

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT KORONER SENDROM TANISI İLE TAKİP EDİLEN VE  
ASA VE KLOPİDOGREL KULLANAN HASTALARDA PROTON  
POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ MAJOR  
KARDİYOVASKÜLER OLAY GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Naciye ÖZBEK**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Danışman**

**Doç. Dr. Sibel TURHAN**

**Ankara  
2012**

## ONAY SAYFASI

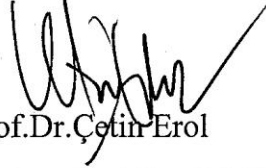
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Akut koroner sendrom tanısı ile takip edilen ve asatilsalisilik asit ve klopidogrel kullanan hastalarda proton pompa inhibitörü kullanımının major kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkisi başlıklı, Dr. Naciye Özbek'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/07/2012



Prof.Dr.Çetin Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Deniz Kumbasar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Sibel Turhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Tez Danışmanı

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında, akademik duruşuyla bana her zaman örnek olan, tezimin her aşamasında kolaylık sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Sibel Turhan'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta Kardiyoloji Anabilim dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan Kardiyoloji Poliklinik çalışanlarına, değerli arkadaşlarım Dr. Refika Hüral ve Laden Temel'e, eğitim hayatım boyunca maddi, manevi her türlü yardımları ile her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve mesleki anlamda bana örnek olan annem Dr. Hatice Özbek'e, babam Dr. Halit Özbek'e ve sevgili kardeşim Ali Özbek'e çok teşekkür ederim.

Dr. Naciye ÖZBEK

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. AKUT KORONER SENDROM .....	4
2.1.1. Yönetim .....	5
2.1.2. Sınıflama.....	6
2.1.3. Fیزیopatoloji .....	7
2.1.3.1. Trombosit aktivasyon ve agregasyonu.....	8
2.1.3.2. Sekonder hemostaz .....	8
2.1.4. Tanı Yöntemleri.....	9
2.1.4.1. Hikaye .....	9
2.1.4.2. Fizik Muayene.....	10
2.1.4.3. Elektrokardiyografi .....	11
2.1.4.4. Kardiyak belirteçler.....	12
2.1.5. Risk belirleme .....	13
2.1.5.1. Kombine risk değerlendirme skorları .....	15
2.1.5.2. Kanamaya ilişkin risk skorları .....	15
2.1.6. TEDAVİ.....	16
2.1.6.1. ST yükselmeli MI'da tedavi.....	16
2.1.6.1.1. Ağrı kontrolü ve genel tedbirler .....	16

2.1.6.1.2. Antiagregan tedavi.....	16
2.1.6.1.2.1. Asetilsalisilik asit .....	16
2.1.6.1.2.2. Tienopiridinler .....	16
2.1.6.1.2.3. GP IIb/IIIa inhibitörleri.....	17
2.1.6.1.3. STEMI’da enfarkt alanının sınırlandırılması.....	17
2.1.6.1.4. Perkutan koroner girişimler .....	18
2.1.6.1.5. Fibrinolitik tedavi .....	19
2.1.6.1.6. Anti-iskemik tedavi .....	20
2.1.6.1.7. Antikoagulan tedavi .....	21
2.1.6.1.7.1. Unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin ...	21
2.1.6.1.7.2. Bivalirudin .....	22
2.1.6.1.7.3. Fondaparinux.....	23
2.1.6.2. Kararsız angina / ST segment yükselmesi olmayan MI tedavisi .....	23
2.1.6.2.1. Antiagregan tedavi.....	25
2.1.6.2.1.1. Asetilsalisilik asit .....	25
2.1.6.2.1.2. Tienopiridinler .....	25
2.1.6.2.1.2.1. Tiklopidin.....	26
2.1.6.2.1.2.2. Klopidoğrel .....	26
2.1.6.2.1.2.3. Prasugrel.....	29
2.1.6.2.1.2.4. Tikagrelor .....	29
2.1.6.2.1.3. Glukoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri.....	30
2.1.6.2.2. Antiiskemik tedavi .....	31
2.1.6.2.3. Antikoagulan tedavi .....	32
2.1.6.2.3.1. Unfraksiyone heparin.....	33
2.1.6.2.3.2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler .....	34
2.1.6.2.3.3. Fondaparinux .....	35
2.1.6.2.3.4. Bivaluridin .....	36

2.1.6.3. Yardımcı tedaviler.....	37
2.1.6.3.1. Proton pompa İnhibitörleri .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
3.1. HASTA SEÇİMİ ve YÖNTEM .....	41
3.2. GENEL DEĞERLENDİRME .....	41
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. GENEL ÖZELLİKLER .....	43
4.2. HASTANE İÇİNDE GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR .....	43
4.3. HASTALARIN 1.AY KLİNİK SONUÇLARI.....	45
4.4. HASTALARIN 6.AY KLİNİK SONUÇLARI.....	45
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇLAR .....	55
7. ÖZET.....	56
8. SUMMARY .....	58
9. KAYNAKLAR .....	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACT	: Aktive pıhtılaşma zamanı
ADP	: Adenozin difosfat
AKS	: Akut koroner sendrom
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Asetil salisilik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
BVD	: Boyun venöz dolgunluğu
CK	: Kreatin kinaz
CKMB	: Kreatin kinaz izoenzimi
CRUSADE	: Kanama risk skoru
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EKG	: Elektrokardiyografi
GİS	: Gastrointestinal sistem
GP IIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
GRACE	: Akut koroner olayların global veritabanı
İABP	: İntraaortik balon pompası
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokerleri
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LAD	: Sol ön inen arter
Mİ	: Miyokard enfarktüsü
NSTEMI	: ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü

PKG	: Perkutan koroner girişim
PPI	: Proton pompa inhibitörü
rPA	: Reteplaz
STEMI	: ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü
STK	: Streptokinaz
TIMI	: Miyokard enfarktüsünde trombolizis
TNK-tPA	: Tenekteplaz
t-PA	: Alteplaz
UAP	: Kararsız angina pectoris
UFH	: Unfraksiyone heparin
vWf	: von Willebrand faktör

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

Tablo 2.1.	UAP / NSTEMI hastalarında klinik özelliklere dayanan Braunwald sınıflaması .....	6
Tablo 2.2.	Hemodinamik Sınıflandırma (Killip) ve 30- Günlük Mortalite.....	14
Tablo 2.3.	Fibrinolitik rejimler ve uygulama şekilleri .....	20
Tablo 2.4.	Antikoagulan Ajanların Sınıflandırılması.....	33
Tablo 4.1.	Hastaların Risk Faktörleri.....	43
Tablo 4.2.	Hastane İçinde Gelişen Komplikasyonlar ve PPI Kullanımı İlişkisi.....	44
Tablo 4.3.	Hastaların 1.ay Klinik Sonuçları.....	45
Tablo 4.4.	Hastaların 6. ay Klinik Sonuçları.....	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1. Akut koroner sendromların sınıflandırılması.....	4
Şekil 2.2. Antiagregan ve Antikoagulan İlaçların Etki Mekanizması:.....	24

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Bu hastalıklar arasında koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir. KAH'ın klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı anjina pektoris, kararsız anjina pektoris (UAP), miyokart enfarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölümdür (1).

Bugünkü tahminlere göre ABD'de her yıl yaklaşık 1.7 milyon hasta Akut Koroner Sendrom (AKS) tanısı ile hastanelere kabul edilmektedir. Bu hastaların dörtte birini ST elevasyonlu MI (STEMI) hastaları, dörtte üçünü ki tahmini olarak 1.4 milyon hastaya denk gelmektedir, kararsız angina pektoris (UAP) veya ST segment elevasyonu olmayan MI (NSTEMI) hastaları oluşturmaktadır (2, 3).

Akut koroner sendrom terimi, koroner kan akımının ani olarak azalmasıyla ortaya çıkan akut miyokardiyal iskemiye bağlı klinik durumları adlandırmak için kullanılmaktadır. UAP, NSTEMI ve STEMI, AKS tanımlaması içinde yer alan üç ayrı klinik durumdur (1).

Akut Koroner Sendrom patogenezinin temel olarak; aterosklerotik plağın yırtılmasının ardından trombüs oluşumuna bağlı olarak koroner arterin kısmi veya tam tıkanıklığı sorumludur. Kompleks ve çok faktörlü bir olay olan tıkanıklığın oluşumunda trombositler önemli role sahiptir. Öncelikle vasküler plağın yırtılması lipidden zengin trombojenik çekirdeği ortaya çıkarmakta ve hasarlanmış damar bölgesine doğru olan trombosit adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Daha sonra, mekanik ve kimyasal yollarla trombosit aktivasyonu başlamaktadır. Tromboksan A2 veya adenosin difosfat (ADP) ile oluşan trombosit aktivasyon ve agregasyonu, koroner trombozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Karakteristik olarak, tam tıkaçıcı bir trombüs, ilgili koroner arter tarafından beslenen bölgede tüm ya da tüme yakın duvar kalınlığını etkileyen geniş bir enfarktüse ve tipik olarak EKG'de ST segment elevasyonuna neden olur (4).

Büyük epikardiyal damarın kısmi tıkanması, trombüsün distal embolizasyonu ve küçük damarların tıkanması da miyokard hasarı oluşturabilir, fakat bu iki uç arasında transmural enfarktüse yol açmayan bir spektrum bulunur. Bu klinik senaryolar arasındaki ayrım önemlidir, çünkü bunlar farklı tedavi yöntemleri gerektirir. Akut STEMI tedavisinde fibrinoliz veya perkutan koroner girişim (PKG) ile reperfüzyonun erken sağlanması önerilirken; kararsız anjina veya NSTEMI tedavisinde fibrinolitik tedavinin yeri yoktur ve PKG her zaman gerekli değildir (1, 3).

Akut Koroner Sendrom tanısı olan hastalarda aspirin ve klopidogrel temel antiagregan tedavi seçeneği olup major kardiyovasküler olayları azalttığı bilinmektedir. Yine birçok klinik çalışmada; aspirin ve klopidogrel ile uygulanan antitrombosit tedavinin PKG sonrasında major kardiyovasküler olayları önlemede sadece aspirin kullanımına üstün olduğu gösterilmiştir (1, 5). ST yükselmeli veya yükselmez miyokard infarktüsü tedavi klavuzlarında aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı önerilmektedir (1, 6). Ancak ikili antiagregan tedavi kullanımının ciddi gastrointestinal yan etkileri vardır ve bu nedenle kullanımları kısıtlanmaktadır. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda ikili antiagregan tedaviyle birlikte proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi önerilmektedir (7, 8).

Klopidogrel bir önilaçtır ve karaciğerde sitokrom P450 sistemi tarafından iki aşamalı bir yolla aktif metabolitine dönüşmektedir. Aktif metabolitine dönüşümünde en çok CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimlerinin kullanıldığı bilinmektedir. Proton pompa inhibitörlerinin bu izoenzimlerin değişik derecelerde kompetitif inhibisyonu ile klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümünü ve terapötik etkisini azalttığı düşünülmektedir. Başka bir görüş ise gastrik PH değişimi ile klopidogrel ve aspirinin emiliminin azaldığı, yönündedir. Sonuç olarak ikili antiagregan tedavi ile birlikte PPI kullanımının major kardiyovasküler olay sıklığında artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi herhangi bir etkileşimin olmadığını da gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte bazı proton pompa inhibitörlerinin CYP2C19 veya CYP3A4 izoenzimlerini inhibe etmediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda rabeprazol ve pantoprazolün klopidogrel ile enaz etkileşen PPI'ler olduğu saptanmıştır. Fakat elimizdeki veriler yetersizdir (7).

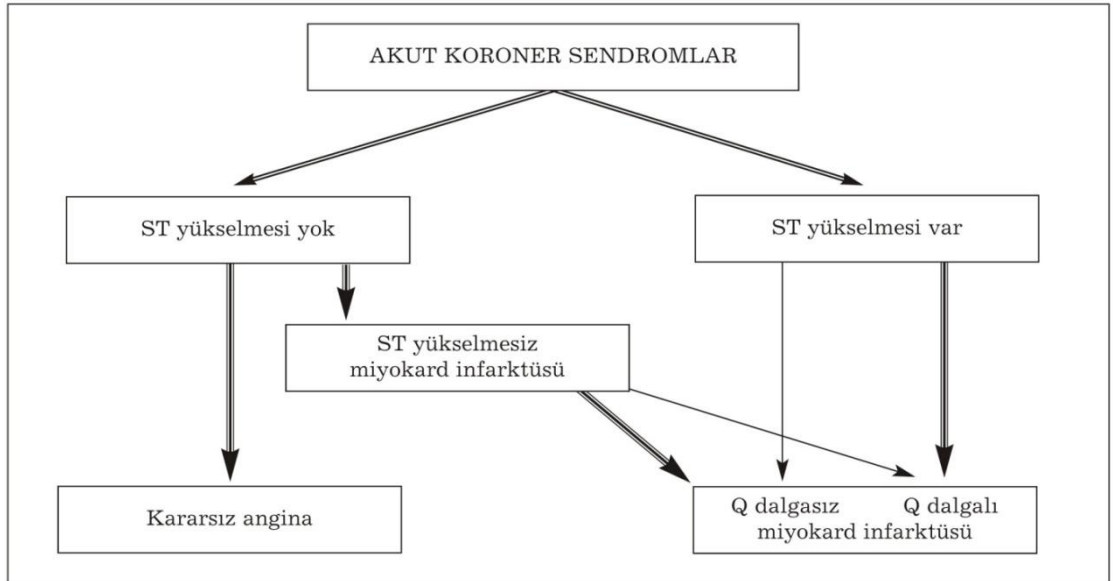
Bu sebeple; AKS tanısı ile yoğun bakımda takip edilen hastaların, ikili antiplatelet tedaviye ek olarak PPI kullanıp kullanmamalarının major kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkilerini belirlemek ve PPI'ler arasında fark olup olmadığını retrospektif olarak incelemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendromlar bilindiği gibi sanayileşmiş ülkelerde koroner arter hastalıkları içerisinde mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebebidir ve tedavi konusunda kaydedilen gelişmelere rağmen ciddiyetini korumaktadır. Belirgin semptomları veya elektrokardiyografik belirtileri olmayan hastalarda tanısal açıdan güçlükler yaşanmaktadır.

Akut koroner sendrom; tanım itibariyle, koroner kan akımının ani olarak azalması sonucu gelişen miyokardiyal iskeminin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade etmektedir. UAP, STEMI ve NSTEMI bu klinik spektrumun farklı uçlarını oluşturmaktadır (Şekil 2.1) (1, 4, 9).



**Şekil 2.1.** Akut koroner sendromların sınıflandırılması

Akut koroner sendromlar; ortak bir fizyopatolojik temeli paylaşırlar. Patoloji, görüntülemeler ve biyolojik gözlemler; aterosklerotik plağın erezyonu ve yırtılması sonucunda farklı derecelerde oluşan trombus ve distal embolizasyonun miyokardın yetersiz kanlanmasına neden olduğunu göstermektedir.

İki çeşit hasta mevcuttur:

**1. Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk) ST- segment yükselmesi olan hastalar.** Bu duruma STEMI denmekte ve genellikle akut total koroner oklüzyonu yansıtmaktadır. Tedavide amaç primer anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve süregelen bir reperfüzyon sağlamaktır.

**2. Akut göğüs ağrılı, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayan hastalar.** Bu hastalar daha çok ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi veya negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıltıcı normalleşmiş T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar. Bu hastalarda ilk strateji iskemi ve semptomları hafifletmek, antiagregan ve antikoagulan tedavi başlamak, bir seri EKG ile hastayı takip etmek ve miyokart nekrozu belirteçlerinin ölçümlerini tekrarlamaktan ibarettir. ST segment yükselmesi olmayan hastalarda, UAP ve NSTEMI' nın ayrımı ancak kardiyak markerlere bakılarak yapılabilir. Kardiyak markerlerde yükselme oluyorsa NSTEMI olmuyorsa UAP kabul edilir (Şekil 2.1) (1).

ST segment yükselmeli MI; NSTEMI'dan klinik, tedavi, prognoz, morbidite ve mortalite bakımından belirgin farklılıklar göstermektedir.

ST segment yükselmesi olmayan MI olanlara göre STEMI hastalarında hastane içi ölüm oranları daha yüksek (Sırasıyla %3-5 ve 7) olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar her iki hastalıkta da birbirlerine çok benzemektedir (sırasıyla %12 ve 13) (1, 4).

Uzun süreli izlem sonuçları, STEMI ile karşılaştırıldığında NSTEMI hastalarında ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dördüncü yıllarda ölüm oranlarındaki farklılık 2 kata ulaşmıştır (1, 4, 10).

