6)	9 (%32.1)	26 (%45.6)
TOPLAM	29 (%100)	28 (%100)	57 (%100)

\*ST rezolüsyonu

$\chi^2=4.03$  SD:1 p=0.045



**Tablo 10. Bazal EKG'ye göre 4-24 ve 72 saatlerdeki ST rezolüsyon farkı**

STR* Farkı	Tirofiban (n=31)	Konvansiyonel (n=26)	P
4. saat STR	0.5±0.63	0.35±0.48	0.44
24. saat STR	0.65±0.69	0.45±0.65	0.17
72. saat STR	0.84±0.8	0.45±0.66	0.043

\* ST rezolüsyonu

Mann-Whitney U

**Tablo 11. Tüm gruplarda ST Rezolüsyonu ile cinsiyet arasındaki ilişki**

ST Rezolüsyonu	Erkek	Kadın	TOPLAM
STR Var ( $\geq$ %50)	19 (%67.9)	9 (%32.1)	28 (%100)
STR Yok (< %50)	22 (%75.9)	7 (%24.1)	29 (%100)
TOPLAM	41 (%71.9)	16 (%28.1)	57 (%100)

$\chi^2=0.454$  SD:1 p=0.5

**Tablo 12. Tüm gruplarda ST Rezolüsyonu ile hipertansiyon arasındaki ilişki**

ST Rezolüsyonu	Hipertansiyon var	Hipertansiyon yok	TOPLAM
STR Var ( $\geq$ %50)	15 (%42.9)	13 (%59.1)	28 (%100)
STR Yok (< %50)	20 (%57.1)	9 (%40.9)	29 (%100)
TOPLAM	35 (%62.5)	21 (%37.5)	57 (%100)

$\chi^2=1.42$  SD:1 p=0.23

**Tablo 13. Tüm gruplarda ST Rezolüsyonu ile DM\* arasındaki ilişki**

ST Rezolüsyonu	DM var	DM yok	TOPLAM
STR Var ( $\geq$ %50)	17 (%60.7)	11 (%39.3)	28 (%100)
STR Yok (< %50)	23 (%79.3)	6 (%20.7)	29 (%100)
TOPLAM	40 (%70.2)	17 (%29.8)	57 (%100)

\*Diyabetes mellitus

$\chi^2=2.354$

SD:1 p=0.125

**Tablo 14. Tüm gruplarda ST Rezolüsyonu ile KKY\* arasındaki ilişki**

ST Rezolüsyonu	KKY var	KKY yok	TOPLAM
STR Var ( $\geq$ %50)	3 (%10.7)	25 (%89.3)	28 (%100)
STR Yok (< %50)	4 (%13.8)	25 (%86.2)	29 (%100)
TOPLAM	7 (%12.3)	50 (%87.7)	57 (%100)

\* konjestif kalp yetmezliği

Fischer's Exact Test SD:1 p=0.52

**Tablo 15. Tüm gruplarda ST Rezolüsyonu ile sigara arasındaki ilişki**

ST Rezolüsyonu	Sigara içenler	Sigara içmeyenler	TOPLAM
STR Var ( $\geq$ %50)	16 (%57.1)	12 (%42.9)	28 (%100)
STR Yok (< %50)	12 (%41.0)	17 (%58.6)	29 (%100)
TOPLAM	28 (%49.1)	29 (%50.9)	57 (%100)