### **2.1.1. Yönetim**

AKS terimi, ortak bir patofizyolojik substrat etrafında toplanmaktadır ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yararlı bir iskelettir (1, 4, 9, 11). İnatçı ST segment elevasyonu ile başvuran hastalar, enfarktüsle ilişkili tıkanmış epikardiyal arterde yeniden akımı sağlamak için reperfüzyon tedavisi adaydırlar (farmakolojik

ya da kateter temelli). ST segment elevasyonu olmayan AKS hastaları farmakolojik reperfüzyon adayı değildirler ancak sıklıkla PKG ile devam eden antiiskemik tedavi almalıdırlar. Bu nedenle 12 derivasyonlu EKG; ST segment yüksekliği olan ya da olmayan hastaların ayırımında kullanılacak en önemli yöntemdir.

Antitrombin ve antiplatelet tedavi ST segment elevasyonu olsun olmasın tüm AKS hastalarına uygulanmalıdır (1, 9, 12).

Karasız angina pektoris tanımı, genellikle hastaların başvuru anındaki klinik tablosuna dayanır. UAP üç özellikten en az birini içeren göğüs ağrısı olarak tanımlanır: 1- istirahat halinde başlayan (veya minimal egzersiz ile) ve 20 dakikadan sıklıkla uzun süren, 2- yeni başlayan (son 2 ay içerisinde) ve 3- progressif angina tarzında (daha şiddetli, daha uzun ve öncekilerden daha sık) (9).

### 2.1.2. Sınıflama

UAP / NSTEMI heterojen bir hasta grubunu kapsadığı için, klinik özelliklere dayanan Braunwald sınıflaması (Tablo 2.1) daha uygundur (1, 9).

**Tablo 2.1.** UAP / NSTEMI hastalarında klinik özelliklere dayanan Braunwald sınıflaması

<b>Ciddiyet</b>	<b>Sınıf I:</b>	Yeni başlangıçlı ciddi angina veya hızlanmış angina, istirahat ağrısı yok
	<b>Sınıf II:</b>	Son 1 ay içinde angina ama son 48 saatte yok (istirahatte veya subakut)
	<b>Sınıf III:</b>	Son 48 saat içerisinde angina (istirahatte veya subakut)
<b>Klinik durumlar</b>	<b>A (ikincil angina):</b>	Miyokardiyal iskemiye şiddetlendiren durum varlığında gelişen (anemi, infeksiyon vb)
	<b>B (primer angina):</b>	Ekstrakardiyak durum yokluğunda gelişen angina
	<b>C (postenfarktüs angina):</b>	AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen angina
<b>Tedavi şiddeti</b>	<b>Sınıf 1:</b>	Kronik stable angina tedavisi yokluğunda ortaya çıkması
	<b>Sınıf 2:</b>	Kronik stable angina tedavisi sırasında ortaya çıkması
	<b>Sınıf 3:</b>	Maksimal antiiskemik tedaviye rağmen ortaya çıkması

Bu sınıflama anjiografide görülen koroner trombus veya atektomi örneklerinin değerlendirilmesinde öngörü değerine sahiptir ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılır. UAP / NSTEMI, spesifik bir hastalık olmaktan çok klinik bir sendrom olduğu için etiyolojik bir yaklaşım önerilmiştir.

UAP / NSTEMI gelişimine yol açan beş fizyopatolojik yol vardır. Bunlar; 1) tıkanıklığa yol açmayan plak rütürü veya plak erozyonu (en sık sebep), 2) dinamik daralma (prinzmetal- varyant angina olarak adlandırılan epikardiyal arterde spazm oluşumu veya küçük musküler arterde daralma), 3) ilerleyici mekanik daralma, 4) inflamasyon; infeksiyon ya da ikisi birden ve 5) artmış miyokard oksijen ihtiyacı ve azalmış oksijen sunumuna bağlı sekonder karasız anginadır (9). UAP / NSTEMI atağı geçiren hastalarda bu patofizyolojik yolların bir veya birkaçı iskemi gelişimine sebep olur.

### **2.1.3. Fizyopatoloji**

Temel patoloji, koroner arterdeki aterom plağının yırtılması ve üzerinde trombus oluşması şeklindedir. Bazen trombus, erode plak veya kalsifik nodül üzerinde rüptür olmaksızın da yerleşebilir. Bunun dışında koroner arter diseksiyonu, vaskülitler, koroner emboli (infektif endokardit, yapay kapak nedeniyle), primer veya kokainle uyarılmış ciddi koroner arter spazmı, polisitemia vera veya trombositosis gibi kan viskosite artışının olduğu durumlar, aort darlığı gibi miyokard oksijen talebinde artışın olduğu durumlar, inflamasyon, infeksiyon, konjenital koroner arteriyo-venöz fistüller ve koroner arter anomalileri de AKS etyopatogenezinde rol oynayabilmektedir (4, 9).

STEMI'nde damarı tamamen tıkayan, fibrinden zengin trombus (kırmızı trombus) varken, NSTEMI'nde sıklıkla damarda tam tıkanmaya neden olmayan, trombositten zengin trombus (beyaz trombus) mevcuttur (13).

Koroner kan akımındaki azalmanın 20-40 dakikanın üzerinde sürmesi durumunda, o bölgede geri dönüşümsüz miyosit hasarı meydana gelir. Hasar önce

subendokardiyumda oluşur ve epikarda doğru genişler. Olayın subendokardiyumdan başlamasının sebebi, bu bölgenin oksijen ihtiyacının fazla, oksijen sunumunun ise az olmasıdır (9, 14).

### **2.1.3.1. Trombosit aktivasyon ve agregasyonu**

Kararlı aterosklerotik plakların karasız plaklara dönüşümünde trombositler kritik rol oynarlar. Aterosklerotik plağın ülserasyonu ve rüptürü ile subendotelial matriks (kollojen ve doku faktörleri) sistemik dolaşıma karışır. İlk adım trombosit adezyonudur, trombositlerin glikoprotein Ib reseptörü ve bu reseptörün von Willebrand faktör (vWf) ile etkileşimidir. Bunu trombosit aktivasyonu izler, trombosit aktivasyonu ile 1) trombositlerde şekil değişimi olur; düzgün yassı yuvarlak şekilden spiküle şekle dönüşüm ile trombin oluşumu için yüzey alanının artırılması, 2) alfa ve yoğun granüllerin degranülasyonu ile tromboksan A2, serotonin, diğer trombosit agregasyonuna ve kemotaksiye yol açan ajanların salınımı ve 3)reseptör aktivasyonu ile yüzey GP IIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonunun artırılması ve fibrinojenin bağlanması sağlanır. Son adım trombosit agregasyonu ve trombositik tıkaç oluşumudur. Büyüyen trombosit agregatını oluşturmak için çapraz köprü olarak bilinen fibrinojenin (veya vWf'nin) iki trombosite ait aktive glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptörlerine bağlanması gerekmektedir (4, 9).

Antitrombotik tedavi UAP / NSTEMI tedavisindeki ana bileşenlerden birisidir, değişik aşamalarda etki eden ilaçlar kullanılır. 1- Asetil salisilik asit (ASA) ile tromboksan A2 oluşumunun azaltılması, 2- klopidogrel veya tiklodipin ile trombosit aktivasyon yolunun ADP reseptör P2Y12 komponentinin inhibisyonu ve 3- GP IIb / III a reseptör inhibitörleri ile trombosit agregasyonunun direkt inhibisyonu sağlanır (1, 9).

### **2.1.3.2. Sekonder hemostaz**

Trombosit tıkaçı oluşumu ile eş zamanlı olarak plasma koagülasyon sistemi aktive olur. Plak rüptürünü takiben başlayan hemostazda doku faktörü salınımı

baskın rol oynar. En sonunda arteriyel trombozda kilit rol oynayan trombin (faktör II a) oluşumu için faktör X aktive olur ve faktör Xa oluşur.

Faktör Xa; 1) trombin pıhtı oluşumunun son ortak yolunda fibrinojeni fibrine çevirir, 2) trombosit agregasyonu için güçlü bir uyarıcıdır ve 3) faktör X III'ü aktifler. Faktör XIII pıhtıda fibröz bağ oluşumunu sağlar ve pıhtıyı kararlı hale getirir. Trombin molekülleri koroner trombüs içerisinde birleşirler ve spontan veya farmakolojik fibrinoliz sonrası retrombozun (reokluzyon veya reenfarkt) kaynağı olabilirler. Bu nedenle trombin ve faktör Xa inhibisyonu, AKS'lerin efektif tedavisinde önemli rol oynar (1).

#### **2.1.4. Tanı Yöntemleri**

##### **2.1.4.1. Hikaye**

Hastalar çoğunlukla göğüs ağrısı ile acil servise başvururlar. Atipik belirtiler daha çok; yaşlı (> 75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir. Göğüs ağrısının olmaması (sessiz iskemi) hastalığın yeterince tanınmaması ve tedavi edilmemesine yol açar. Sessiz iskemi hastaların %25'inde görülmekle birlikte diyabet, hipertansiyon gibi durumlar varsa sıklığı daha da artabilmektedir (15).

*-Ağrının tipi:*

Ağrı hastalar tarafından 'baskı', 'mengene ile sıkıştırma', 'boğulma', 'ezilme', 'ağırlık hissi', tarzında tipik olarak tariflenebildiği gibi, 'bıçak saplanır tarzda' ya da 'tek noktada' ağrı şeklinde atipik olarak da tariflenebilmektedir.

*-Şiddeti ve süresi:*

AKS'de göğüs ağrısının şiddeti kişiye göre değişir. Hastaların çoğunda ağrı şiddetlidir. Süresi 30 dakikadan fazladır, saatlerce de sürebilir.

*-Lokalizasyonu ve yayılımı:*

Tipik yerleşimi retrosternal bölgedir. Bazen sol göğüs üzerinde veya epigastriumda olabilir. Sıklıkla sol kol unlar yüze, omuza, çeneye, boyuna ve interskapular alana yayılım gösterir. Daha önce angina pektoris olan hastalarda enfarktüs ağrısı eski lokalizasyonuna uyar, ancak daha uzun ve şiddetlidir. Dinlenmekle ve nitrogliserinle geçmez.

*-Eşlik eden semptomlar ve angina eşdeğerleri:*

Şiddetli göğüs ağrısı olan ve transmural MI olan hastaların yarısından fazlasında bulantı ve / veya kusma görülür. Bu semptomlar inferior MI'lı hastalarda daha fazla görülmektedir. Bazen de ağrı, angina eşdeğeri olarak tanımlanan nefes darlığı, bulantı, kusma, terleme ve halsizlik şeklinde olabilir. Özellikle de yaşlı hastalarda ağrıdan ziyade dispne, terleme, bulantı, kusma, baş dönmesi ve senkop şikayetleri ön plandadır (4, 9, 13).

#### **2.1.4.2. Fizik Muayene**

AKS'lu hastada cilt soluk ve terli olabilir. Levine's bulgusu (göğüs üzerinde sıkılmış yumruk) görülebilir. İskemi sonucu gelişen sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kalp hızı ve kan basıncında artışa neden olurken, bazı hastalarda (genellikle inferior ve / veya posterior duvar iskemisi) vagal tonus artar ve hastada bradikardi- hipotansiyon gelişir. Oksültasyonda sol ventrikül kontraksiyonunun azalmasına bağlı olarak S1 şiddetinde azalma, sol ventrikül ejeksiyonunun uzamasına bağlı olarak S2 de paradoksal ikilenme duyulabilir. Ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak ise erken dönemde S4 duyulabilir. Hasar gören miyokard miktarı fazlaysa S3 duyulması beklenebilir. MI sonrası ortaya çıkan sistolik üfürüm dikkate alınmalıdır. Zira bu üfürüm, papiller kas disfonksiyonuna ya da rüptürüne bağlı mitral regürjitasyonunu veya interventriküler septum rüptürünü işaret edebilir. AKS'da fizik muayene tamamen normal de olabilir. Bu nedenle fizik muayenenin normal olması AKS'u ekarte ettirmemelidir. Kalp yetersizliği veya

hemodinamik kararsızlık doktoru tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de pnömotoraks, akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri dışlamaktır (4, 11).

### 2.1.4.3. Elektrokardiyografi (EKG)

Akut koroner sendromdan kuşkulanan hastalarda ilk tanılacak araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmelidir (1). NSTEMI'nin karakteristik EKG değişiklikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (1, 10, 11).

*-ST segment değişikliği:* İnfarktüs subendokarda sınırlı olduğunda, genelde ST segment depresyonu görülürken, tüm duvarı tutan enfarktüslerde sıklıkla ST segment yükselmesi görülmektedir. Akut MI için daha spesifik olan ST segment yükselmesi, epikardiyal koroner arterin total oklüzyonu ile ortaya çıkar. Yeni ortaya çıkan ST segment yüksekliği (ardışık en az iki derivasyonda en az > 1 mm) STEMI bulgusu olup, bu hastalar zaman kaybedilmeden reperfüzyon yönünden değerlendirilmelidirler (1, 10, 11).

UAP ve NSTEMI'nde ST segment depresyonu ve T dalga değişiklikleri hastaların %50'sinde görülür. İstirahat sırasında semptomlara eşlik eden geçici ST segment çökmesinin olması ve semptomların kaybolması ile bu değişikliklerin ortadan kalkması yüksek riskli NSTEMI / UAP bulgusudur (16).

*-T dalga değişiklikleri:* T dalgası sıklıkla tersine döner, çünkü enfarktüs veya iskemi repolarizasyon akımını tersine çevirir. Normalde epikarddan endokarda doğru olan repolarizasyon akım yönü, iskemiyle birlikte endokarddan epikarda doğru döner. AKS şüphesi olan hastalarda prekordiyal derivasyonlarda, belirgin simetrik T

dalga negatifliğinin ( $> 0.2$  mV) görölmesi NSTEMI/UAP'ın güçlü bir bulgusu olup, özellikle sol ön inen arterdeki (LAD) kritik darlıkları düşündürür (17).

*-Q dalgası:* Enfarktüs sonuçta elektriksel olarak ölü kas alanı oluşturur. Bu alan ise EKG'de Q dalgasını meydana getirir. Enfarktüs oluştuğunda ST segment değişikliği hemen oluşurken, Q dalgası oluşması için birkaç saat (ortalama 8-12 saat) gerekir (9, 14).

Ventriküler hipertrofi, akut ve kronik perikardit, miyokardit, erken repolarizasyon, elektrolit imbalansı, şok, intrakraniyal olaylar, metabolik bozukluklar ve digital kullanımı durumlarında EKG'de ST-T değişikliği görülebilir. Seri EKG çekimi ve hastanın kliniği, AKS ile yukarıdaki durumların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

İlk çekilen EKG normale veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiginde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3., 6.-9. ve 24.saatlerde ve göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Hasta taburcu olmadan önce de EKG çekilmesi önerilir. Tamamen normal bir EKG'nin NSTEMI olasılığını ekarte etmediği bilinmelidir. Özellikle sirkumfleks arterin beslediği alandaki iskemi ve izole sağ ventrikül iskemisi rutin 12 derivasyonlu EKG'de gözden kaçabilir. O nedenle birlikte sırasıyla V7-V9, V3R ve V4R derivasyonlarından kayıt alınmalıdır. İskemik ataklar sırasında ara sıra geçici dal blok atakları oluşmaktadır (1, 10).

#### **2.1.4.4. Kardiyak belirteçler**

Kardiyak troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız angina pektorisin ayırımına olanak sağlamaktadırlar. Troponin, kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CKMB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir.

Kardiyak troponin düzeylerinin yükselmesi miyokart hücre hasarını göstermektedir. Yırtılmış veya aşınmış bir plaktan kopan trombositlerden zengin trombüslerin distalde emboliler oluşturması sonucu NSTEMI gelişebilmektedir. O halde troponin aktif trombüs oluşumunu gösteren bir belirteç olabilir (1, 9).

Miyokart iskemisi ortamında (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri veya yeni oluşmuş kalp duvarı hareket bozuklukları), troponin düzeylerindeki artış, miyokart enfarktüsünün göstergesidir (1).

AMI tanısı koymak için aşağıdaki iki kriterden birinin olması tanı için yeterlidir (18).

1. Miyokardiyal nekroz için kullanılan biyokimyasal belirteçlerde (troponin, CK-MB vs) tipik artma ve azalma ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması;
  - a) İskemik semptomlar
  - b) EKG’de patolojik Q dalgası gelişmesi
  - c) İskemiye düşündürülen EKG değişikliği (ST elevasyonu veya depresyonu)
  - d) Koroner arter girişimi (ör. Koroner anjiyoplasti)
2. AMI’nin patolojik bulguları

Patolojik tanının yaşayan bir hastada mümkün olmadığı düşünülürse; klinisyen, göğüs ağrısı ile gelen hastaların kardiyak belirteçlerine, hem AKS’ u dışlamak hem de teşhis etmek için mutlaka bakmalıdır.

### **2.1.5. Risk belirleme**

Akut ST elevasyonlu MI hastalarında mortalite riskini tahmin etmek mümkündür. 30 günlük mortalite için %90’ın üzerinde prognostik bilgi sağlayacak

beş basit temel patametre bildirilmiştir. Bunlar, azalan önem sırasına göre; yaş, sistolik kan basıncı, killip sınıflaması (Tablo 2.2), kalp hızı ve MI yerleşimidir (19).

**Tablo 2.2.** Hemodinamik Sınıflandırma (Killip) ve 30- Günlük Mortalite

Killip sınıflaması	Özellik	Mortalite oranı (%)
I:	Kalp yetmezliği bulgusu yok	5.1
II:	Ral, artmış boyun venöz dolgunluğu (BVD) veya S3	13.6
III:	Pumoner ödem	32.2
IV:	Kardiyojenik şok	57.2

Tablo 2.1’de tarif edilen kararsız angina sınıflamasının yüksek riskli hastaların klinik olarak teşhis edilmesinde kullanışlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (20).

Kararsız angina yüksek risk gruplarında; akut istirahat ağrısı, post-MI kararsız angina ve sekonder angina hastaları bulunmaktadır (21). Diyabet, ileri yaş, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı gibi ekstrakardiyak vasküler hastalıklara sahip kişiler bu hastalıkları olmayan kişilere göre ölüm ve tekrarlayan iskemik olaylar açısından yaklaşık %50 daha fazla riske sahiptirler (9).

STEMI da olduğu gibi, başvuru anında konjestif kalp yetersizliği (Killip Klass> II) bulguları olan UAP / NSTEMI hastaları artmış ölüm riskine sahiptir (20). Önceki başvurusundan sonra tekrarlayan iskemik atakları olan hastalar da yüksek riske sahiptir. Hastanın başvuru EKG’si uzun dönem kötü sonuçların tahmininde çok kullanışlıdır (9).

CK-MB ve troponinler gibi biyokimyasal nekroz belirteçlerinde artış ile tanımlanan NSTEMI hastaları, UAP hastalarına göre daha kötü uzun dönem prognozuna sahiptir (1, 9). Serum troponin T veya I düzeyleri ile ölüm riski arasında lineer bir ilişki olup daha yüksek değerler daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (9). Böylece troponin T ve troponin I ölçümlerinin yalnızca enfarktüs tanısında değil aynı zamanda risk değerlendirilmesi ve yüksek riskli hastalarda tedavi planlanmasında da önemli olduğu söylenebilir.

### **2.1.5.1. Kombine risk değerlendirme skorları**

Anlatılan tüm faktörlerin birleştirilmesi ile kapsamlı risk skorlama tabloları geliştirilmiştir (21, 22). TIMI risk skorlaması sisteminde yedi bağımsız risk faktörü vardır. Bunlar; 65 yaşından büyük olmak, 3 ten fazla KAH risk faktörü olması, kateterizasyon ile dökümanate edilmiş KAH, 0.5 mm'den fazla ST segment değişimi, son 24 saat içerisinde 2 den fazla anginal atak olması, son bir hafta içerisinde ASA kullanım öyküsü ve artmış kardiyak belirteçler olarak sıralanmıştır. Daha yüksek risk skoruna sahip hastaların düşük molekül ağırlıklı heparin, GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ve invaziv tekniklerle tedavi edilmeleri önerilmektedir (9).

Herhangi bir AKS'de hastane içi ve 6 aylık sonlanım noktalarını tahmin etmek için kullanılan GRACE skorlama sistemi, ilk başvuru ve hastanede yatış süresince tıbbi öykü ve klinik bulgulardan elde edilen 8 farklı klinik değişkeni kapsayan bir skorlama sistemidir. Bu klinik değişkenler; yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, kreatinin düzeyi, başvuru anındaki killip sınıf düzeyi, başvurusunda kardiyak arest öyküsü olması, ST segment depresyonu varlığı ve kardiyak belirteçlerde yükselme olmasıdır (23).

### **2.1.5.2. Kanamaya ilişkin risk skorları**

Kanama, AKS'de kötü prognozla ilişkili olduğundan kanamayı azaltmaya yönelik tedbirler alınmalıdır. Hasta kayıtları veya çalışma sonuçları göz önüne alınarak kanama risk skorları geliştirilmiştir. CRUSADE kohort çalışması kayıtlarından CRUSADE kanama risk skoru geliştirilmiştir. Hasta kabul ve tedavi sırasında elde edilen değişkenleri birleştiren bu skorlama sistemi kanama riskini tahminde oldukça yüksek bir doğruluk derecesine sahiptir. Bu skorlama sisteminde öngördürücü faktörler; ilk hematokrit değeri, kreatinin klirensi, dakikada kalp atım sayımı, cinsiyet, başvuruda KKY bulguları olması, damar hastalığı öyküsü olması, diyabetes mellitus varlığı ve sistolik kan basıncı değeridir. AKS hastalarında hastanın riski ve kanama riski tedavi planlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır (1).

## **2.1.6. TEDAVİ**

### **2.1.6.1. ST yükselmeli MI'da (STEMI) tedavi**

#### **2.1.6.1.1. Ağrı kontrolü ve genel tedbirler**

Ağrı, sempatik aktivasyonla vazokonstrüksiyonu ve kalbin iş yükünü arttırdığı için ağrının giderilmesi son derece önemlidir. Bu amaçla en yaygın kullanılan analjezikler i.v. opioidlerdir (ör. 4-8 mg i.v. morfin uygulanır ve ağrı kesilene kadar 5-15 dakika arayla 2mg dozunda tekrarlanır).

Nefes darlığı çeken ya da kalp yetersizliği veya şok bulguları olan hastalara oksijen uygulanmalıdır (maske ya da nazal kanül ile dakikada 2-4 L) (15).

#### **2.1.6.1.2. Antiagregan tedavi**

##### **2.1.6.1.2.1. Asetilsalisilik asit (ASA)**

Akut koroner sendromun tüm spektrumunda etkilidir. ASA tedavisinin amacı; trombositlerdeki siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile Tromboxan A2 oluşumunu önlemektir (1, 4, 9, 24).

İlk doz, 162-325 mg olarak önerilmektedir. Bukkal emiliminin, gastrik mukozadan emiliminden daha fazla olması nedeniyle hızlı teropotik etkinlik için hasta tableti çiğnemelidir (10).

Etkisi geç başladığı için enterik kaplı aspirin kullanılmamalıdır. Daha sonra da oral yoldan daha düşük bir dozla (75–100 mg) günlük uygulamaya geçilmelidir.

##### **2.1.6.1.2.2. Tienopiridinler**

Yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, PKG veya fibrinolitik tedaviden bağımsız olarak STEMI hastalarında, ASA'ya klopidogrel eklenmelidir.

CLARITY-TIMI 28 çalışmasında öncesinde klopidogrel verilmiş fibrinolitik kullanılan hastalarda, sonrasında PKG girişim gerekse dahi, güvenli ve etkili olduğu saptanmıştır ve kanama riskinde artış olmamıştır (25). COMMIT çalışmasında, AKS kuşkusu olan hastalar, aspirin yanında klopidogrel 75 mg (yükleme dozu yok) ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiştir. Klopidogrel grubunda ölüm, MI ya da inme bileşik son noktasına ulaşma olasılığı anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ve buna göre akut evrede rutin klopidogrel kullanılması desteklenmiştir (1, 25).

COMMIT/CCS-2 çalışmasında; bütün nedenlere bağlı ölümlerde ciddi bir düşüş saptanmış ve kanama oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (26).

#### **2.1.6.1.2.3. GP IIb/IIIa inhibitörleri**

Trombosit agregasyonunun son adımını bloke etmektedirler. STEMI'lı hastalarda GPIIb/IIIa inhibitörlerinin rolünün incelendiği çalışmalarda, abciximab üzerinde yoğunlaşmış, tirofiban ve eptifibatid daha az araştırılmıştır. Abciximab enfarkt ilişkili damarların açıklığı üzerinde anlamlı bir etki yapmamıştır ve PKG öncesinde uygulanmasının, kateter laboratuvarında uygulanmasına üstün olmadığı belirlenmiştir (Avrupa klavuzuna göre; GPIIb/IIIa reseptör inhibitörlerinden Absiksimab için kanıt düzeyi Klass Ila A, Tirofiban için Klass Iib B ve Eptifibatid için kanıt düzeyi Klass Iib C'dir) (27).

#### **2.1.6.1.3. STEMI'da enfarkt alanının sınırlandırılması**

Enfarkt alanının büyüklüğü, STEMI'lı hastalarda prognozun önemli bir belirleyicisidir. Büyük damar tıkanıklığı olup da hayatta kalanlar geç dönemde sıklıkla ventrikül fonksiyon bozukluğu gösterirler. Bu nedenle uzun dönem mortaliteleri fazladır (15).

Enfarkt alanının büyüklüğünü sınırlamak amacıyla; 1) erken reperfüzyon, 2) miyokardiyal enerji ihtiyacının azaltılması, 3) miyokardiyumda enerji üretim

kaynaklarının manipulasyonu ve 4) reperfüzyon hasarının önlenmesi önerilmektedir (15).

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içerisinde STEMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST segment elevasyonu ya da yeni gelişen veya yeni geliştiği düşünülen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede mekanik (PKG) ya da farmakolojik reperfüzyon uygulanmalıdır.

Semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve / veya elektrokardiyografik kanıtlar varsa reperfüzyon tedavisi (öncelikle primer PKG) üzerinde durulmalıdır.

#### **2.1.6.1.4. Perkutan koroner girişimler**

STEMI' yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir. Bunlar; 1) Primer PKG, 2) farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve 3) farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan 'kurtarıcı PKG'dir (27).

**Primer PKG:** Primer PKG, daha önce ya da eş zamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve / veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Primer PKG, koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir. Fibrinolitik tedaviyle zamanında yapılan primer PKG'lerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, PKG ile damarların daha etkili bir biçimde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının daha düşük, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir (6, 27).

Primer PKG' ye kadar geçen sürenin uzaması, daha olumsuz klinik sonuçlarla bağlantılıdır (6, 27). Gecikme süresi; ilk tıbbi temas ile balon anjiyoplasti yapılanaya kadar geçen süreden ilk tıbbi temas ile fibrinolitik tedavi başlanmasına kadar geçen süre çıkartılarak hesaplanır. Bu süre 60 dakikadan uzun olmamalıdır (5, 26, 27).

Yine ilk tıbbi temas ile balon anjiyoplasti arasında geçen sürenin 120 dakikadan az olması durumunda primer PKG'in fibrinolitik tedaviye üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca gecikme süresinin; yaşa, semptom süresine ve enfarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği bilinmektedir (25, 27).

Şoktaki hastalarda tercih edilecek tedavi şekli primer PKG'dir ve diğer hastaların aksine şoktaki hastalarda sadece enfarkt ilişkili arter değil tıkalı tüm arterlerin dilate edilmesi gerekmektedir (10, 27).

***Kolaylaştırılmış PKG:*** Planlanan PKG'in gecikmesini telafi etmek amacıyla öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanır. Bu endikasyon için; tam doz litik tedavi, bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü ile birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına GPIIb/IIIa reseptör inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu yöntemle anlamlı yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt yoktur (9,10, 25, 27).

***Kurtarıcı PKG:*** Fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanır. Fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60-90 dakika sonra ST segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST segmentlerdeki gerilemenin %50'nin altında olması ve / veya hastanın göğüs ağrısının geçmemesi başarısız fibrinoliz olarak tanımlanır. Klinik bulgular ve ST segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz olması halinde, büyük enfarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa ve bu işlem kabul edilebilir bir gecikmeyle yapılabiliyorsa, uygulanmalıdır (10, 25, 27).

#### **2.1.6.1.5. Fibrinolitik tedavi**

Fibrinolitik tedavi yararı çok iyi bilinmemektedir (10, 25, 27). İlk 2 saatte tedavi edilen hastalarda sağlanan mortalite azalmasının, daha sonra tedavi uygulanan hastalardan çok daha fazla olduğu görülmüştür. Tablo 2.3'te fibrinolitik rejimler ve uygulama şekilleri görülmektedir.

**Tablo 2.3.** Fibrinolitik rejimler ve uygulama şekilleri:

<b>Başlangıç tedavisi</b>	
<b>STK (streotokinaz)</b>	60 dakikada uygulanmak üzere i.v. 1.5 milyon ünite i.v. bolus olarak 15 mg 30 dakikada uygulanmak üzere
<b>t-PA (Alteplaz)</b>	i.v. 0.75 mg/kg, ardından 60 dakikada uygulanmak üzere i.v. 0.5 mg/kg. Toplam doz 100 mg'ı geçmemelidir.
<b>r-PA (Reteplaz)</b>	30 dakika arayla i.v. bolus olarak 10 U + 10 U Tek i.v. bolus olarak <60 kg ise 30 mg 60 le <70 kg ise 35 mg
<b>TNK-tPA (Tenekteplaz)</b>	70 le <80 kg ise 40 mg 80 le <90 kg ise 45 mg 2 g ise 50 mg

#### **2.1.6.1.6. Anti-iskemik tedavi**

Miyokardın oksijen talebini (kalp hızı, kan basıncı ve önyükü azaltarak veya miyokardın kasılma yetisini zayıflatarak) azaltmakta ya da koroner vazodilatasyon aracılığıyla miyokarda giden oksijen miktarını artırmaktadır.

**Nitratlar:** Reperfüzyon tedavisine hazırlık aşamasında ST segment yüksekliğinin koroner arter spazmına bağlı olup olmadığını belirlemek için sublingual nitrogliserin (0.4 mg) vermek yararlıdır.

Nitrogliserin; KKY, devam eden iskemi semptomları ya da hipertansiyonla komplike STEMI tedavisinde yararlıdır (25).

Nitratlar, miyokard ön yükü ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olarak, miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar. Ayrıca nitratlar hem normal hemde aterosklerotik damarları genişletirler ve kollateral kan akışını hızlandırır.

**Beta bloker tedavi:** Kalp hızı, kan basıncı ve kontraktiletiyi azaltarak miyokardın O<sub>2</sub> tüketimini azaltırlar. Diyastol süresini uzatarak da miyokardın O<sub>2</sub> sunumunu artırır. B-blokerlerin tekrarlayan iskemi, aritmiler ve mortalite üzerine

yararlı etkileri olduğundan, STEMI ile başvuran hastalara ilk 24 saatte eğer tabloya hipotansiyon, bradikardi ve kardiyojenik şok eşlik etmiyorsa B-blokerlerin başlanması önerilmektedir (10, 25).

STEMI hastalarında beta bloker tedavisi COMMIT (Miyokart enfarktüsünde klopidoğrel ve metoprolol çalışması) çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna (%3,9; P<0.0001) göre metoprolol grubunda daha fazla kardiyojenik şok izlenmiştir. Buna göre STEMI hastalarında rutin yüksek doz i.v. B-bloker önerilmemektedir (28).

**Kalsiyum kanal blokerleri (KKB):** Bu ilaçlar; supraventriküler taşikardi, kokain ile indüklenen MI veya B-blokerlere cevap vermeyen postenfarktüs angina tedavisinde ya da B-blokerler için kontrendikasyonu olanlarda önerilmektedirler. Nifedipin gibi kısa etkili ajanlar refleks taşikardiye yol açtıklarından kontrendikedirler. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda diltiazem veya verapamilden kaçınılmalıdır. Amlodipin etkili antianginal bir ilaçtır ve KKY durumunda kullanılabilir (1, 10).

**Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri:** Hipotansiyon, akur böbrek yetmezliği ve başka kontrendikasyon bulunmayan her hastaya 24 saat içerisinde başlanması gerekmektedir. Bu ilaçların mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. ACE inhibitörleri sol ventrikül disfonksiyonu olan ve ya klinik KKY olan hastalarda sürekli kullanılmalıdır (10, 25).

#### **2.1.6.1.7. Antikoagülan tedavi**

##### **2.1.6.1.7.1. Unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)**

-Fibrinoliz ile birlikte: Heparin fibrinoliz öncesinde ve sonrasında, özellikle alteplaz ile birlikte yaygın biçimde kullanılmıştır. Heparin pıhtı erimesini hemen artırmamaktadır, ancak alteplaz ile fibrinolizis uygulanan hastalarda beraberinde i.v.

heparin ile tedaviyi izleyen saatlerde ya da günlerde daha iyi koroner açıklık sağlandığı gösterilmiştir (10, 27).

Hastanın tekrarlayan iskemisi ve heparin tedavisi için başka bir endikasyonu olmadığı sürece intravenöz heparin ile streptokinazın beraber kullanımını destekleyen veri yoktur (29).

ASSENT-3 çalışmasında, 7 gün boyunca tenekteplaz ile birlikte enoxaparin uygulanan hastalarda hastanede yeniden enfarktüs oluşumu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha düşük olmuştur (1, 30).

Bununla birlikte ASSENT-3 PLUS çalışmasında, hastane öncesinde aynı dozda enoksaparin uygulanmasının yaşlı hastalarda intrakraniyal kanama oranının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (31).

-PKG ile birlikte: Heparin, PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. Heparin i.v. bolus olarak 100 U/kg uygulanmaktadır. (GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile birlikte kullanılıyorsa 60 U/kg). Bu girişimin aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kılavuzluğunda uygulanması tavsiye edilmektedir: uygulanan heparin dozu ACT değerinin 250–350 saniye (GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanılıyorsa 200–250 saniye) düzeyinde tutulmasını sağlamalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler primer PKG uygulanan az sayıda STEMI hastasında incelenmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda heparin yerine DMAH kullanmayı destekleyen kanıt azdır (27).