$\chi^2=1.416$

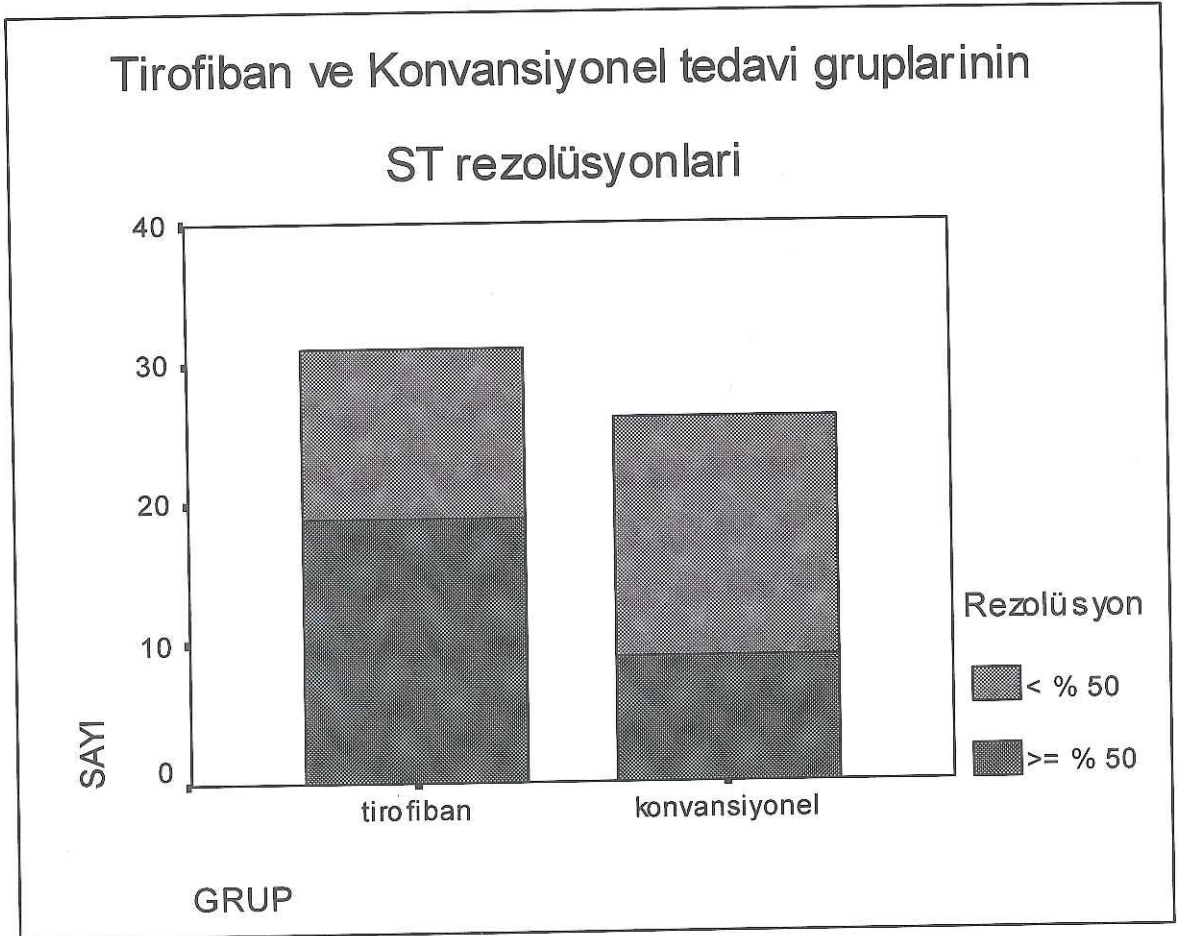
SD:1 p=0.234



Tablo 16. Tüm gruplarda ST Rezolüsyonu ile önceden aspirin kullanımı arasındaki ilişki

TEDAVİ	Önceden aspirin		TOPLAM
	kullanım öyküsü var	kullanım öyküsü yok	
Tirofiban	20 (%71.4)	8 (%28.6)	28 (%100)
Konvansiyonel	18 (%62.1)	11 (%32.9)	29 (%100)
TOPLAM	38 (%66.7)	19 (%33.3)	57 (%100)

$\chi^2=0.562$  SD:1 p=0.454



## TARTIŞMA

Kararsız angina pektoris ve non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı almış akut koroner sendromlu hastalarda bir glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan tirofibanın konvansiyonel tedaviye ek olarak verilmesinin ST rezolüsyonu üzerine olası etkilerini araştırmayı planladık. Hastaların aynı zamanda yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara gibi klasik risk faktörlerinin yanısıra KKY, angina pektoris öyküsü, refrakter angina ve önceden aspirin kullanma öyküsünün de ST rezolüsyonu ile ilişkisini değerlendirdik.

ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü ve KAP/NSTEMI arasında birçok benzer özellikler olmasının yanısıra birçok farklı özellik de göze çarpmaktadır. Her iki grupta da gelişen tedavi olanakları (gerek farmakolojik, gerek girişimsel) giderek artan bir şekilde kullanıma girmektedir. Klinik pratikte kullanım alanı bulan bu yeni tedavi stratejilerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi de bir başka önemli ilgi alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut koroner sendromlarda kullanıma giren bu yeni tedavi stratejilerini değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen koroner anjiografinin yanısıra PET (pozitron emisyon tomografisi), nükleer sintigrafi, kontrast ekokardiyografi, kardiyak MRI gibi birçok sofistike görüntüleme yöntemi ve doppler flow-wire üzerindeki çalışmalar artarak sürmektedir<sup>107</sup>. Ancak adı geçen bu görüntüleme yöntemleri iskemiye değerlendirmedeki başarılarının yanında maliyetlerinin yüksekliği ve ulaşılabilirliklerinin kısıtlılığı nedeniyle klinik pratikte yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Bu nedenle son yıllarda eski ve evrensel bir tanı yöntemi olan 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografisi yeni tedavi stratejilerinin reperfüzyon başarısının değerlendirilmesinde yeniden kullanım alanı bulmuştur.

İskemik miyokardın reperfüzyon durumunu tahmin ettiren dört elektrokardiyografik kriter tanımlanmıştır<sup>124</sup>.

1) ST segment değişikliğinin ölçümü 2) T dalga konfigürasyonu 3) QRS kompleksindeki değişiklikler ve 4) Reperfüzyon aritmileri. Ancak bu dört kriter içinde değeri ve geçerliliği üzerinde en çok çalışılmış olanı ST segment değişikliğinin değerlendirilmesidir. ST segment yüksekliği iskemik hasarın derecesini yansıtan bir indeks olarak kullanılmaktadır.

Daha önce genel bilgiler bölümünde de söz edildiği üzere ST rezolüsyonu prognoz ve miyokardiyal doku düzeyindeki perfüzyonu yansıtan kolay ulaşılabilir tanısal bir araçtır. Schröder ve arkadaşlarının yaptığı bir fibrinolitik çalışmada 35 günlük kardiyak mortalite ST rezolüsyonu olmayan (ST yüksekliğinde <%30 altında gerileme) hastalarda %12.7 olmasına karşın komplet ST rezolüsyonu (>%70) olan hastalarda %2.1, inkomplet ST rezolüsyonu (%30-70) olan hastalarda ise %4.2 olarak gerçekleşmiştir<sup>125</sup>.