#### **2.1.6.1.7.2. Bivalirudin**

Direkt trombin inhibitörüdür. HORIZONS-AMI çalışmasında, PKG uygulanan 3602 hasta, 3 gruba randomize edilmiştir. Bunlar; 1) GPIIb/IIIa inhibitörü ile birlikte heparin (ya da enoksaparin) kullanan 2) bivaluridin ile birlikte gerekirse GPIIb/IIIa inhibitörü kullanan ya da 3) yalnız başına bivaluridin kullanan gruplardır. Birincil son nokta olan 30 günlük majör istenmeyen kardiyak olay ya da majör kanama insidansı sadece bivalirudin kullanan grupta anlamlı ölçüde azalmıştır (P

<0.001). Otuz günlük bütün nedenlere bağı mortalite %1 düşük bulunmuştur (P <0.0047), akut stent trombozu ilk 24 saatte bivaluridin kullanan grupta daha sık gerçekleşmiştir (P <0.001) fakat 30 günün sonunda böyle bir etki izlenmemiştir (32).

### **2.1.6.1.7.3. Fondaparinuxs**

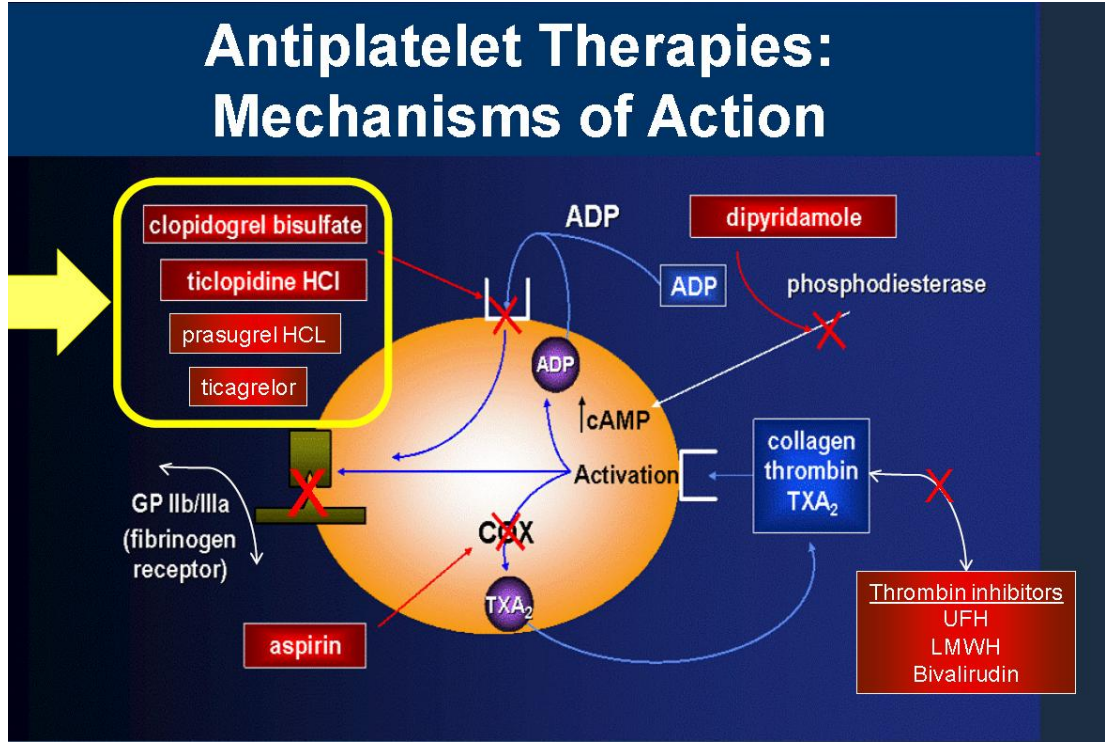
Bir faktör Xa inhibitörüdür. Bir çalışmada fibrinolitik veya PKG uygulanan veya reperfüzyon tedavisi uygulanmayan hastalarda fondaparinux; heparin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır (33). PKG alt grubunda, 30. günde fondaparinuxun ölüm ya da enfarktüs yinelenmesi insidansında %1'lik anlamlı olmayan bir artışla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında bu bulgular birincil PKG uygulanmakta olan hastalarda tek antikoagulan olarak fondaparinuxs kullanılmasını desteklememektedir. Fondaparinuxs uygulanan bir hastaya koroner anjiyografi/PKG yapılması gerekiyorsa, kateter trombozunu önlemek için i.v. bolus olarak 5000 U heparin tavsiye edilmektedir (27).

### **2.1.6.2. Kararsız angina/ST segment yükselmesi olmayan MI (NSTEMI) tedavisi**

Tedavi hedefleri, akut koroner lezyonun stabilize edilmesi, residüel iskeminin tedavisi ve uzun dönem sekonder koruma uygulanmasıdır.

Antitrombotik tedavi (ASA, klopidogrel, UFH veya DMAH ve GP IIb/IIIa inhibitörleri) trombozu engellemek, endojen fibrinoliz sağlayarak trombüsü çözmek ve koroner daralmayı azaltmak için kullanılır. Uzun dönemde ise ortaya çıkabilecek olayların riskini azaltmak ve koroner arterde tam tıkanmaya gidişin engellenmesi için antitrombotik tedaviye devam edilmelidir (1, 9, 23).

Antiagregan ve antikoagulan ilaçların etki mekanizması Şekil 2.2'de şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Antiagregan ve Antikoagülan İlaçların Etki Mekanizması:

Antiiskemik tedaviler (beta blokerler, nitratlar, kalsiyum antagonistleri) primer olarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmakta kullanılır ayrıca beta blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin klinik olayların önlenmesinde olduğu gibi plak rüptürünün önlenmesinde de etkileri vardır. Koroner revaskülarizasyon daha sıklıkla trombüsün gelişiminin durdurulması ve tekrarlayan iskeminin önlenmesi amacı ile sorumlu lezyondaki ciddi daralmanın tedavisi için kullanılır (1, 9).

Akut olay stabilize olduktan sonra, hiperkolestrolemi, hipertansiyon ve sigara gibi aterosklerotik risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve plak stabilizasyonunun sağlanması hedeflenmelidir (1, 9, 23).

### **2.1.6.2.1. Antiagregan tedavi**

#### **2.1.6.2.1.1. Asetilsalisilik asit (ASA)**

Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz 1 inhibisyonu ile trombositlerde tromboksan A2 sentezini inhibe eder. Siklooksijenaz inhibisyonu geri dönüşüzdür böylece antiplatelet etkisi trombositlerin yaşam süresi boyunca devam eder. Birçok çalışmada, ASA'nın yararlı etkileri ortaya konulmuştur ve UAP/NSTEMI hastalarında ölüm ve MI riskinde %50'den fazla azalma sağlandığı gösterilmiştir (9, 34).

ASA ile ilgili yapılan 4 adet randomize çalışmada, ASA dozu 75-1300 mg/g aralığında kullanılmış ve hepsinde ölüm ve MI'da %50 azalma görülmüştür (35). Doz ve etkinlik arasında sağlam bir ilişki bulunamamıştır (9, 35).

ISIS-2 çalışmasında 160mg/g dozunda ASA'nın mortalite faydası görülmüş ve bu doz minimum başlangıç dozu olarak önerilmiştir (9, 34, 35). İki gözlemsel çalışmada; düşük doz ASA ile orta doz ASA karşılaştırılmış ve daha düşük doz ASA ile daha düşük kanama (gastrointestinal kanama gibi) oranı bulunmuştur (4, 9, 35). Böylece 162-325 mg başlangıç yükleme dozu sonrası, 75-81 mg/g dozunda idame tedavisinin hem erken hem de uzun dönem tedavi açısından uygun olduğu bildirilmiştir.

Asetilsalisilik asitin mutlak kontrendikasyonları; belgelenmiş ASA allerjisi, aktif kanama ve bilinen trombosit fonksiyon bozukluğudur. Alerjisi olan ve ASA'yı tolere edemeyen hastalara klopidogrel kullanımı önerilmektedir (1, 9, 35).

#### **2.1.6.2.1.2. Tienopiridinler**

Trombosit reseptörlerinde ADP'yi inhibe ederek trombosit agregasyonunu önlerler (9, 36). Antiagregan etkilerini, ADP'nin trombositlerdeki reseptörlerinin özellikle P2Y12 komponentine bağlanmasını inhibe ederek gösterirler (1, 9). Bu reseptörlerin blokajı ile yalnızca ADP ile tetiklenen trombosit aktivasyonunu inhibe

etmezler, ayrıca diğerk dış uyarılara bağı gelişen trombosit aktivasyonunu da azaltırlar (vWF gibi) (1, 9).

P2Y12 reseptörünün trombosit aktivasyonunun artmasında kapsamlı bir görevi vardır, bu reseptörün inhibisyonu ile ADP ile uyarılan agregasyon haricinde daha ileri etkiler ile trombosit aktivasyonu inhibe edilmektedir.

#### **2.1.6.2.1.2.1. Tiklopidin**

AKS'de ilk olarak araştırılan tienopiridin sınıfı ilaç olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle yerine klopidogrel geçmiştir. Çapraz reaksiyonlar mümkün olmasına rağmen klopidogrel alerjisi olanlarda tiklopidin kullanılabilir (1).

#### **2.1.6.2.1.2.2. Klopidogrel**

Klopidogrel ve prasugrel gibi tienopiridin grubu önilaçlar, P2Y12 reseptörüne geri dönüşsüz bağlanan moleküller oluşturmak üzere aktif biçimde biyolojik dönüşüme uğramaktadırlar. Pirimidin türevi yeni bir ilaç sınıfından olan tikagrelor; biyolojik dönüşüme uğramaksızın, ADP sinyal iletisini ve trombositlerin aktivasyonunu antagonize edip geri dönüşlü olarak P2Y12'ye bağlanır.

CURE çalışmasında; NSTEMI hastalarında klopidogrelin 300 mg'lık yükleme dozu ardından ASA'ya ilaveten, 9-12 ay günde 75 mg'lık idame dozu, sadece ASA kullanımıyla karşılaştırıldığında kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme olaylarının görülme sıklığını anlamlı olarak (%20 oranında) azaltmıştır (1, 36). PCI –CURE çalışmasında ise ASA kullanmakta olan UAP/NSTEMI hastaları iki gruba randomize edilerek PKG'den 6 gün önce, bir gruba 75 mg gün klopidogrel diğerk gruba ise plasebo verilmiştir. Çalışma sonucunda, klopidogrel tedavisinin erken başlanması ile kardiyak olaylarda 30. gün ve 1. yılda %31 oranında azalma görülmüştür (37).

UAP/NSTEMI tedavisinde 300 mg klopidogrel yükleme dozu ile başlanıp ve 75 mg/g ile devam edilmesi önerilmektedir. Sadece 75 mg/g ile başlanıldığında trombosit inhibisyonu için gerekli hedef düzeye 3-5 günde ulaşılırken, 300 mg/g yükleme dozu ile 4-6 saat içinde hedef düzeye ulaşılır. 600 mg yükleme dozu kullanımı ile kararlı trombosit inhibisyonuna 2 saatte ulaşıldığı gösterilmiştir (1).

CURRENT-OASIS çalışmasında STEMI veya NSTEMI hastalarında, klopidogrelin 300 mg yükleme dozu ardından 75 mg/g idame dozunda kullanımı ile 600 mg yükleme dozunu takiben 7 gün günde 150 mg ve daha sonra günde 75 mg klopidogrel kullanımı karşılaştırılmıştır. Yüksek dozlu rejim konvansiyonel doz rejiminden daha etkili bulunmamıştır. 30. günde kardiyovasküler nedeni ölüm, MI veya inme bileşik son noktası benzer bulunmuştur. Ayrıca 30. günde önemli kanama ve kan nakli gereksinimi yüksek dozlu rejimde daha fazla bulunmuştur. Ancak stent trombozu riski, klopidogrelin yüksek doz kullanımı ile daha düşük bulunmuştur (1, 9, 38).

Başka bir çalışmada ise günlük yüksek idame dozunun (150 mg klopidogrel), optimal 75 mg'lık idame dozuna göre biraz daha yüksek ve daha sürekli bir inhibitör etki sağladığı gösterilmiştir (1).

Klopidogrelin UAP/NSTEMI ile başvuran ve PKG planlanan hastalarda mümkün olduğunca erken başlanması ve klopidogrel ve aspirinin enaz 1 yıl süre ile kullanılmaları önerilmektedir (1, 9).

Ancak tedavinin 12 aydan uzun süreli devam etmesini destekleyen sağlam kanıtlar yoktur. Klopidogrel kullanımı kanama riskini artırmakla birlikte, klopidogrelin yararı kanama riskine göre daha fazla bulunmuştur (1).

Klopidogrelle verilen farmakodinamik yanıt, genotip ve polimorfizmler gibi birkaç faktöre bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Klopidogrel bir ön ilaç olup karaciğerde iki aşama halinde aktif metabolitine dönüştürülür. Bu dönüşüm CYP3A4 ve CYP2C19 gibi sitokrom P450 izoenzimlerine bağımlıdır. Ayrıca, klopidogrel (ve prasugrel) emilimi P-glikoprotein (ABCB1 olarak kodlanmış) tarafından düzenlenmektedir. P-glikoprotein ATP'ye bağımlı, çeşitli molekülleri hücre dışı ve

hücre içi membranlar arasından taşıyan bir dışa atım (efluks) pompasıdır. Vücudun birçok bölgesiyle birlikte bağırsak epitel hücrelerinde de eksprese edilmektedir. Buradaki ekspresyon veya fonksiyonunun artmış olması substrat halindeki ilaçların biyoyararlanımını da etkileyebilmektedir. Sonuç olarak klopidogrel in emilimi ve metabolizması, bireyler arasında geniş ölçüde değişiklik gösterdiğinden ve yaş, diyabet durumu ve böbrek fonksiyonu gibi diğer faktörlerin de etkisi göz önüne alındığında klopidogrel in etkisi kişiler arasında varyasyon göstermektedir. ABCB1 ve CYP2C19'u kodlayan genlerin polimorfizmlerinin, trombosit kümeleşmesinin inhibisyonunda azalma ve kardiyovasküler olaylarda artış riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu konuda karşıt raporlar da yayınlanmıştır (1, 39).

Klinik pratikte, genetik testler rutin olarak uygulanmamasına rağmen laboratuvar ortamında (ex vivo) yürütülmüş trombosit fonksiyon testleriyle klopidogrel e yetersiz yanıt verenlerin tanımlanmasına çalışılmıştır (1). Klopidogrel uygulaması sonrası yüksek düzeylerde trombosit reaktivitesinin, stent trombozu ve iskemik olay riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Ancak, trombosit fonksiyon testinin klinik açıdan oynadığı rol pek iyi tanımlanmamıştır. Rezidüel trombosit reaktivitesine göre gerçekleştirilmiş randomize, klopidogrel doz adaptasyon çalışmasında; trombosit inhibisyonu orta derecede artmasına rağmen yetersiz olan hastalarda, klopidogrel dozunun yükseltilmesi herhangi bir klinik avantaj sağlayamamıştır. Günümüzde trombosit reaktivite analizlerinin sonuçlarına dayanarak tedaviyi düzenlemenin etkisini açıklığa kavuşturabilecek birkaç çalışma yürütülmekte olmasına rağmen, henüz klopidogrel ile tedavi edilen AKS hastalarında trombosit fonksiyon testlerinin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (1).

Klopidogrel tedavisinin yan etkileri kanama, mide-bağırsak bozuklukları (diyare, karında rahatsızlık hissi) deri döküntüleri olarak bildirilmiştir. Nadiren trombotik trombositopenik purpura ve kan diskrazileri de oluşabilmektedir. Klopidogrel alerjisi tedavisinde klopidogrel e karşı duyarsızlaştırma seçeneği kullanılabilir.

### **2.1.6.2.1.2.3. Prasugrel**

Prasugrel de bir ön ilaç olup, aktif metabolitinin oluşması için iki metabolizma aşamasından geçmesi gerekmektedir (1, 39). Birinci metabolik aşama yalnızca plazma esterazlarına gerek duyarken, karaciğerdeki ikinci aşamaya CYP izoenzimleri aracılık etmektedir. Prasugrel, klopidogrelle göre daha hızlı ve sürekli bir trombosit inhibisyonu sağlamaktadır (1).

Prasugrelle yanıtın proton pompası inhibitörleri dahil CYP inhibitörlerinden veya CYP2C19 geninin işlevsiz değişken formlarından ve ABCB1 fonksiyonundaki azalmadan anlamlı derecede etkilenmediği bildirilmektedir (1).