Neuhaus ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise fibrinolitik verilmesini izleyen 90. ve 180. dakikalarda komplet ST rezolüsyonu sağlanan hastaların prognozlarının TIMI 3 akım sağlanmış olan hastalardan bile daha iyi olduğu bildirilmiş <sup>126</sup>. Krucoff ve arkadaşları reperfüzyon tedavisi alan akut MI hastalarında TIMI akım derecesi ile ST rezolüsyonunun korelasyonunu araştırmışlar. Bu araştırmalarının sonucunda lojistik regresyon analizinde ST segment rezolüsyonun, KKY ve mortalite gelişiminde bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmış (p=0.024) Ancak aynı çalışmada TIMI akım derecesinin KKY ve mortalite açısından bağımsız bir öngördürücü olmadığı (p=0.693) bulunmuştur. Yine aynı çalışmanın TIMI akım derecesi 0-1 olan hastalardan oluşan bir subgrup analizinde KKY ve mortalite oranları >%50 ST rezolüsyonu olan hasta grubunda %17.2 olmasına karşın ST rezolüsyonu olmayan hasta grubunda %37.2 olarak bulunmuştur (p=0.06) <sup>13</sup>. Bu sonuçlar göstermektedir ki ST rezolüsyonu miyokardın reperfüzyon durumunu gösteren ucuz ve güvenilir bir araçtır.

Yukarıda söz etmiş olduğumuz birçok çalışmadan da anlaşılacağı gibi ST segment elevasyonunun rezolüsyonunun prognostik önemi ile doku düzeyindeki perfüzyonu yansıtıcı özelliği literatürde birçok yönü ile ortaya konmuştur.

Literatürde akut koroner sendromlu hastalarda ST segment depresyonunun da önemli ve prognoz açısından anlamlı bir öngördürücü olduğunu vurgulayan birçok yayın bulunmaktadır. Araştırmacılar KAP/NSTEMI hastalarında ST depresyonunun prognoz ile ilişkisini kanıtlayan çok sayıda çalışma yapmışlardır. Bu çalışmalarda ST segment depresyonunun KAP/NSTEMI hastalarında rekürren anjina, reinfarktüs ve ölüm gibi birçok olayın öngördürücüsü olduğu bulunmuştur <sup>127</sup>. Nyman ve arkadaşları bir yıl süreyle 911 KAP/NSTEMI tanılı hastayı, kardiyak ölüm, MI ve ciddi anjina açısından izlemiş ve hastaneye kabul sırasındaki EKG'de ST depresyonu olan hastaların en yüksek risk (%18) grubunu oluşturduğunu bildirmişlerdir <sup>128</sup>. Non ST eleve miyokard infarktüsü hastalarını kapsayan bir subgrup analizinde ST depresyonunun düşük sol ventrikül EF, artmış hastane içi komplikasyon ve yüksek oranda 1 yıllık mortalite hızıyla ilişkili olduğu bulunmuş <sup>127</sup>. Özellikle persiste eden ST depresyonu varlığının en yüksek düzeyde kardiyak risk ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir. Schechtman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, taburculuğu izleyen dönemde de ST depresyonun devam etmesi bir yıllık mortalitenin %22.2 gibi oldukça yüksek bir düzeyde gerçekleşmesine neden olmuştur <sup>129</sup>. Dahası lokalizasyon açısından V1-V4 derivasyonlarını kapsayan ST değişikliklerinin olduğu hastalarda CPK düzeylerinden bağımsız bir şekilde önemli kardiyak olay gelişme riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

ESSENCE ve TIMI 11B çalışmalarında, ST segment depresyonu olmayan hastalarda enoxaparin önemli kardiyak olay sıklığını azaltmada fraksiyone olmayan heparine göre bir

üstünlük sağlayamamıştır. Buna karşın ST depresyonu olan hasta grubunda enoxaparin kullanımı fraksiyone olmayan heparinden daha üstün bulunmuştur<sup>130</sup>.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda ST depresyonu oluşan hastalarda ST değişikliği olmayan hastalara kıyasla 2-3 kat daha fazla yarar elde edilmiş<sup>18</sup>. Bu nedenle ST segment depresyonunun artmış riskin göstergesi olmanın yanısıra agresif antitrombotik ve girişimsel tedaviden en fazla yarar görmesi beklenen hasta grubunu da belirlediği düşünülmüştür<sup>131</sup>.

ST depresyonunun önemini ortaya koyan bu çalışmaların yukarıda sadece birkaçından söz edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda ST depresyonunun rezolüsyonu ile ilgili literatür bilgisine rastlanmamaktadır. Özellikle de GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin yüksek riskli hasta grubundaki kanıtlanmış yararı ve ST depresyonunun prognostik önemi göz önüne alındığında konunun daha fazla araştırmayı hak ettiği görülmektedir.

Bu amaçla bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan tirofibanın KAP/NSTEMI hastalarında ST rezolüsyonu üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak istedik. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde troponin T pozitifliği ve ST segment depresyonu vardı. Yüksek riskli bir hasta popülasyonunun göstergesi olan bu iki özelliği taşıyan KAP/NSTEMI tanılı 57 hasta bir buçuk yılı aşan bir süre boyunca iki tedavi grubuna randomize edildi.

Konvansiyonel tedavi ve konvansiyonel tedaviye ek olarak tirofiban verilen iki hasta grubu, yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, sigara, KKY, refrakter angina pectoris ve önceden aspirin kullanımı açısından birbirine benzer olup olmadıkları araştırıldı. Tablo 1 ve tablo 2’de her iki hasta grubunun yaş ve cinsiyet açısından birbirine eş olduğu görülmektedir. Yine her iki tedavi grubunun DM (tablo 3), sigara içimi (tablo 4) ve hipertansiyon (tablo 7) gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleri bakımından da birbirlerine benzer oldukları görüldü.