TRITON-TIMI-38 çalışmasında; daha önce klopidogrel kullanmamış koroner anjiyografiden sonra birincil PKG uygulanacak akut STEMI, yakın zamanda geçirilmiş STEMI veya orta/yüksek derecede riske sahip NSTEMI hastalarında önce 60 mg'lık yükleme dozunda daha sonra günde 10 mg dozda verilen prasugrel ile 300 mg yükleme ardından 75 mg/g dozunda verilen klopidogrel tedavisi karşılaştırılmıştır (39). Bileşik son nokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme) prasugrel kullanan grupta daha az olarak izlenmiştir ve MI riskinde anlamlı düşüş sağlanmıştır. Bu çalışmada TIMI kriterlerine göre önemli kanamaların oranında anlamlı bir artış izlenmiştir.

### **2.1.6.2.1.2.4. Tikagrelor**

Tikagrelor, yeni bir kimyasal yapıya sahip ilaç sınıfına ait, oral yolla alınan, direk olarak P2Y12 reseptörüne geridönüşümlü bağlanan, etkisini göstermek için metabolize olmasına gerek olmayan ve plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir aktif ilaçtır. P2Y12 inhibisyonunun düzeyi plazma tikagrelor düzeyi ve daha düşük oranda da metabolitiyle belirlenmektedir. Ticagrelorün aktif ve inaktif metabolitlerinin oluşumunda CYP3A4 ve CYP3A5 izoenzimlerinin görev aldığı düşünülmektedir. Prasugrel veya klopidogrel ile karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk

ve tutarlı biçimde başlar. Ayrıca, ilaç kesildiğinde trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır (1).

Tikagrelor, CYP3A inhibitörleri yoluyla metabolize edilen simvastatin gibi ilaçların düzeylerini yükseltmektedir. Buna karşın diltiazem gibi ılımlı etkili CYP3A inhibitörleri tikagrelor düzeylerinin yükselmesine ve etkisinin ortadan kalkma hızının yavaşlamasına neden olmaktadır.

PLATO çalışmasında orta-yüksek risk altında olan konservatif veya invaziv tedavi planlanmış NSTEMI hastaları veya primer PKG planlanmış STEMI hastaları yükleme dozu 300 mg, günlük dozu 75 mg olan klopidogrel veya yükleme dozu 180 mg, günlük dozu günde iki kez 90 mg olan tikagrelor randomize edilmiştir. Çalışmada birincil bileşik etkinlik son noktasının (damar hastalıklarından ölüm, MI veya inme) görülme sıklığı, tikagrelor kullanan grupta anlamlı olarak daha az bulunmuştur. PLATO çalışmasında tanımlanmış önemli kanama oranları açısından klopidogrelle tikagrelor grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tikagrelor kullananlarda stent tromboz oranlarında azalma, hastalığın daha erken dönemlerinde görülmüştür. MI ve ölüm olaylarının azalması açısından en büyük yarar giderek artan oranda 12. aylarda görülmüş, olumsuz kardiyovasküler olay oran eğrileri, 12. aylarda birbirlerinden uzaklaşmayı sürdürmüştür (1, 40).

#### **2.1.6.2.1.3. Glukoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri:**

İntravenöz yolla verilen GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri (absiksimab, eptifibatit ve tirofiban) trombosit kümeleşmesinin son ortak yolağı olan fibrinojenin bağlanmasını önlerler (Avrupa PKG klavuzuna göre absiksimab için kanıt düzeyi Klass I B, tirofiban ve eptifibatid için ise kanıt düzeyi Klass IIa B'dir). KAG öncesinde GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir (1, 6).

Çalışma popülasyonunun üçte ikisinin NSTEMI hastası olduğu TARGET çalışmasında; PKG ortamında absiksimab ile tirofiban karşılaştırılmıştır. 30 gün içinde ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon riskini azaltmada absiksimabın standart

dozlarda tirofibana üstün olduğu gösterilmiş olmasına rağmen 6. aylara gelindiğinde farklılık anlamlı bulunmamıştır. İleri çalışmalar çeşitli klinik ortamlarda daha yüksek tirofiban dozlarını araştırmıştır. Metaanalizlerin sonuçları yüksek bolus tirofiban dozunun (25 mg/ kg, ardından infüzyon) absiksimabla benzer etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir (1).

ISAR-REACT-2 çalışmasında aspirin ve 600 mg klopidogrel ile ön tedavi ardından, PKG sırasında absiksimab veya plaseboya randomize edilerek hastalar takip edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında absiksimab ile tedavi edilen hastalarda 30 günlük ölüm, MI veya acil hedef damar revaskülarizasyondan ibaret bileşik son noktanın oluşma sıklığı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Absiksimab ile oluşan risk azalması çoğu kez ölüm ve ölümcül olmayan MI ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle troponin testi pozitif olan önceden tanımlanmış alt gruplarda etkisi daha fazla görülmüştür (6).

#### **2.1.6.2.2. Antiiskemik tedavi**

Antiiskemik ilaçlar; miyokardın oksijen talebini azaltarak ya da miyokarda giden oksijen miktarını artırarak etki gösterirler.

**Beta blokerler:** Dolaşımdaki katekolaminlerin miyokart üzerine etkilerini engelleyerek ve kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma yetisini azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmaktadırlar. 2001 ila 2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki UAP / NSTEMI hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE kayıtlarında, beta bloker tedavi almak üzere seçilen hastaların hastanede ölüm oranları daha az bulunmuştur (1).

**Nitratlar:** miyokart önyüğü ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olarak, miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar. Ayrıca koroner vazodilatasyon sağlarlar. GRACE verileri kronik nitrat kullanımının STEMI'den NSTEMI 'ye doğru gidişle ve kalp nekroz belirteçlerinin daha düşük düzeyde salınımla ilişkili olduğunu göstermiştir (1).

İntravenöz nitratlar, dilaltı nitratlardan daha etkilidir (1). Yan etkiler oluşmadıkça (kayda değer baş ağrısı ve hipotansiyon) semptomlar (anjina ya da nefes darlığı) geçene kadar doz artırımı yapılır. Kronik nitrat tedavisinin kısıtlaması, hem uygulanan doza hem de tedavinin süresiyle ilişkili bir tolerans sorunudur. Aşırı vazodilatasyon ve kan basıncında kritik düzeyde düşüş riski nedeniyle fosfodiesteraz -5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil veya tadalafil) alanlara nitratlar verilmemelidir (1, 4, 9).

**Kalsiyum kanal blokerleri (KKB):** Kalsiyum kanal blokerlerinin farklı kimyasal yapıda farklı farmakolojik etkilere sahip üç alt sınıfı mevcuttur [dihidropiridinler (nifedipin gibi), benzodiyazepinler (diltiazem) ve feniletilaminler (verapamil gibi)]. Her bir alt sınıfa ait ilacın vazodilatasyona neden olma, miyokart kasılma yetisini azaltma ve atriyoventriküler iletiyi geciktirme dereceleri farklı farklıdır. Nifedipin ve amlodipin periferik vasküler yatakta maksimal, diltiazem ise minimal vazodilatasyona neden olmaktadır. Alt sınıfların hepsi denk düzeyde koroner vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu nedenle vazospastik anjinada kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmektedir (1, 9).

#### **2.1.6.2.3. Antikoagülan tedavi**

Trombin oluşum ve/veya aktivitesini engellemek ve dolayısıyla trombüsle ilişkili olayları azaltmak için UAP ve NSTEMI tedavisinde antitrombin tedavi kullanılmaktadır.

Antiagregan tedaviye ilaveten antikoagulan tedaviden oluşan ikili kombinasyon tedavisinin, tekli tedaviye göre daha etkili olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur. Antikoagulan ajanların sınıflandırılması Tablo 2.4'te gösterildiği şekildedir (1).

**Tablo 2.4.** Antikoagulan Ajanların Sınıflandırılması

<b>Pıhtılaşmayı dolaylı yoldan engelleyenler (etkilerini tam olarak göstermek için antitrombine gerek duyarlar)</b>
Dolaylı yoldan trombini engelleyenler: UFH ve DMAH'ler
Dolaylı yoldan faktör Xa'yı engelleyenler: DMAH'ler ve fondaparinuxs
<b>Pıhtılaşmayı doğrudan engelleyenler</b>
Faktör Xa'yı doğrudan engelleyenler: apiksaban, rivaroksaban, otamiksaban
Trombini doğrudan engelleyenler: bivalirudin, dabigatran

### **2.1.6.2.3.1. Unfraksiyone heparin (UFH)**

Standart UFH preparatı, içinde bulunan moleküllerin üçte biri antitrombine bağlanan ve antitrombinin faktör Xa'yı inhibe etme sürecini hızlandıran bir pentasakkarit dizini içermektedir. Faktör Ila'nın inhibisyonu, heparinin hem trombin hem de antitrombine bağlanmasını gerektirir.

UFH'nin deri altı yolla emilimi yetersiz olduğundan uygulama yolu olarak i.v. infüzyon tercih edilir. Dar bir terapötik pencereye sahip olduğundan sık sık aPTT'nin izlenmesi gerekmektedir. Hedeflenen optimal aPTT düzeyi 50-75 saniye olup normal değerinin üst sınırının 1,5-2,5 katına tekabül etmektedir. Başlangıçta bolus dozu 60-70 İU/kg (maksimal doz 5000 İU), ardından 12-15 İU /kg/saat dozunda ilk infüzyon (maksimal doz 1000 İU/saat) uygulanır. Bu tedavi rejimi halen hedeflenen aPTT değerlerine ulaşması en olası rejim olarak önerilmektedir. UFH kesildikten sonraki birkaç saat içinde UFH'nin pıhtılaşmayı önleyici etkisi hemen kaybolmaktadır.

Tedavinin sonlanmasından sonraki ilk 24 saat boyunca pıhtılaşma sürecinin yeniden etkinleşme riski mevcut olduğundan, birlikte verilen ASA tedavisine rağmen iskemi olaylarının nüks etme riski geçici olarak artmaktadır.

Plasebo veya tedavi edilmemiş kontrol deneklere karşı kısa süreli UFH'yi inceleyen altı çalışmanın topluca analizi UFH ile ölüm ve miyokart enfarktüsü riskinde %33 oranında bir azalma olduğunu göstermiştir (1, 6, 42).

PKG uygulamasında UFH, ACT kılavuzluğu altında (ACT 250-350 sn. veya GP IIB/IIIa reseptör inhibitörü ile birlikte veriliyorsa 200-250 sn) veya hastanın kilosuna göre (genellikle 70-100 İU/kg veya bir GP IIB/IIIa reseptör inhibitörüyle birlikte veriliyorsa 50-60 İU/kg) düzenlenerek i.v.bolus dozu şeklinde verilir (1).

#### **2.1.6.2.3.2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)**

Molekül ağırlıklarına göre dengeli anti-Xa ve anti-IIa aktiviteye sahip olan bu bileşiklerin, molekül ağırlıkları arttıkça anti-IIa aktiviteleri de artmaktadır. DMAH'ler UFH'ye göre birkaç avantaja sahiptir. Özellikle deri altı uygulamadan sonra hemen hemen tamamen emilirler, proteinlere daha az bağlanırlar, trombosit aktivasyonu daha düşük düzeyde olduğundan, daha çok öngörülebilir doz-etki ilişkisine sahiptirler (1, 9).

Ayrıca, UFH ile karşılaştırıldığında heparin induced trombositopeni (HIT) açısından daha düşük bir risk söz konusudur. DMAH'ler kısmen böbrekler yoluyla atılmaktadır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda ilacın birikim riski, kanama riskinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. DMAH'lerin çoğu böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) kontrendikedir. Ancak, kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda enoksaparin dozunun ayarlanması gerekmektedir. Günde iki kez 1 mg/kg yerine günde tek doz 1 mg/kg uygulanmaktadır. Klinik uygulamada kullanılan güncel dozlarda, böbrek yetmezliği veya obezitesi olanlar gibi özel hasta popülasyonları dışında anti-Xa aktivitesinin izlenmesi gerekmemektedir.

UAP/NSTEMI'da UFH'e karşı DMAH'lerin etkinliğini inceleyen birkaç metaanaliz yayınlanmıştır. Farklı ilaçlarla toplam 17157 hastada yapılan 12 çalışmayı inceleyen ilk metaanaliz, ASA ile tedavi edilmiş NSTEMI hastalarında UFH ve DMAH'lerin plaseboya göre ölüm veya miyokart enfarktüsü açısından önemli yararlar sağladığını doğrulamıştır (1, 6).

Enoksaparinle UFH'yi karşılaştıran ve toplam 21946 hastayı kapsayan tüm çalışmaların bir metaanalizi, 30. günlere gelindiğinde iki bileşik sonnokta arasında ölüm oranları açısından herhangi bir anlamlı farklılık olduğunu gösterememiştir.

Otuz gün içinde ölüm veya MI kombine sonnoktasında enoksaparin lehine anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Daha sonra yapılan bir altgrup analizi, UFH grubuyla karşılaştırıldığında randomizasyondan önce UFH almamış enoksaparin tedavisindeki hastalarda, 30 günde ölüm veya MI oranlarında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir (1, 6).

Bu çalışmaların çoğu invaziv stratejinin rutin bir uygulama olmadığı, bazılarında ise invaziv tedavinin desteklenmediği zaman diliminde yürütülmüştür.

SYNERGY çalışmasında, yüksek oranda PKG, revaskülarizasyon, stent yerleştirme işlemleri, ASA, klopidogrel ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle antikoagülan tedavi gibi güncel tedaviler kullanılarak enoksaparin ve UFH karşılaştırılmıştır. Otuzuncu günlere kadar ölüm ve MI açısından hiçbir anlamlı farklılık gözlenmemiştir. TIMI önemli kanama kriterlerine göre enoksaparinle istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kanama olayı meydana gelmiştir (1, 6).

Önceden enoksaparin ile tedavi edilmiş hastalarda, en son deri altı enoksaparin dozu PKG'den önceki 8 saat içinde uygulanmışsa PKG sırasında ek enoksaparin dozunun enjeksiyonu önerilmemektedir. PKG ile en son deri altı enoksaparin enjeksiyonu arasında 8 saatten uzun süre geçmişse ilaveten 0,3 mg/kg bolus enoksaparin dozunun uygulanması önerilmektedir. PKG sırasında başka bir pıhtıönler ilaca geçişten kaçınılması kuvvetle tavsiye edilmektedir (1, 9).

#### **2.1.6.2.3.3. Fondaparinux**

Faktör Xa inhibitörüdür. Antitrombine geri dönüşümlü olarak bağlanarak faktör Xa'nın koagülasyonunu inhibe eder. Fondaparinux'un yarı ömrü 17 saattir, dolayısıyla günde tek doz olarak kullanılır. NSTEMI tedavisinde 2.5 mg s.c. tek doz yeterlidir. PENTUA çalışmasında 2.5 mg'lık dozun hem etkili hem güvenli en düşük doz olduğu saptanmıştır (41).

OASIS-5 çalışmasında NSTEMI'lı hastalar günde bir kez 2.5 mg fondaparinux ya da günde iki kez 1 mg/kg enoksaparin tedavisine randomize

edilmiştir (43). Birincil etkinlik sonucu olarak kabul edilen ölüm, MI veya refrakter iskemi oranları, 9.günde enoksaparin ve fondaparinuxs gruplarında farklı bulunmamıştır. Aynı çalışmada, önemli kanamaların oranı enoksaparine göre fondaparinuxs ile yarı yarıya düşük bulunmuştur (44). Enoksaparinle karşılaştırıldığında fondaparinuxs ile altıncı aylarda ölüm, MI veya inme görülme sıklığı anlamlı derecede azalmıştır. Enoksaparine göre fondaparinuxs ile kateter trombusu daha sık gözlenmiş olmasına rağmen PKG sırasında bolus UFH enjeksiyon ile bu sorun ortadan kaldırılmıştır (43, 44).

#### **2.1.6.2.3.4. Bivaluridin**

Bivalirüdin doğrudan trombine (faktör IIa) bağlanarak trombinle tetiklenmiş fibrinojenin fibrine çevrim sürecini engeller. Hem fibrine bağlanmış hem de dolaşan trombini etkisizleştirir. Bivalirüdin böbreklerden atılmaktadır. Pıhtılaşma testleri (aPTT ve ACT) plazma konsantrasyonlarıyla iyi bir korelasyon gösterdiğinden bivalirüdinin pıhtılaşmayı engelleyen aktivitesini izlemek için kullanılabilirler.

REPLACE-2 çalışmasında PKG işlemleri sırasında iskemik olaylara karşı korunma sağlama açısından bivalirüdin ile gerektiğinde GP IIB/IIIA reseptör inhibitörleri kombinasyonunun; UFH ile GP IIB/IIIA reseptör inhibitörleri kombinasyonuna kıyasla eşdeğer etkinlikte olduğu; hatta sadece bivalirüdin kullanımının önemli hemorajik komplikasyonların anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (1, 6, 42).

Ancak ACUITY çalışmasında kısa ve uzun dönem sonuçlar açısından bu iki antikoagulan strateji arasında herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir (1, 6, 42, 45).