Önceden aspirin kullanımı (tablo 5) ve KKY (tablo 6) öyküsü açısından karşılaştırılan her iki grup arasında yine anlamlı bir fark saptanamadı. Sonuç olarak her iki hasta grubunun bağımsız değişkenler açısından birbiriyle örtüştüğü bulundu.

Tüm hastaların EKG’leri 0-4-24 ve 72. saatlerde çekilerek başvuru sırasındaki ST depresyonları ile tedavi başlangıcını izleyen saatlerdeki ST depresyon dereceleri arasındaki fark karşılaştırıldı. Tirofiban grubu ile konvansiyonel gruptaki hastaların 4-24 ve 72. saat ST rezolüsyonlarının karşılaştırması tablo 13’te verilmiştir. Sonuçta görüldü ki iki grubun EKG’leri arasında ST rezolüsyonu açısından anlamlı tek fark 72. saatte oluşmaktaydı. Metodolojik olarak >%50 değişim varlığı ST rezolüsyonu var, <%50 değişim ise ST rezolüsyonu yok, şeklinde sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma kullanılarak elde edilen verilerin sunulduğu tablo 12’de tirofiban ile 72. saatte anlamlı düzeyde (p=0.045) daha fazla ST rezolüsyonu elde edildiği görülmektedir.



Tablo-11 ve tablo-16 arasındaki tablolarda ise ST rezolüsyonunu etkileyebilecek başka risk faktörlerinin olup olmadığı araştırıldı. Yapılan analizler sonucunda cinsiyet, hipertansiyon, DM, KKY, sigara içimi ve önceden aspirin kullanım öyküsü ile ST rezolüsyonu arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Bu veriler ışığında 72. saatte oluşan anlamlı ST rezolüsyon farkının sadece konvansiyonel tedaviye eklenmiş olan tirofibandan kaynaklandığı sonucuna varıldı.

Farkın 72. saatte ortaya çıkmış olması PRISM-PLUS ve PURSUIT çalışmalarındaki ortalama 72 saatlik infüzyon süresi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ortalama 48 saatlik infüzyon uygulanmış olan PRISM çalışmasında elde edilmiş olan yararın yukarıda sözü edilen çalışmalardan daha az bulunmuş ve 30. günde gruplar arasındaki farkın azaldığı gözlenmiştir. PRISM-PLUS'ta ise ortalama 72 saatlik infüzyona bağlı olduğu düşünülen daha uzun süreli klinik yararlar elde edilmiştir. Bu bulgular ışığında bizim çalışmamızda ki anlamlı farkın da 72 saatlik infüzyon süresinin sonunda oluşmuş olması literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Literatür tarandığında görülmektedir ki GP IIB/IIIa reseptör inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda en yüksek klinik yarar girişimsel tedavi uygulanmış olan hasta gruplarında elde edilmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarda abciximab eşliğinde erken dönemde stent implantasyonunun yapılmış olduğu EPISTENT çalışmasında sadece stent uygulanmış olan gruba göre ölüm ve miyokardial infarkt büyüklüğünün azaltılmasında %47'lik bir azalma edilmiştir. CAPTURE, PRISM-PLUS ve PURSUIT çalışmalarını içeren bir meta analizde GPIIb/IIIa reseptör inhibisyonunun PKG öncesindeki medikal tedavi döneminde de mortalite ve MI gelişim oranlarını azalttığı saptanmıştır. Hastaların ortalama 48-72 saat süreyle medikal olarak izlendiği bu dönemde GP IIB/IIIa reseptör inhibitörleri ölüm ve MI gelişimini plasebo grubuna kıyasla %3.8'den %2.5 düşürerek %34'lük bir rölatif risk azalması sağlamışlardır<sup>132</sup>. Aynı meta analizde medikal tedaviyi izleyen dönemde yine GP IIB/IIIa reseptör inhibisyonu eşliğinde PKG uygulanmasının ölüm ve MI gelişme hızını plaseboya kıyasla %8'den %4.9 düşürdüğü saptanmıştır. Bu bulgular ışığında erken medikal dönemde GP IIB/IIIa reseptör inhibitörü kullanılarak elde edilen %34'lük rölatif risk azalmasına izleyen dönemde PKG uygulanması ile %41'lik ek bir yararın daha eklenebileceği gözlenmiştir<sup>132</sup>.

Biz çalışmamızda GP IIB/IIIa reseptör inhibisyonunun girişimsel tedavi olmaksızın medikal tedavide kullandık. Çalışmaya alınmış olan hastalar ortalama bir hafta süreyle hastanede yattılar. Bir anlamda hastaların klinik seyrinin EKG bulguları ile korelasyonunu araştırdık. Persiste eden ST depresyonu olan ve kontrol grubunda yer alan iki hasta yatışlarını izleyen 48 saat içinde ex oldular. Tirfiban grubunda ise herhangi bir ölüm olayına rastlanmamakla birlikte persiste eden ST depresyonu olan bir hasta refrakter anjina nedeni ile koroner anjiyografi



yapılması amacı ile sevk edildi. Sevk edilen hastanın koroner anjiyografisinde sol ön inen koroner arterin proksimali de dahil olmak üzere 3 damar hastalığı saptandı ve acil KABG operasyonu uygulandı. Postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta poliklinik kontrollerine geldi.

Bir yıl içinde geçirilmiş iskemik SVO nedeni ile doğrudan kontrol grubuna dahil edilen hastaların ikisinde de ST rezolüsyonu gözlenmedi.

Her iki grupta da majör kanama komplikasyonu ile karşılaşılma, tirofiban grubunda minör kanama (sklera içine kanama, IV giriş yeri hematoma, hematüri, ağız mukozasında sızıntı kanaması) insidansında anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir artış gözlemlendi.

Çalışmayı başlattığımız Kasım 1999 döneminde literatürde GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımını cesaretlendirici yayınlar olmasına karşın kesin öneriler yer almamaktaydı. Ancak Eylül 2000'de ACC/ AHA tarafından yayınlanan KAP/NSTEMI tedavi kılavuzunda GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin A düzeyinde kanıtla (randomize çalışmaların verileri), sınıf I endikasyon içinde yer bulması nedeniyle çalışmanın etikliği açısından kontrol grubuna hasta alımı durduruldu. Bu nedenle optimal istatistiksel analiz için gereken hasta sayılarına tam olarak ulaşılamadı.

ST depresyonunun prognostik ve klinik önemi gerek genel bilgiler ve gerekse tartışma bölümleri içinde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Aynı şekilde ST elevasyonunun rezolüsyonu ile sağlanan klinik yararlar da metin içinde ayrıntılarıyla vurgulanmıştır. Bu çerçevede ST depresyonunun rezolüsyonun da tedaviden sağlanacak klinik yararların bir öngördürücüsü olabileceğini söylemek sanırız yanlış olmaz.

Elde etmiş olduğumuz çalışma sonuçları ve literatürdeki yayınlar birlikte ele alındığında genel anlamda bir uyum olduğu göze çarpmakla birlikte bazı yönlerden de farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Tirofibanın konvansiyonel tedaviden daha fazla ST rezolüsyonu sağlamış olması, bu yararı ancak 72. saat sonunda sağlayabilmesi ve sınırda bir istatistiksel değer ile ( $p=0.045$ ) anlamlılık düzeyine ulaşmış olması literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak her iki grup arasında refrakter anjina sıklığında (tablo 8 ) bir fark olmaması ile literatür bilgisinden ayrılmaktayız. Yine önceden aspirin kullanım öyküsü olan hastalar ile diyabetik olan hastalarda ek bir yarar gözlenmemiş olması da literatürden ayrılmaktadır. Bu sonuçların olası en büyük nedeninin hasta sayısının sınırlılığı olduğunu düşünmek sanırız yanlış olmaz.

Yine birçok küçük pilot çalışmada olduğu gibi konuyla ilgili tartışmayı kapatırken 'ST segment depresyonunun rezolüsyonu ve bununun tedavi stratejilerinden ne ölçüde etkilendiğini' araştırmak için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak büyük çaplı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## SONUÇLAR

Kararsız angina pectoris ve NSTEMI hasta grubunda tirofibanın ST depresyonunun rezolüsyonu üzerine etkisini araştırdığımız bu çalışmadan çıkardığımız sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

- Farklı iki tedavi grubuna randomize edilen hastaların bağımsız değişkenler ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından benzer oldukları bulundu.
- Tirofiban ve konvansiyonel tedavi gruplarındaki hastaların bazal EKG'leri ile 4-24. saat EKG'leri arasında ST rezolüsyonu bakımından anlamlı fark bulunmadı.
- Tirofiban grubundaki hastalar ile konvansiyonel gruptaki hastaların bazal ve 72. saat EKG'leri ST rezolüsyonu açısından karşılaştırıldığında tirofiban grubundaki hastalar lehine anlamlı fark ( $p=0.045$ ) saptandı.
- İki grup birlikte ele alındığında hastaların diyabetik olmaları ile ST rezolüsyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- Tirofiban ve konvansiyonel tedavi alan hasta grupları arasında refrakter angina görülme sıklığı benzerdi.
- Her iki gruptaki sigara içme öyküsü ile ST rezolüsyonu arasında ilişki bulunamadı.
- KKY öyküsü olan hastalar arasında ST rezolüsyonu açısından bir fark saptanmadı.
- Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde yaş, hipertansiyon ve cinsiyetin ST rezolüsyonu ile ilişkili olmadığı görüldü.
- Önceden aspirin kullanma öyküsü olan hastalarda ST rezolüsyonu bakımından fark gözlenmedi.
- Konvansiyonel tedaviye ek olarak tirofiban alan hastalarda majör kanama sıklığında artış gözlenmedi.
- Tirofiban grubunda konvansiyonel tedavi grubuna kıyasla daha fazla minör kanama komplikasyonu ile karşılaşıldı.

Sonuç olarak KAP/NSTEMI tanısı almış olan akut koroner sendrom hastalarında konvansiyonel tedaviye eklenen 72 saatlik tirofiban infüzyonu ile bazale kıyasla 72. saat EKG'sinde konvansiyonel gruba göre anlamlı ST rezolüsyon farkı elde edilmiştir. Anamlılık düzeyinin düşüklüğü çalışmaya alınan hastalara erken PKG yapılmamış olmasına bağlandı. Heparine ek olarak verilen tirofiban tedavisinin kanama komplikasyonunu artırmamış olması nedeni ile güvenli olduğu düşünüldü. Güncel literatür göz önüne alındığında tirofibanın ST rezolüsyonu üzerine olan olumlu etkisinin hastaların klinik gidişine de yansıtacağı sonucuna varıldı.