Son veriler PKG sırasında UFH veya DMAH'den bivalirudine geçişin aşırı kanamaya yol açmadığını, hatta kanamaya karşı koruyucu etki gösterdiğini düşündürmektedir (1).

### **2.1.6.3. Yardımcı tedaviler**

#### **2.1.6.3.1. Proton pompa İnhibitörleri**

İkili antiagregan ve/veya antikoagulan tedavi kullanılması gereken bazı AKS hastalarında gastrointestinal sistem kanamalarını önlemek amaçlı kullanılmaları gerekmektedir. Birçok çalışmada; PPI'lerin antiagregan ve antikoagulanlara bağlı kanamayı azaltabildikleri gösterilmiştir (46). PPI'ler belli hasta gruplarında kullanılmalıdır ve antiagregan tedavi ile birlikte kullanılırken klopidogrel ile etkileşime girip, klopidogrel'in etkisini azaltıp, kardiyovasküler olayları arttırabileceği akılda tutulmalıdır. Antiagregan tedaviyle birlikte PPI'lerin kullanılması durumunda kardiyovasküler olayların arttığına dair sonuçlar çelişkilidir. Bu konuda randomize prospektif tek bir çalışma yapılmış olup, bu çalışmada ilaç etkileşiminin kötü kardiyak olaylarla sonuçlanmadığı sonucuna varılmıştır (47-49). Bununla beraber, klopidogrel gibi antiagregan tedavi alan hastalarda risk-yarar oranı tam olarak değerlendirilerek PPI başlanması gerekmektedir.

American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) ve American College of Gastroenterology (ACG); antiplatelet tedavi kullanan hastalarda GİS komplikasyonlarını özellikle GİS kanamasını önleme konusunda bir bildiri yayınlamışlardır. Bazı hastaların antiplatelet tedavi altında GİS komplikasyonları açısından yüksek riskli oldukları bilinen bir gerçektir. Peptik ülser hikayesi olması (özellikle GİS kanama ile birlikte), 60 yaş üzerinde olmak, GİS dışı kanama öyküsü olması, kadın olmak, beraberinde böbrek yetmezliği öyküsü olması, glukokortikoid kullanarlarda, NSAİİ kullananlarda, dispepsi veya gastroözefagial reflü hastalığı semptomlarına sahip olanlarda, ikili antiagregan tedavi kullananlar veya antiagregan ve antikoagulan tedaviyi birlikte kullananlarda GİS komplikasyonları daha sık görülmektedir. PPI'ler GİS komplikasyonlarını önlemede etkili olduğu kanıtlanmış tek ilaç grubudur ve PPI'lerin etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (50). Risk faktörlerinin varlığında, PPI'lerin kullanılması önerilmektedir (46). ACC, AHA ve ACG antiagregan tedavi alanlarda GİS komplikasyonlarını engellemek için bir algoritma yayınlamıştır. Peptik ülser hikayesi olanlarda, GİS kanama öyküsü olanlarda, ikili antiagregan tedavi kullananlarda, antiagregan ve antikoagulan

tedaviyi birlikte kullananlarda PPI kullanılması gerekmektedir. Yine 60 yaş ve üzeri olmak, glukokortikoid kullanımı, dispepsi veya gastroözefagial reflü hastalığına ait semptom varlığı durumlarından bir veya birden fazlasına sahip olan hastalarda PPI kullanılması gerekmektedir. PPI kullanımına, risk faktörü devam ettiği sürece devam edilmelidir ve Helikobakter Pylori eradikasyonu PPI kullanımına son vermek için endikasyon değildir (50).

Omeprazol, lansaprazol, rabeprazol ve pantoprazol KC'de aktif metaboliterine dönüşürler ve bu işlem için değişik derecelerde ve değişik türlerde sitokrom P450 izoenzimlerini kullanırlar. PPI'lerin metabolizmasında ana görev yapan izoenzimler CYP2C19 ve CYP3A4'tür (51). Başta CYP2C19'da olmak üzere CYP3A4'te de meydana gelebilecek genetik mutasyonlar sonucunda PPI'lerin metabolik ve farmakokinetik profilleri değişebilir. Rabeprazol metabolizması ise çoğunlukla CYP2C19 izoenziminden bağımsızdır ve bu izoenzimin genetik profilinden daha az etkilenir.

PPI'ler; Hidrojen-Potasyum ATPaz için spesifikler ve gastrik asit sekresyonunun son basamağında görev alan proton pompalarının aktivitesini etkilerler. PPI'lerin asit bağımlı hastalıkların en etkili medikal tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir (51). Karşılaştırılmalı bütün çalışmalarda; PPI'lerinin H2 reseptör antagonistlerine göre daha iyi asit baskılaması, daha iyi semptom iyileştirmesi ve peptik ülseri iyileştirmede daha etkili oldukları gösterilmiştir. PPI'lerin metabolizmasının kendi aralarında farklı olması nedeniyle farmakokinetiklerinin, farmakodinamiklerinin ve ilaç etkileşimlerinin farklı olduğu düşünülmektedir.

Omeprazol, lansaprazol ve pantoprazol; birkaç değişik CYP izoenzimi tarafından metabolize olurlar. Bunlardan en çok kullanılanları ise CYP2C19 ve CYP3A4'tür. Buna karşın rabeprazol de aynı yapıda olan bir PPI olmasına karşın metabolik profili biraz farklıdır ve çoğunlukla non enzimatik bir yolla metabolize olur (52).

PPI'ler arasında en çok araştırılmış olanı omeprazoldür. Büyük çoğunlukla CYP2C19 izoenzimi ile 5- hidroksiomeprazol oluşur ve küçük miktarda da CYP3A4 izoenzimi ile omeprazol sulfona metabolize olur. Bu iki metaboliti de yine CYP2C19

izoenzimi ile omeprazol hidroksi sulfona metabolize olurlar (51, 52) CYP3A4, omeprazol sulfonun oluşumunu katalize etse de CYP3A4'ün omeprazole afinitesi CYP2C19'dan 10 kat daha düşüktür. Bu nedenle omeprazolün CYP2C19'ın metabolize ettiği ilaçlarla etkileşmesi CYP3A4 ile metabolize olanlarla etkileşmesinden daha olasıdır (51).

Lansaprozol, CYP2C19 izoenzimi ile 5-hidoksilansaprozola ve CYP3A4 izoenzimi ile de lansaprozol sulfona metabolize olur. Lansaprozol sulfan plazmada daha fazla miktarlarda bulunur (51).

Esomeprazol, omeprazol'ün S-izomeridir. Esomeprazol, sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Esomeprazol'ün metabolizmasının büyük bir bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır ve CYP2C19 esomeprazol'ün, hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumludur. Esomeprazol'ün metabolizmasının geri kalanı başka bir spesifik izoform olan CYP3A4'e bağlıdır ve CYP3A4 plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sulfonun oluşumundan sorumludur (51).

Pantoprazol, CYP2C19 izoenzimi ile demetile olur ve demetile pantoprazol oluşur, bu metabolit de sulfotransferaz enzimi ile pantoprazol sulfata dönüşür. Pantoprazol ayrıca CYP3A4 izoenzimi ile de plazmada daha az miktarda saptanan pantoprazol sulfana metabolize olur. Pantoprazol sulfat plazmada saptanan ana metabolitidir (51).

Diğer proton pompa inhibitörlerinin aksine rabeprazol ana metabolik yolu olan nonenzimatik bir yolla rabeprazol sulfat a metabolize olur. Bununla birlikte az miktarda da olsa diğer PPI'ler gibi CYP2C19 izoenzimi ile demetile rabeprazole ve CYP3A4 izoenzimi ile de rabeprazol sulfona metabolize olur (51, 52).

Parasal destek sağlanamadığı için erkenden kesintiye uğrayan bir randomize çalışmada (COGENT); ikili antitrombositer tedavi endikasyonu olan hastalarda 12 ay boyunca rutin omeprazol ve klopidogrel kombinasyonu ile sadece klopidogrel kullanımı karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar 75-325 mg enterik kaplı ASA kullanmaktaydılar. Çalışmaya dahil edilen hastalara; ya AKS nedeniyle ya da stent

implantasyonu nedeniyle klopidogrel başlanmıştı. Omeprazol ile iskemik olayların riskinde artış olmamasına rağmen üst gastrointestinal sistem kanama oranlarında düşüş gözlenmiştir (1, 53). Ancak bu çalışmada iskemik olay oranı düşük düzeyde olduğundan, daha yüksek riskli ortamlarda omeprazolün klopidogrelin etkinliğini azaltıp azaltamayacağı belli değildir.

Özellikle omeprazol gibi CYP2C19'u inhibe eden PPI'lerin, laboratuvar ortamında klopidogrelle tetiklenmiş trombosit inhibisyonunu zayıflatmasına rağmen, halen klopidogrel ile birlikte PPI kullanımının iskemik olayların riskini artırdığına dair ikna edici klinik kanıtlar mevcut değildir (1, 51, 54, 55).

Yapılan çalışmaların ve güncel bilgilerin ışığında, akut koroner sendrom tanısı ile yoğun bakımda takip edilen hastaların ikili antiagregan tedaviye ek olarak PPI kullanıp kullanmamalarının major kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkilerini incelemek ve PPI alt grupları arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA SEÇİMİ ve YÖNTEM**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde, 2007 ve 2010 yılları arasında AKS tanısı ile yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosyalarında eksik bilgileri olan hastalara veya kontrole gelmeyen hastalara 1. ay ve 6. ay kontrolleri için telefonla ulaşılmaya çalışıldı. Toplam 303 dosya tarandı ve bu hastaların 251'inde, 1. ay kontrolleri gerek dosyasından gerekse telefon ile aranarak bilgiler elde edildi. Sadece 61 hastanın 6.ay kontrol sonuçlarına ulaşılabildi.

Hastaların tümünün yatış nedeni AKS olduğundan dual antiplatelet tedavi kullanmaktaydılar. Bu hastalar proton pompa inhibitörü kullanıp kullanmamalarına göre randomize edildi. Tüm olgular için koroner arter hastalığı risk faktörleri, hastaneye yatış nedenleri, kullandığı ilaçlar, hastane içi semptomlar, major kardiyak olaylar (hastane içi angina pectoris, dispne ve aritmi gelişimi,KAG veya yeniden girişim ihtiyacı, reenfarktüs gelişimi, kalp yetmezliği gelişimi, GIS kanama gelişimi ve mortalite) araştırıldı. Ulaşılabilen hastalarda da 1. ay ve 6. aylar için aynı komplikasyonlar araştırıldı.

#### **3.2. GENEL DEĞERLENDİRME**

Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içme durumu, aile hikayesi mevcudiyeti gibi risk faktörleri varlığına ilişkin veriler toplandı. Yatış nedenleri, kullandıkları ilaçlar, yattıkları süre boyunca gelişen komplikasyonlar ve hastaların klinik bulguları not edildi. Tüm klinik veriler taburculuk sonrası 1. ay ve 6. Ay için de tarandı. Dosyalarına ulaşamayan hastalara telefon ile ulaşıldı. HT varlığı JNC VII kılavuzuna göre tanımlandı,

diyabetes mellitus varlığı önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni tanı konulmuş olması şeklinde tanımlandı. Hiperlipidemi varlığı Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Ateroskleroz Derneği dislipidemilerin tedavisi görev gurubunun belirlediği şekilde tanımlandı (56). Aile hikayesinin varlığı, birinci derece erkek akrabalarda 55 yaş altı ve kadın akrabalarda 65 yaş altı aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunması (CABG öyküsü, ani ölüm hikayesi, MI veya PTCA öyküsü) olarak tanımlandı. Yaş için; erkeklerde 45 yaş ve üzerinde olmak, kadınlarda ise 55 yaş ve üzerinde olmak risk faktörü olarak tanımlandı. Sigara için halen içiyor olması ve 6 aydan kısa süredir bırakmış olması kriter olarak alındı. STEMI, NSTEMI veya UAP nedeniyle koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların kullandıkları ilaçlar not edildi. Hastalar, proton pompa inhibitörü kullanıp kullanmamalarına göre randomize edildi. Proton pompa inhibitörü kullananlar da kendi aralarında; pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol ve omeprazol kullananlar olmak üzere 4 gruba randomize edildi. Hastane içi angina, dispne, KY semptomları ve bulguları olanlar, yeni aritmi gelişenler, EKG değişiklikleri olanlar; ardışık iki derivasyonda  $\geq 1$  mm ST depresyonu,  $\geq 1$ mm ST elevasyonu ve yeni gelişen T negatifliği olarak değerlendirildi, kardiyak enzim yüksekliği olanlar; CKMB için bazal değer üst sınırının 1-3 kat artışı, troponin için ise bazal değer üst sınırının 2 kat artışı olarak değerlendirildi. KAG ihtiyacı olanlar, yeniden girişim ihtiyacı olanlar, hastane içi kanama geçirenler ve eksitus olanlar not edildi. 1. ay ve 6. aylık takip için ulaşılabilen hastalarda; anginası olanlar, dispne gelişenler, KY gelişenler, yeni aritmi gelişenler, EKG değişikliği olanlar, kardiyak marker yüksekliği olanlar, STEMI veya NSTEMI gelişenler, KAG ihtiyacı olanlar ve yeniden girişim ihtiyacı olanlar not edildi.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 16 paket programında yapıldı. Veriler istatistiksel olarak Ki-kare testlerinden Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact yöntemleri kullanılarak karşılaştırıldı ve  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. GENEL ÖZELLİKLER

Çalışmaya; 76'sı (%25.1) kadın ve 227'si (%74.9) erkek olmak üzere toplam 303 hasta dahil edildi. Hastaların 143'ü (%47.2) STEMI ile, 113'ü (%37.3) NSTEMI ve 47 tanesi (%15.5) de UAP ile başvurmuştu. Tüm hastalar ASA ve klopidogrel tedavisi almakta idi. Hastaların risk faktörleri; hasta sayısı ve yüzdesi olarak Tablo 4.1'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Risk Faktörleri

Özellik	Sayı (n)	(%) veya ortalama $\pm$ SD (minimum-maksimum değerleri)
Yaş (>45 yaş erkek, >55 yaş kadın)	237	(%78.5) 62 $\pm$ 12
Cinsiyet	E:227 K:76	(%74.9) (%25.1)
Aile hikayesi	71	(%23.4)
Hipertansiyon	179	(%59.1)
Diyabetes Mellitus	93	(%30.7)
Hiperlipidemi	148	(%48.8)
Sigara	129	(%42.6)

### 4.2. HASTANE İÇİNDE GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Hasta popülasyonu, PPI kullanıp kullanmamalarına göre 2 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde ve PPI alt gruplarına göre incelendiğinde hastanede yatarken elde edilen sonuçlar Tablo 4.2'da verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastane İçinde Gelişen Komplikeasyonlar ve PPI Kullanımı İlişkisi

	PPI (+) n= 232	PPI (-) n= 71	p	Lansoprazol n=90	Pantoprazol n=115	Omeprazol n= 20	Rabeprazol n= 7	P
Angina pektoris	14 %6,0	4 %5,6	1.000	4 %4.4 P= 0.474	6 %5.1 P=0.615	4 %20 P=0.023	0	0.169
Dispne	12 %5.2	1 %1.4	0.313	0	8 %6.9	4 %20	0	0.001
KY	18 %7.8	1 %1.4	0.054	0	12 %10.2	6 %30	0	<0.001
Aritmi	17 %7.3	3 %4.2	0.428	3 %3.3	11 %9.3	3 %15	0	0.177
Kardiyak marker yüksekliği	9 %3.9	5 %7.0	0.329	1 %1.1	5 %4.2	3 %15	0	0.062
EKG değişikliği	14 %6.0	4 %5.6	1.000	4 %4.4	6 %5.1	4 %20.0	0	0.169
STEMI	1 %0.4	0	1.000	0	0	1 %5.0	0	0.066
NSTEMI	11 %4.7	4 %5.6	0.757	2 %2.2	6 %5.1	3 %15.0	0	0.931
KAG ihtiyacı	20 %8.7	3 %4.2	0.218	4 %4.4	13 %11.1	3 %15	0	0.156
PKG ihtiyacı	16 %6.9	4 %5.6	1.000	4 %4.4	10 %8.5	2 %10.0	0	688
GİS kanama	1 %0.4	0	1.000	0	1 %1.0	0	0	1.000
Ölüm	13 %5.6	1 %1.4	0.201	3 %3.3	7 %5.9	3 %15	0	0.145

Hastane içi angina pektoris, dispne, dekompanse kalp yetmezliği bulguları, aritmi, kardiyak marker yüksekliği, EKG değişikliği, KAG ihtiyacı, yeniden girişim ihtiyacı, reinfarktüs ve ölüm gelişimi açısından PPI kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların sadece 1'inde hastane içi GİS kanama gelişti ve o da PPI kullanan grupta idi. Bu hastada da transfüzyon ihtiyacı olmadı.

Hastane içi angina pektoris, aritmi, kardiyak marker yüksekliği, EKG değişikliği, reinfarktüs, tekrarlayan KAG ve PKG ihtiyacı, GİS kanama ve hastane içi ölüm açısından PPI subgrupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken; hastane içi dispne ve kalp yetmezliği gelişimi omeprazol kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.

### 4.3. HASTALARIN 1.AY KLİNİK SONUÇLARI

1.ay verilerine 251 hastada ulaşılabildi. Tablo 4.3'de hasta popülasyonlarının 1.ay kontrollerinde elde edilen sonuçlar verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların 1.ay Klinik Sonuçları

	PPİ (+) N= 196	PPİ (-) N= 55	p	Lansoprazol N=74	Pantoprazol N=99	Omeprazol N=16	Rabeprazol N=7	p
Angina Pectoris	6 %2.6	3 %5.5	0.381	3 %4.4	3 %3.0	0	0	1.000
Dispne	10 %4.7	3 %5.6	0.728	4 %5.4	4 %4.0	2 %12.5	0	0.602
KY	6 %3.1	1 %1.9	1.000	1 %1.4	3 %3.0	2 %2.5	0	0.215
Aritmi	2 %1.0	1 %1.9	0.526	0	2 %2.0	0	0	0.596
Kardiyak marker yüksekliği	1 %0.5	0	1.000	0	1 %1.0	0	0	1.000
EKG değişikliği	0	0	0	0	0	0	0	0
KAG ihtiyacı	8 %3.6	2 %3.6	1.000	2 %2.7	6 %6.0	0		0.700
STEMI	2 %1	0	1.000	0	2 %2.0	0	0	0.593
NSTEMI	3 %1.6	0	1.000	0	3 %3.0	0	0	0.497
PKG ihtiyacı	7 %3.1	2 %3.7	0.688	1 %1.4	6 %6.1	0	0	0.506
GİS kanama	0	0	0	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0

Hastaların 1.ay kontrollerinde PPİ kullanan ve kullanmayan hastalar ile PPİ subgrupları arasında klinik ve labaratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

### 4.4. HASTALARIN 6.AY KLİNİK SONUÇLARI

6. ay verilerine sadece 61 hastada ulaşıldı. Tablo 4.4'de hasta popülasyonlarının 6. ayda elde edilen sonuçları verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastaların 6. ay Klinik Sonuçları

	PPİ (+) N= 50	PPİ (-) N=11	P	Lansaprazol N=22	Pantoprazol N=23	Omeprazol N=4	Rabeprazol N=1	P
Angina pektoris	8 %16.0	1 %9.1	1.000	4 %18,2	4 %17.4	0	0	0,952
Dispne	7 %14	2 %18,2	0.659	1 %4.5	4 %17.4	2 %50	0	0,723
Aritmi	1 %2.0	1 %9.1	0.331	0	1 %4.3	0	0	0.149
Kardiyak marker yüksekliği	0	0	0	0	0	0	0	0
EKG değişikliği	0	0	0	0	0	0	0	0
KAG ihtiyacı	10 %20.8	3 %30.0	0.678	5 %22,7	4 %19	1 %25	0	0,971
STEMI	0	0	0	0	0	0	0	
NSTEMI	3 %9.7	0	1.000		3 %7.9	0	0	0.869
PKG ihtiyacı	7 %14.0	3 %27.3	0.367	4 %18,2	3 %13.0	0	0	0,692
GİS kanama	0	0	0	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0

61 hastanın 6. Ay kontrolünde angina pektoris, dispne, aritmi, miyokard enfarktüsü, KAG ihtiyacı ve yeniden girişim ihtiyacı açısından PPİ kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde klinik olaylar; lansoprazol, pantoprazol, omeprazol ve rabeprazol gruplarında karşılaştırıldığında subgruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

## 5. TARTIŞMA

Akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye yatan ve medikal olarak veya PKG ile tedavi edilen hastalarda, klopidogrel ve ASA ile yapılan ikili antiagregan tedavinin kardiyovasküler olayları azalttığı bilinen bir gerçektir (1, 5). Ancak ikili antiagregan tedavinin bilinen gastrointestinal kanama sıklığını artırıcı etkileri nedeniyle beraberinde PPI kullanımının gastrointestinal kanamayı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle profilaktik PPI tedavisi kullanımı önerilmektedir (7, 8, 50).

Klopidogrel, gastrik erozyon yapmakta ve GIS kanamalarına meyil oluşturmaktadır. Klopidogrelin gastrodüodenal hasar mekanizması, hem antiplatelet hem de antianjiyogenik etkilerine bağlanmıştır. Trombosit inhibisyonu, pıhtılaşma ve anjiogeneze sebep olabilecek platelet türevi büyüme faktörlerinin salınımını azaltır (47).

ASA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki faydalı etkileri, trombositlerdeki COX-1'in serin bölgesini geri dönüşümsüz olarak asetillemesi ile oluşmaktadır. Sonuçta bir trombositin tüm ömrü boyunca (7-10 gün), agregasyon ve vazokonstriksiyon için indükleyici olan tromboksan A2 sentezi durdurulmuş olmaktadır. Ortaya çıkan belirgin antitrombotik etkinlik, KAH'da primer ve sekonder korunmada anahtar noktadır. Bununla birlikte COX-2 inhibisyonu ile, anti-agregan ve lokal vazodilatör olan ve endotel hücrelerinden salınan prostasiklin sentezini inhibe eder. Ayrıca COX-1 inhibisyonu sonucunda gastrik erozyon ve ülserler oluşmaktadır (47).

American College of Cardiology Foundation Task Force (ACCF), American College of Gastroenterology (ACG), ve American Heart Association (AHA); risk altındaki hastalara, NSAİİ, COX-2 inhibitörleri, aspirin veya klopidogrel ile birlikte PPI reçete edilmesi için bir konsensus yayımlamıştır. Özellikle ikili antiagregan

tedavi alanlarda, gastrointestinal kanama riskini azaltmak amacıyla klopidogrel ile birlikte sıklıkla PPI kullanılır. Ancak araştırmalar PPI'nin özellikle omeprazolün, muhtemelen hepatik sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) izoenzimini inhibe ederek klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümünü yavaşlattığını, dolayısıyla klopidogrelin antiplatelet etkilerini azaltabildiğini yani klopidogrel klinik olarak etkisizleştirdiğini göstermiştir (47, 49, 55). Klopidogrel bir thienopiridindir ve ADP aracılığı ile trombosit aktivasyonunu inhibe eder. ADP aktivasyonu, trombosit içi vazodilatör stimule eden fosfoprotein (intraplatelet vasodilator stimulated phosphoprotein-VASP) tarafından defosforilasyon ile sonuçlanır (57).

Proton pompa inhibitörleri ile birlikte olsun veya olmasın, klopidogrelin farmakodinamik etkisini değerlendirmek için VASP fosforilasyon ölçüsü kullanılabilir. Bu VASP ölçüsü, klopidogrelin trombosit reaksiyonunu değerlendirmek amacıyla bir trombosit reaksiyon indeksi (platelet reaktivite indeksi-PRI) oluşturur. PRI ne kadar yüksekse, tromboz riski o kadar fazladır. Klopidogrelin insan vücudunda etkisi; emilimini etkileyen genlerin polimorfizmi (ABCB1), metabolik aktivasyon (CYP3A4 ve CYP2C19) ve biyolojik aktivite (P2Y12) tarafından modüle edilmektedir (57-59).

Proton pompa inhibitörleri, H/K-ATPaz enzimine spesifik etki göstererek asit sekresyonunu azaltırlar. Bu enzim, gastrik asit sekresyonunda son basamak olan proton pompası fonksiyonlarını inhibe eder (51). PPI karaciğerde esas olarak CYP2C19 ve CYP3A4'den oluşan çeşitli CYP450 izoenzimleri tarafından metabolize edilir. AHA ve ACC, koroner stent implantasyonu sonrası ikili antiplatelet tedaviyi tavsiye etmektedir (46). Klopidogrel ve PPI kombinasyonu gastrointestinal kanama riskini azaltmaktadır (60). Ancak bu kombinasyonun, PPI'nin klopidogrelin antiplatelet fonksiyonlarını azaltabileceği için tehlikeli olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur. Bu nedenle FDA tarafından 26 Ocak 2009 yılında klopidogrel bisulfat ile proton pompa inhibitörleri arasında ilaç etkileşimi olabileceği konusunda bildiri yayınlanmıştır. Bu bildiride CYP2C19 izoenziminin paylaşılması nedeniyle oluşan klopidogrelin aktivite azalmasına dair elde edilen veriler yetersizdi.17 Kasım 2009 yılında FDA, klopidogrelin PPI'ler ile birlikte kullanıldığında etkisinin azaldığı yönünde uyarıda bulunmuştur. Buna göre,

klopidogrelin aktif metabolit düzeyinin PPI'ler ile özellikle omeprazol ile birlikte kullanıldığında yaklaşık %45 azaldığı bildirilmiştir (61, 62).

Yapılan çalışmalar sonucunda PPI ve Klopidogrel etkileşiminin klinik sonuçlarına ait verileri çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, ikili antiagregan tedavi ile birlikte PPI kullanımının klinik problemlere neden olmadığı gösterilmişken, bazı çalışmalarda ise olası ilaç etkileşiminin klinik problemlere neden olduğu savunulmuştur (57, 59, 60, 63).

Yapılan bir çalışmada, koroner stent takılmış ve klopidogrel kullanması gereken hastalar retrospektif olarak, PPI kullanımı ile birinci yıl sonunda majör kardiyovasküler olay gelişimi açısından incelenmiştir. Yalnız başına klopidogrel kullanan hastalar (n=9862) ile klopidogrel ve PPI kullanan hastalar (n=4521) karşılaştırılmıştır. İkinci grupta, birinci yılın sonunda major kardiyak olay oranları anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (64). Ancak bu çalışmada klopidogrel ve PPI kombinasyonu kullanan hastalarda, mide koruyucu olarak PPI kullanım sebebinin açıklanmaması ve çalışmanın retrospektif olması; diğer medikasyonların bilinmemesi, aile hikâyesi, tütün kullanımı, arteriyel kan basıncı, serum lipid profili gibi kardiyovasküler risk faktörleri konusunda yeterli bilgi sahibi olunamaması eleştirilmiştir (61).

Yapılan başka bir çalışmada ise, AKS tanısı ile hastaneye yatıp tedavi edilen ve taburculuğunda klopidogrel ve PPI beraber verilen hastalarda mortalite nedenlerine ve yeniden hastaneye yatış nedenlerine bakılmıştır. Bu çalışmaya, 2003 ile 2006 yılları arasında 127 farklı hastaneye AKS nedeniyle yatan ve taburculuk sırasında klopidogrel verilen 8790 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 5244'üne taburculuk sırasında veya izlemde PPI başlanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası; tüm nedenlere bağlı mortalite, ikincil sonlanım noktaları ise; AKS nedeniyle hastaneye yeniden yatış, yeniden girişim ihtiyacı ve yeniden yatış sonucunda oluşan mortalite olarak değerlendirilmiştir. PPI kullananlar(%63.9-n=5244), PPI kullanmayanlara göre (%36.1- n=615)daha fazla komorbiditesi olan ve daha yaşlı olan hastalardı. Ölüm veya yeniden hastaneye yatış, PPI kullananlarda %29.8 (n=1561) ve PPI kullanmayanlarda %20.8 (n=615) olarak bulunmuştur.(p < 0.001)

İkincil sonlanım noktaları da PPI kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ) (47).

PLATO çalışmasında yapılan bir altgrup analizinde, AKS tanısı olup klopidogrel ve tikagrelor randomize edilen hastalarda, PPI kullanımı ile 1 yılın sonunda kardiyovasküler olay gelişim oranına bakılmıştır. Klopidogrel ve tikagrelor randomize edilmeden önce hastaların %35.2'si PPI kullanmakta idi (%48.9'u omeprazol, %30.1'i pantoprazol, %11.7'si esomeprazol, %7.8'i lansoprazol ve %1.5'i rabeprazol). Birincil sonlanım noktaları olan ölüm, MI veya inme, klopidogrel verilen grupta; PPI kullananlarda, kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%13'e %10.9) ( $p= 0.96$ ). Yine tikagrelor kullanan grupta; PPI kullananlarda, kullanmayanlara göre daha fazla kardiyovasküler olay geliştiği görülmüştür fakat bu sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (%11'e %9.2) ( $p=0.72$ ). Randomizasyon öncesi PPI kullananlarla kullanmayanlar arasında kardiyovasküler olay gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.72$ ). Randomizasyon sonrası omeprazol kullananlarda, klopidogrel ve tikagrelor grubunda kardiyovasküler olay gelişimi daha yüksek saptanmış fakat bu sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmemiştir ( $p=0.781$ ) (65).

ASA ve klopidogrel kullanan hastalarda, omeprazolün klopidogrelin antiagregan etkisi üzerine etkisini araştırmak üzere yapılan çift kör prospektif plasebo kontrollü bir çalışmada; koroner stentleme işlemi sonrası klopidogrel yükleme ve sonrasında 75 mg idame ve de 75 mg ASA alan hastalar, omeprazol 20 mg ve plaseboya randomize edilmişlerdir. Hastalardan 1.günde (klopidogrel yüklemesi öncesi) ve 7.günde kan alınarak VASP fosforilasyon testi ile PRI bakılmıştır. 1. günde omeprazol alan grupta PRI %83,9 plasebo alan grupta ise PRI %83.2 olarak saptanmıştır ( $p< 0.0001$ ). 7. günde omeprazol alan grupta PRI %51.4 plasebo alan grupta PRI %39.8 olarak saptanmıştır. ( $p< 0.0001$ ): VASP fosforilasyon testi ile bu çalışmada omeprazolün klopidogrelin trombositlerin P2y12 reseptörünü inhibe edici etkisini azaltmış olduğu gösterilmiştir. Fakat bu sonuçların klinik sonlanım noktaları açısından etkileri aydınlatılmış değildir ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (54).

CREDO çalışmasında; PPI ve klopidogrel beraber kullanan hastalarda, mortalite ve major kardiyovasküler olay oranları analiz edilmiş ve PPI kullananlara göre anlamlı farklılık rapor edilmemiştir (64, 66). Bu çalışmada PPI alan hastalar, daha yüksek kardiyovasküler risk profiline sahiptir. CREDO çalışmasında PPI kullanan hastalardaki kardiyovasküler olaylar, klopidogrel tedavisi ile ilişkilendirilememiştir. Mevcut sonuçların halen kullanılmakta olan rutin tedaviyi değiştirmeye yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (66).

Dunn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, PKG sonrası klopidogrel ile birlikte PPI kullananlar PPI kullananlarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay gelişiminde anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (64).

Klopidogrel ve PPI'lerin birlikte kullanımının olumsuz kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerini araştırmak üzere yapılan bir meta analizde 26 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan 2 tanesi; randomize kontrollü çalışma, geri kalanı ise retrospektif kohort çalışması idi. Metaanaliz sonucunda klopidogrel ve PPI birlikte kullanımının kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (67).

TRITON TIMI 38 çalışmasında; 13608 hasta, prasugrel ve klopidogrelle randomize edilmiştir. Bu çalışmanın alt gurup analizinde PPI kullanımının klinik etkilerine bakılmıştır. Bu çalışmada randomizasyon sırasında hastaların %33'ü PPI kullanmaktaydılar. PPI kullanan hastalar genelde daha yaşlı, daha fazla kadın cinsiyetli, daha fazla UAP veya NSTEMI tanısı olan hastalardan oluşmakta idi. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları; kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI ve ölümcül olmayan serebrovasküler olay olarak değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası oranları, klopidogrelle randomize edilen hastalardan PPI kullananlarda %11.8 ve PPI kullananlarda %12.2 olarak saptanmış ve anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.80). Prasugrel kullananlarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (66, 67).

Yapılan bir çalışmada; ikili antiagregan tedavi kullanması gereken hastalarda klopidogrel ve ASA tedavisi alan hastalar, PPI kullananlar(n=1876) ve plasebo alanlar(n=1885) olarak randomize edilmiştir. Bu çalışmadaki sonlanım noktaları;

kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme ve yeniden girişim ihtiyacı olarak değerlendirilmiştir. Omeprazol kullanan grubun %4.9'unda kardiyovasküler olay gelişirken plasebo grubunun %5.7'sinde kardiyovasküler olay gelişmiştir ve sonuçlar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (p=0.96) (67).