## ÖZET

Akut koroner sendromlu hastaların büyük bir kısmını kapsayan KAP/NSTEMI hastalarında konvansiyonel tedaviye eklenen küçük moleküllü bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan tirofibanın ST rezolüsyonu ile ilişkisini değerlendirmek istedik.

Çalışma süresince toplam 57 hasta konvansiyonel ve konvansiyonel tedaviye ek olarak tirofiban verilen iki gruba randomize edildi. Tirofiban grubuna 31, konvansiyonel gruba ise 26 hasta alındı. Tirofiban grubunun yaş ortalaması 59.7742, konvansiyonel grubun yaş ortalaması 59.1154 olarak bulundu. Yaş aralığı ise 36-80 yıl idi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda troponin T pozitif ve bazal EKG'de ST depresyonu vardı. Hastalar ortalama bir hafta süreyle hospitalize edildiler.

Bulguların değerlendirilmesinde ki-kare testi (klasik ve Fischer'in kesin ki-kare testi) ile Mann-Whitney U testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  düzeyi anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Her iki hasta grubu yaş, cinsiyet ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından birbirine benzer bulundu. Bazale kıyasla 4 ve 24. saat EKG'lerinde anlamlı ST rezolüsyonu bulunmazken 72. saat EKG'sindeki ST rezolüsyonunun anlamlılık düzeyine ( $p=0.045$ ) ulaştığı gözlemlendi.

İki grup birlikte ele alındığında ST rezolüsyonu ile DM, HT, KKY, sigara önceden aspirin kullanımı öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Tirofiban grubundaki ST rezolüsyonu konvansiyonel gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu nedenle çalışmadaki bağımsız değişkenler içinden sadece tirofibanın ST rezolüsyonu üzerine anlamlı etkisi olduğu sonucuna varıldı

72 saat sonunda tirofiban ile ST rezolüsyonu üzerinde elde edilmiş olan bu olumlu etkinin literatür bilgisi ile de uyumlu olduğu görüldü.

Ancak çalışmanın literatürden ayrılan yanları da vardı. Bunlar diyabetik hasta alt grubunda ST rezolüsyonu açısından ek bir farklılık olmaması ve refrakter anjina sıklığının tirofiban ile azaltılamamış olmasıdır. Literatürden ayrılan bu yanların hasta sayısının yetersizliğine bağlı olduğu öngörülmüştür.

Sonuç olarak diyebiliriz ki yapmış olduğumuz bu küçük çalışmada KAP/NSTEMI hastaları için önemli bir prognostik öngördürücü olan ST segment depresyonu konvansiyonel tedaviye eklenen tirofiban ile anlamlı oranda rezolüsyona uğramaktadır. Dolayısıyla bu olumlu etkinin hastaların klinik gidiş ve sonlanımlarına da olumlu bir şekilde yansıtacağını beklenebilir. Hastaların uzun dönemli izlemlerinde bu noktanın da açıklığa kavuşacağı düşünülmektedir. Çalışmadaki hasta sayısının düşüklüğü nedeni ile bu bulgunun daha büyük çaplı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Boersma H, Doornbos G, Bloemberg BPM, Wood DA, Kromhout D, Simoons ML, Cardiovascular diseases in Europe. European registries of cardiovascular diseases and patient management. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis France, 1999.s.15-22.
2. American Heart Association: 2000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas American Heart Association, 1999.
3. National Center for Health Statistics: National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94. Hyattsville, MD, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 1998.
4. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for Healthcare professionals from the Task Force on risk reduction. *Circulation* 1997;95:2329-31.
5. Emilio R. Giuliani, Bernard J. Gersh, Micheal D. McGoon, David L. Hayes, Hartzell V. Schaff: Mayo Clinic Practice of Cardiology, 3<sup>rd</sup> ed, Mosby-Wolfe Medical Communications, 1997. p. 1056
6. Braunwald E, Zipes D, Libby P: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia, W.B. Saunders, 2001. p. 995.
7. Topol E.J: Acute Coronary Syndromes, 2<sup>nd</sup> ed, Marcel Dekker, Inc. 2001. p. 135.
8. Topol E.J: Acute Coronary Syndromes, 2<sup>nd</sup> ed, Marcel Dekker, Inc. 2001. p. 136.
9. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al, for the ROXIS Study Group: Randomised trial of roxithromycin in non-Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350:404-407.
10. Braunwald E, Zipes D, Libby P: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia, W.B. Saunders, 2001. p. 1133.
11. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986; 315:913-919.
12. Mizuno K, Satumo K, Miyamoto A, et al: Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:287-291.
13. Shah A, Wagner GS, Granger CB, O'Connor CM, Green CL, Trollinger KM, Califf RM, Krucoff MW: Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. Reexamining the "gold standard" for myocardial reperfusion assessment. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3):666-72.
14. De Lemos JA. ST-Segment resolution as a marker of epicardial and myocardial reperfusion after thrombolysis: insights from the TIMI 14 and in TIME-II trials. *J*



Electrocardiol 2000; 33 Suppl: 67-72.

15. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
16. The PARAGON Investigators: International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
17. The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338:1498-1505.
18. The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Trial Investigators: Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor With Tirofiban in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; 338:1488-97.
19. The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patient with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436-43.
20. Wegscheider K, Neuhaus KL, Dissmann R, Tebbe U, Zeymer U, Schroder R. Prognostic significance of ST segment change in acute myocardial infarct *Herz*1999; 24(5):378-88.
21. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
22. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al: Coronary arteriographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315:417-423.
23. Cannon CP, Thompson B, McCabe CH, et al: Predictors of non-Q-wave acute myocardial infarction in patients with acute ischemic syndromes: An analysis from the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III Trials. *Am J Cardiol* 1995; 75:977-981.
24. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical Update. *In* American Heart Association, 1999.
25. Braunwald E: Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80:410-414.
26. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina--revisited. *Circulation* 2000; 102:118-122.
27. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al: A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:1090-94.
28. Braunwald E: Unstable angina: An etiologic approach to management (editorial). *Circulation* 1998; 98:2219-22.
29. Chierchia S, Brunelli C, Simonetti I, et al: Sequence of events in angina at rest: Primary

reduction in coronary flow. *Circulation* 1980; 61:759-768.

30. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al: Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472-478.
31. Ault K, Cannon CP, Mitchell J, et al: Platelet activation in patients after an acute coronary: Results from the TIMI 12 trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:634-639.
32. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:168-172.
33. Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infection and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350:430-436.
34. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, et al: Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:1161-64.
35. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986; 315:913-919.
36. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671.
37. 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; 75:675-682.
38. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al: Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina: A study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 1995; 92:1408-1413.
39. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al: Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina: A study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 1995; 92:1408-1413.
40. Becker RC, Tracy RP, Bovill EG, et al, for the TIMI-III Thrombosis and Anticoagulation Study Group: The clinical use of flow cytometry for assessing platelet activation in acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis* 1994; 5:339-345.
41. 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; 276:811-815.
42. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, et al: Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: Effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99:1780-87.
43. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, et al: Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991;



324:648-654.

44. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al: The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325:1551-1556.
45. Flugelman MY, Virmani R, Correa R, et al: Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina: A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. *Circulation* 1993; 88:2493-2500.
46. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al: Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIB. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:141-148.
47. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al: Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:226-232.
48. Murphy JG: *Mayo Clinic Cardiology Review* 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Williams-Wilkins 2000. p. 160.
49. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 30:133-140, 1997.
50. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina/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 Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
51. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L: ST-segment monitoring with continuous 12-lead ECG improves early risk stratification in patients with chest pain and ECG nondiagnostic of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1413-19.
52. Patel DJ, Knight CJ, Holdright DR, et al: Pathophysiology of transient myocardial ischemia in acute coronary syndromes: Characterization by continuous ST-segment monitoring. *Circulation* 1997; 95:1185-92.
53. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al: Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:1671-77.
54. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, et al: Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of

- Cardiac Damage. International Federation of Clinical Chemistry. Clin Chem Lab Med 1999; 37:687-693.
55. The TIMI IIIB Investigators: Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB Trial. Circulation 1994; 89:1545-56.
56. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, et al: Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The GUARANTEE Registry). The GUARANTEE Investigators. Am J Cardiol 1999; 84:1145-1150.
57. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, et al: Racial differences in the management of unstable angina: Results from the GUARANTEE Registry. Am Heart J 1999; 138:1065-1072.
58. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al: Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIa trial). Am J Cardiol 1994; 74:531-537.
59. Ambrose JA, Hjemdahl-Monsen CE, Borricco S, et al: Angiographic demonstration of a common link between unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61:244-247.
60. Roberts WC: Qualitative and quantitative comparison of amounts of narrowing by atherosclerotic plaques in the major epicardial coronary arteries at necropsy in sudden coronary death, transmural acute myocardial infarction, transmural healed myocardial infarction and unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1989; 64:324-328.
61. Zhao X-Q, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL, for the PRISM-PLUS Investigators. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms). Circulation 1999; 100:1609-1615.
62. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, et al: Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: A multicenter study. J Thromb Thrombolysis 1998; 6:63-74.
63. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, et al: Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. N Engl J Med 1996; 334:1498-1504.
64. Johnson PA, Goldman L, Sacks DB, et al: Cardiac troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients seen at the emergency department for acute chest pain. Am Heart J 137:1137-1144, 1999.



65. Khan IA, Tun A, Wattanasauwan N, et al: Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and cardiac diseases other than acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 1999; 17:225-229.
66. 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; 335:1342-1349.
67. Morrow DA, de Lemos JA, Rifai N: Troponin I predicts early need for revascularization in acute coronary syndromes: A TIMI 11B substudy (abstract). *Circulation* 1999; 100(Suppl I):I-775.
68. de Lemos JA, Rifai N, Morrow DA, et al: Elevated baseline myoglobin is associated with increased mortality in acute coronary syndromes, even among patients with normal baseline troponin I: a TIMI 11B substudy (abstract). *Circulation* 1999; 100(Suppl I):I-372-I-373.
69. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al: Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10. Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994, p 154.
70. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: Prospective validation of the Braunwald classification of unstable angina: Results from the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III Registry (abstract). *Circulation* 1995; 92(Suppl. I):I-19.
71. McGuire DK, Emanuelsson H, Charnwood A, et al: Diabetes mellitus is associated with worse clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: Results from GUSTO-IIb (abstract). *Circulation* 1999; 100(Suppl I):I-432.
72. Klootwijk P, Meij S, Melkert R, et al: Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation* 1998; 98:1358-1364.
73. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al: Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet Iib/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83:1147-1151.
74. Sharis PJ, Cannon CP, McCabe CH, et al: Prior aspirin use is a univariate, but *not* a multivariate predictor of 1 year mortality in 10,302 patients with acute coronary syndromes: Results from OPUS-TIMI 16. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(Suppl A):392a.
75. Hyde TA, French JK, Wong CK, et al: Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment

depression. *Am J Cardiol* 1999; 84:379-385.

76. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281:707-713.
77. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al: One-year results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1643-1650.
78. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, et al: Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313:262-264.
79. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, et al: Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: A Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:326-330.
80. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-1465.
81. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al: Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100:1958-1963.
82. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al: ACC/AHA expert consensus document: Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:273-282.
83. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:1115-1122.
84. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al: Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedepine for unstable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73:331-337.
85. Shivkumar K, Schultz L, Goldstein S, Gheorghide M: Effects of propranolol in patients entered in the Beta-Blocker Heart Attack Trial with their first myocardial infarction and persistent electrocardiographic ST-segment depression. *Am Heart J* 1998; 135(2 Pt 1):261-267.
86. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355.
87. Boden WE, Scheldewaert R, Walters EG, et al: Design of a placebo-controlled clinical trial of long-acting diltiazem and aspirin versus aspirin alone in patients receiving thrombolysis with a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75:1120-1123.



88. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, et al: Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction--evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335:1660-1667.
89. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319:385-392.
90. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: Interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345:686-687.
91. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
92. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ: Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators: Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999; 281:806-810.
93. Flaker GC, Bartolozzi J, Davis V, et al: Use of a standardized nomogram to achieve therapeutic anticoagulation after thrombolytic therapy in myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994; 154:1492-1496.
94. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al: Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997; 96:61-68.
95. The FRAX.I.S. Study Group: Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20:1553-1562.
96. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:447-452.
97. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-360.
98. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 322:1553-1559.
99. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; 48:549-554.

100. Kleiman NS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *Am Heart J* 1999; 138:S263-S275.
101. Peterson JG, Lauer MA, Sapp SK, Topol EJ: Heparin use is required for clinical benefit of GP IIb/IIIa inhibitor eptifibatid in acute coronary syndromes: Insights from the PURSUIT trial (abstract). *Circulation* 1998; 98(Suppl I):I-360.
102. Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KN, et al: Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:311-319.
103. The SYMPHONY Investigators. Comparison of sibralfiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: A randomised trial. *Lancet* 2000; 355:337-45.
104. Holmes MB, Sobel BE, Cannon CP, Schneider DJ: Increased platelet reactivity in patients given orbofiban after an acute coronary syndrome: An OPUS-TIMI 16 substudy. *Am J Cardiol*, in press.
105. Januzzi JL, Hahn SS, Chae CU, et al: Reduction of troponin I levels in patients with acute coronary syndromes by glycoprotein IIb/IIIa inhibition with tirofiban. *Am J Cardiol* (in press).
106. Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, et al: Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 101:4-13.
107. de Lemos JA, Braunwald E: ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1283-1294.
108. Schröder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:384-391.
109. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:1699-1705.
110. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST segment elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-243.
111. Clemmensen P, Ohmann E, Sevilla D, et al. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 66: 1407-1411.



112. de Lemos JA, Antman EM, McCabe CH, et al.. ST-segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299-304.
113. Barbash G, Roth A, Hod H, et al. Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator): results of the Israeli study of early intervention in myocardial infarction. *Br Heart J* 1990; 64:241-247.
114. Maes A, Van de Werf F, Nyuts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis: impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995; 92: 2072-2078.
115. van't Hof AW, Liem A, Suryapratana H, Hoorntje J, Boer MD, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97: 2302-2306.
116. Mauri R, Maggioni AP, Franzosi MG, et al. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent: a Gruppo Italiano Per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI 2)-derived analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 600-607.
117. Andrews J, Straznicky IT, French JK, et al. ST-segment recovery adds to assessment of TIMI 2 and 3 flow in predicting infarct wall motion after thrombolytic therapy. *Circulation* 2000; 101: 2138-43.
118. Matetzky S, Noikov M, Gruberg L, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1932-8.
119. Schröder R, Wegnscheider K, Schroder K, Dissman R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trial Group. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1657-64.
120. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2725-32
121. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 846-54.

122. de Lemos JA, Gibson CM, Antman EM, et al. Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: observations from the TIMI 14 trial. *Am Heart J* 2001; 141: 592-8.
123. Veldkamp R, Green C, Wilkins M, et al. Comparison of continuous ST-segment recovery analysis with methods using static electrocardiograms for noninvasive patency assessment during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1069-74.
124. Gibson CM, Murphy S, Menown IB, et al. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration: TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) study group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1403-12.
125. Vaturi M, Birnbaum Y. The use of the electrocardiogram to identify epicardial coronary and tissue reperfusion in acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2000 Oct;10(2):137-47
126. Zeymer U, Schroder R, Neuhaus KL. Patency, perfusion and prognosis in acute myocardial infarction. *Herz* 1999; 24(6): 412-9.
127. Willich SN, Stone PH, Muller JE, et al. High-risk subgroups of patients with non-Q wave myocardial infarction based on direction and severity of ST segment deviation. *Am Heart J* 1987; 114: 1110-9
128. Nyman I, Areskog M, Areskog N-H, et al. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men suspected with unstable coronary heart disease. *J Int Med* 1993; 234: 293-301.
129. Schectman KB, Capone RJ, Kleiger RE, Gibson RS, Schwartz DJ, Roberts R, Young PM, Boden WE, and the Diltiazem Reinfarction Study Research Group. *Circulation* 1989; 80: 1148-58.
130. 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* 100:1593-601, 1999.
131. Braunwald E, Zipes D, Libby P: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia, W.B. Saunders, 2001. p. 1252.
132. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-48.