Bazı ırklarda CYP2C19 izoenzimin etkisini azaltan allellerin olduğu gösterilmiştir. Irklar arasında, ilaç etkileşimlerinin veya klopidogrel metabolizmasının farklı düzeylerde olabileceği düşünölmüştür (68). Bir çalışmada; Japonlarda PPI ve klopidogrel kullanımının olumsuz klinik olaylar üzerine daha fazla etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Koroner yeniden girişim ihtiyacı ve stent trombozu, PPI kullananlarda biraz daha fazla olsa da, PPI kullanıp kullanmamalarının major kardiyovasküler olay gelişimi üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır. GİS kanama, PPI kullananlarda kullanmayanlara göre daha az bulunmuştur. (%0.8 'e %2.4 p=0.028)

Proton pompa inhibitörlerinin değişik alt gruplarının metabolizmasında değişik derecelerde görev alan CYP2C19 izoenziminin, klopidogrel'in de metabolizmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. PPI'lerin CYP2C19 izoenzimi ile değişik derecelerde metabolize olmasından yola çıkarak klopidogrel ile oluşun ilaç etkileşiminin sınıf etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; KAG olan ve PKG yapılan 300 hastada klopidogrel duyarlılığına VASP sonuçları ve agregometri ile bakılmıştır. VASP sonuçları ile bakılan PRI değeri, PPI kullananlarda PPI kullanmayanlarla benzer bulunmuştur. Yine ADP bağımlı agregasyon düzeyi, iki grup arasında benzer bulunmuştur. Çalışmanın alt grup analizinde esomeprazol kullananlar, pantoprazol kullananlar ve PPI kullanmayanlar arasında PRI veya agregometri değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda omeprazolün klopidogrel duyarlılığını etkiliyor olduğu gösterilmesine rağmen bu çalışmada klopidogrel duyarlılığının pantoprazol ve esomeprazol kullanımı ile değişmediği gösterilmiştir (69).

Başka bir çalışmada; AKS nedeniyle yatan ve ASA ile klopidogrel başlanan 9753 hastalarda PPI kullanıp kullanmamalarının kardiyovasküler olay gelişimi

üzerine etkisi retrospektif olarak taranmıştır ve klopidogrel ile PPI kullanımının olumsuz kardiyovasküler olayları arttırmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, AKS nedeniyle yeniden hastaneye yatış olarak değerlendirilmiştir. PPI alt grupları (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve lansoprazol) ile PPI kullanmayanlar arasında da AKS nedeniyle hastaneye yeniden yatış açısından fark saptanmamıştır (70).

Toplam 93278 hastadan oluşan 23 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde klopidogrel ve PPI ilişkisi incelenmiştir. Klinik sonlanım noktaları; AKS gelişimi, tüm nedenlere bağlı mortalite, ölüm, MI ve yeniden girişim ihtiyacı gibi kardiyovasküler olaylar olarak değerlendirilmiştir. Bu metaanaliz sonucunda PPI kullanımının mortaliteyi arttırıcı anlamlı bir etkisinin olmadığı ve kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkisinin net olmadığı gösterilmiştir (63, 71, 72).

Klopidogrel ve PPI kullanımının kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkisini araştırmak amaçlı yapılan tek prospektif çalışmada (COGENT); ikili antiagregan tedavi kullanması gereken 3873 hasta, 20 mg omeprazol ve plaseboya randomize edilmiştir. Hastalar, ortalama 106 gün en fazla 341gün takip edilmişler ve çalışma parasal kaynak sıkıntısı nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda omeprazol kullanımıyla kardiyovasküler olaylarda artış saptanmadığı ve GIS kanama oranlarının anlamlı olarak azalmış olduğu görülmüştür (53).

Bizim çalışmamızda; AKS nedeniyle hastaneye yatan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların hepsi klopidogrel ve ASA kullanmaktaydılar. Hastalar PPI kullanıp kullanmamalarına göre iki gruba ayrıldılar. PPI kullananlar da kendi içlerinde; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol kullanmalarına göre 4 gruba ayrıldılar. Hastalarda; hastane içi kardiyovasküler olay gelişimi açısından, PPI kullanıp kullanmamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Omeprazol kullanan grupta, hastane içi dispne ve kalp yetmezliği semptomları daha fazla olarak görünüyor olsa da bu hastalar dispne ve kalp yetmezliği semptomları ile başvuran ve PKG sırasında ve/veya sonrasında intraaortik balon pompası ihtiyacı olan, intravenöz heparin infüzyonu alıp intravenöz PPI'lerden elimizdeki tek seçenek olan omeprazolü kullanan hastalardı. Hastaların 1. ay ve 6. ay izlemlerinde ikili

antiagregan tedaviyle birlikte PPI kullanıp kullanmamalarının kardiyovasküler olay gelişimi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır ve yine PPI kullanan hastalarda, PPI alt grupları arasında da kardiyovasküler olay gelişimi üzerine anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; AKS tanısı ile yatırılıp PKG uygulansın veya uygulanmasın tüm hastalara, ASA ve klopidogrel başlanması gerekmektedir (1, 3, 6, 15, 16). Bizim çalışmamızda, ASA ve klopidogrel kullanan hastalarda ise GIS kanamayı engellemek için PPI tedavisinin profilaktik olarak başlanmasının, etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Hem hastane içi dönemde hem de 1.ay ve 6.ay klinik sonuçlara bakıldığında PPI alan ve almayan hastalar arasında kardiyovasküler olay gelişimi açısından anlamlı fark olmadığından; ayrıca PPI alt grupları arasında da fark tespit edilmediğinden: ikili antiagregan tedavi ile birlikte PPI kombinasyon tedavisinin güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın retrospektif olması, omeprazol ve rabeprazol alt gruplarının az sayıda hasta içermesi, hastaların düzenli kontrollere gelmemiş olması ve 1.ay ve 6.ay sonuçlarına tüm hastalarda ulaşılamamış olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Bu konuda yapılacak invivo ve klinik takibi birlikte içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Akut koroner sendrom tanısı ile başvuran hastalara en kısa zamanda ikili antiagregan tedavi başlamak gerekmektedir. İkili antiagregan tedavinin gastrointestinal kanamaya yol açabilmesi nedeniyle beraberinde proton pompa inhibitörlerinin profilaktik kullanımları önerilmektedir. Klopidoğrelın karaciğerde sitokrom P450 sisteminin CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimleri tarafından aktif metabolitine dönüştüğü bilinmektedir. Yine bazı proton pompa inhibitörlerinin CYP2C19 ve CY3A4 izoenzimlerinin kompetitif inhibisyonu ile klopidoğrelın aktif metabolitine dönüşümünü azalttığı yönünde görüşler mevcuttur. Bu nedenle, ikili antiagregan tedavi ile birlikte PPI kullanımının olumsuz kardiyovasküler olaylara yol açabildiği öne sürülmüştür.

Çalışmamızda, AKS tanısı ile hastaneye yatan ve ikili antiagregan tedavi başlanan hastalarda hem hastane içi dönemde hem de 1.ay ve 6.ay takibinde proton pompa inhibitörü kullanımının kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkisinin olmadığı ve ayrıca; PPI alt grupları arasında da ikili antiagregan tedavi kullanımıyla kardiyovasküler olay gelişimi açısından fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Akut koroner sendrom tanısı olan hastalarda, aspirin ve klopidogrel temel antiagregan tedavi seçeneği olup major kardiyovasküler olayları azalttığı bilinmektedir. Ancak ikili antiagregan tedavi kullanımının ciddi gastrointestinal yan etkileri vardır. GİS yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda ikili antiagregan tedaviyle birlikte PPI tedavisi önerilmektedir. PPI ile birlikte klopidogrel kullanımının, major kardiyovasküler olayları artırıp artırmadığına ait çelişkili sonuçlar mevcuttur. AKS tanısı ile yoğun bakımda takip edilen hastaların, ikili antiagregan tedaviye ek olarak PPI kullanıp kullanmamalarının major kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkilerini belirlemek ve PPI'ler arasında fark olup olmadığını retrospektif olarak incelemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya AKS tanısı ile yoğun bakıma yatan 303 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların özgeçmişleri, soygeçmişleri ve risk faktörleri not edildi. Hastaların hepsi ASA ve klopidogrel kullanmaktaydılar ve bu hastalardan 232'si PPI kullanmaktaydı. PPI kullananlar ise lansoprazol, pantoprazol, omeprazol ve rabeprazol kullananlar olarak 4 gruba ayrıldılar. Hastaların dosyalarından; hastane içi angina pectoris, nefes darlığı, KY, aritmi gelişimi, EKG değişikliği ve kardiyak marker yüksekliği, NSTEMİ veya STEMİ gelişimi, KAG veya PKG ihtiyacı, GİS kanama gelişimi ve mortalite araştırıldı. Aynı klinik verilere taburculuk sonrası 1.ay ve 6. ay için de bakıldı ve dosyalarına ulaşılamayan hastalara telefonla ulaşılmaya çalışıldı. Toplam 251 hastada 1.ay sonuçlarına ve sadece 61 hastada 6.ay sonuçlarına ulaşılabildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda PPI kullananlar ve kullanmayanlar arasında hastane içi angina pectoris, dispne, aritmi, KY ve MI gelişimi, KAG veya PKG ihtiyacı, GİS kanama gelişimi veya mortalite açısından fark saptanmamıştır. Omeprazol kullanan grupta nefes darlığı ve KY gelişimi daha fazla olarak görünmekle birlikte bu hastalar nefes darlığı ve kalp yetmezliği ile başvuran veya İABP ihtiyacı olup elimizde

intravenöz PPI olarak tek seçenek olan omeprazol başlanan hastalardı. Hastalarda 1.ay sonucunda ve 6.ay sonunda kardiyovasküler olay gelişimi açısından fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Akut koroner sendrom tanısı ile yoğun bakımda takip edilip ASA ve klopidogrel başlanan hastalarda PPI kullanımının kardiyovasküler olay gelişimi üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ve klopidogrel ile birlikte PPI tedavisi kombinasyonunun güvenli olduğu; PPI alt grupları arasında da fark olmadığı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü (MI), intraaortik balon pompası (İABP), ST segment yükselmesi olan miyokard enfarktüsü (STEMI), ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI), kalp yetmezliği (KY), proton pompa inhibitörü (PPI), koroner anjiyografi (KAG), perkutan koroner girişim (PKG)

## 8. SUMMARY

**Background:** For the patients who have acute coronary syndrome diagnosis, aspirin and clopidogrel are considered to be the main treatment options and they prevent major cardiovascular events. However, the usage of dual antiagregant treatment has serious gastrointestinal side effects. Due to gastrointestinal side effects, proton pump inhibitors are recommended with dual antiagregant treatment for some patients. There are conflicting results on whether the usage of clopidogrel with PPI increases major cardiovascular events or not. This study was planned in order to determine the effects of PPI usage in addition to the dual antiplatelet treatment, of the patients who are followed up under intensive care unit with acute coronary syndrome diagnosis on the development of major cardiovascular events and to examine whether there are differences between PPI's, retrospectively.

**Materials and Method:** 303 patients who were in intensive care unit with ACS diagnosis were included in this study. The files of the patients were studied retrospectively. The backgrounds, family histories and risk factors of the patients were noted. All the patients were treated with ASA and clopidogrel and 232 of these patients were treated with PPI. The ones who were treated with proton pump inhibitors, were classified into 4 groups as; lansoprazole, pantoprazole, omeprazole and rabeprazole users. Patients who were followed up under intensive care unit, were studied for the development of; angina pectoris, dyspnea, CHF and arrhythmia; changes in ECG and cardiac marker levels; NSTEMI and STEMI occurrence; CAG or PCI requirement, gastrointestinal bleeding occurrence and mortality. The same clinical data were examined in the 1<sup>st</sup> and the 6<sup>th</sup> months following the discharge of the patients from the hospital and patients whose files could not be obtained, were contacted via telephone. 1<sup>st</sup> month results could be obtained for 251 patients in total and 6<sup>th</sup> month results could be obtained for only 61 patients.

**Findings:** In our study, no differences were found between the patients who were treated with PPI and the ones who were not treated with PPI for the development of angina pectoris, dyspnea, CHF, arrhythmia and MI; CAG or PCI requirement, gastrointestinal bleeding occurrence or mortality, in hospital. Even the development of dyspnea and CHF are more widespread among the group of patients using omeprazole, those patients were the ones who attended with dyspnea and CHF symptoms or the ones who were in need for IABP but were given omeprazole, the only choice of intravenous PPI we had. No differences were determined in the patients, at the end of the 1<sup>st</sup> and 6<sup>th</sup> months after the discharge from the hospital, in terms of cardiovascular event development.

**Result:** In our study, it was determined that PPI usage, in the patients who were followed up in the intensive care unit with acute coronary syndrome diagnosis and with whom we started ASA and clopidogrel treatment, had no negative effects on cardiovascular event development and that clopidogrel and PPI combination was safe; and there were no differences between PPI subgroups.

**Key words:** Acute coronary syndrome, myocardial infarction (MI), intraaortic balloon pump (IABP), myocardial infarction which has ST segment increase (STEMI), myocardial infarction which doesn't have ST segment increase (NSTEMI), congestive heart failure (CHF), proton pump inhibitor (PPI), coronary angiography (KAG), percutaneous coronary intervention (PCI)

## 9. KAYNAKLAR

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).(<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines>)
2. American Heart Association: 2004 Heart and Stroke Statistical Update ([www.americanheart.com](http://www.americanheart.com))
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106:1893.
4. Antman E, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: *A textbook of Cardiovascular Medicine*, 7 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005 1141-66.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329–1339.
6. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-revasc-FT.pdf>)
7. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989–997.

8. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al: ACCF / ACG / AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.
9. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*, 7 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005; 1243-79.
10. Antman EM, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. 2004 (<http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.htm>)
11. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction 1999. (<http://www.acc.org/clinical/guidelines>).
12. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366.
13. İlkay E, Kozan Ö. Kararsız angina pectoris ve ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V: *Klinik Kardiyoloji*, Ankara, MN medikal/Nobel 2004, 43-52.
14. Wayne A, Pratt CM, Ryan TJ, Roberts R. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. In Fuster V, Alexander W, O'Rourke R eds: *Hurst's The Heart*, 10 th Edition, McGraw-Hill 2011, 1275-1359.
15. Hamm CW, Mo'yllmann H, Bassand JP, Van deWerf F. Acute coronary syndrome. In Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2009; 535-96.
16. Kültürsay H. Akut koroner sendromlar tanımı, EKG bulguları, risk ayrımı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2001; 1:13-19.

17. De Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al: Anjiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117:657-65.
18. Anon, Joint European Society of Cardiology / american College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
19. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al: Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial f 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91:1659-1668.
20. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al: Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: The enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290:2174.
21. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al: for the PURSUIT Investigators: Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101:2557.
22. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST-segment elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835.
23. Meadows TA. Unstable Angina and non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In Griffin BP, Topol EJ eds: *Manuel of Cardiovascular Medicine*, 3 th Edition, Philadelphia, Lippincott 2009, 28-47.
24. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al: TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26:865-872.
25. Christofferson RD. Acute Myocardial Infarction. In Griffin BP, Topol EJ eds: *Manuel of Cardiovascular Medicine*, 3 th Edition, Philadelphia, Lippincott 2009, 1-27.

26. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-1621.
27. ESC Guidelines for management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-AMI-FT.pdf>)
28. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto et al: Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–1632.
29. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:1615 – 1622.
30. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:605–613.
31. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135 –142.
32. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al: HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218 –2230.
33. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al: Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519 –1530.
34. 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.

35. Antman E, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Management. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: *A textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005, 1167-1226.
36. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, et al: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE): Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494.
37. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-533.
38. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930–942.
39. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376:1312–1319.
40. Cannon C, Harrington R, James S, et al: the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.
41. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al: PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2183–2190.
42. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al: Antithrombotic therapy for non-ST-segmentelevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 670–707.

43. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, et al: Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010;8:243–249.
44. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al: Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010; 304:1339–1349.
45. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al: ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203–2216.
46. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118:1894–1909.
47. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301:937–944.
48. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010; 105:34–41.
49. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153:378–386.
50. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, et al: Position paper of the Working Group of three Polish National Consultants in internal medicine, gastroenterology, and cardiology on prevention of gastrointestinal complications during antiplatelet treatment. *Pol Arch Med Wewn.* 2009; 119 (6): 347-348.
51. Ishizaki T, Horai Y: Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 27-36.

52. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, et al: Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 521-30.
53. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al: Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909–1917.
54. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 256-260.
55. Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009; 101:714-719.
56. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention.pdf>)
57. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al: Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1822-34.
58. Chow CK, Moayyedi P, Devereaux PJ. Is it safe to use a proton pump inhibitor with clopidogrel? *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(9):564–8.
59. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Eng J Med.* 2009;360(22):363-75.
60. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008; 77(3-4):173–7

61. Aubert R, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation* 2008; 118(1):815-6.
62. Food and Drug Administration. Public Health Advisory 17 November 2009: updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (accessed 15 December 2009).
63. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: Effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:810-823.
64. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation* 2008; 118(1):815-6.
65. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al: Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes with clopidogrel and Ticagrelor: Insights from PLATO. *Circulation* 2012; 125(8):978-986.
66. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-997
67. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al: Lack of significant interaction between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: Meta-analysis of existing literature. *Dig.Dis.Sci.* 2012; 57(5):1304-13.
68. Aihara H, Sato A, Takeyasu N, et al: effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: Results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *SCAI* 2012; DOI 10.1002/ccd.23327.
69. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al: Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157:148-148.
70. Hsiao FY, Mullins CD, wen YW, et al: Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual

antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(10):1043-49.

71. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al: A population- based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180:713-718.
72. Huang CC, Chen YC, Leu HB, et al: Risk of adverse outcomes in Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105:1705-1709.