

KV BÜLTEN

AKADEMİ

ANJINA PEKTORİS



ÖZEL
BÜLTEN

Yazarlar:

Dr. Ahmet Çağdaş Yumurtaş

Dr. Cansu Öztürk

Dr. Ömer Işık

Dr. İrem Türkmen

Dr. Ridvan Çam

Dr. Elmas Kaplan

Dr. Murat Gökalp

Dr. Kayahan Tekinşen

Dr. Melih Öz

Dr. Günseli Miray Özdemir

Dr. Halenur Sarıbaş

Dr. Osman Muhsin Çelik

Dr. Semanur Vural



Aterosklerotik kalp hastalığı tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Kararlı angina pektoris, göğüste veya çevresinde efor ile oluşan bir rahatsızlık olup, tanı ve tedavide son zamanlarda birtakım yenilikler mevcuttur. Bir Kardiyovasküler Akademi Derneđi tescilli markası olan **“Angina Pectoris Farkındalık Haftası”** etkinlikleri kapsamında, bültenin bu sayısında kronik stabil anjınının medikal ve invaziv tedavi seçeneklerini ve yeni stratejileri ortaya konmaya amaçlanmıştır. Bu sayının hazırlanmasında emekleri geçen başta yazarlar olmak üzere, katkısı olan herkese teşekkür ediyorum. Yazarların üstün gayretleriyle hazırladıkları konuların, içerikleriyle özellikle genç hekim arkadaşlarımdan hekimlik pratiğine katkı sağlamasını diliyorum.

Ayrıca bu eserin yayınlanmasını sağlayan başta Kardiyovasküler Akademi Derneđi Başkanı Sn. Prof. Dr. Ömer Kozan, Başkan Yardımcısı Sn. Prof. Dr. Mehdi Zoghi ve Danışman Üye Prof. Dr. Oktay Ergene olmak üzere tüm yönetim kurulu üyelerine çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Berkay Ekici
Kardiyovasküler Akademi Bülteni Başeditörü

Kronik Koroner Sendromlarda Tanısal Test Önerileri

Özetleyen - Derleyen

Dr. Ahmet Çağdaş Yumurtaş

Dr. Siyami Ersek Hastanesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Abstract:

Today, diagnostic methods for chronic coronary syndrome have improved considerably and the importance of medical treatment has increased. As the latest researches have showed, it is recommended to apply medical treatment first instead of interventional treatment in chronic coronary syndromes. And of course, the importance of diagnostic tests is increasing day by day. With the developing technology in recent years, especially coronary computed tomographic angiography (CTA) has stood out. In this letter, diagnostic method recommendations applied in chronic coronary syndrome will be discussed in the light of chest pain guideline published by ACC/AHA in 2021.

Özet:

Günümüzde kronik koroner sendrom konusunda tanı yöntemleri oldukça gelişti ve medikal tedavinin önemi bir derece daha arttı. Son çıkan çalışmalarla birlikte kronik koroner sendromlarda girişimsel tedavi yerine öncelikle medikal tedavi uygulanması önerilmekte. Tabi ki bu aşamada tanısal testlerin önemi de gün geçtikçe artmakta. Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte özellikle koroner bilgisayarlı tomografik anjiyo (BTA) iyice ön plana çıktı. Bu bölümde, kronik koroner sendromda uygulanan tanısal yöntem önerilerine ACC/AHA'nın 2021'de yayınladığı göğüs ağrısı kılavuzu ışığında değinilecektir.

Bu kılavuzda stabil göğüs ağrısının değerlendirilmesi, hastanın koroner hadise geçmişinin olup olmamasına göre iki ana başlık altında incelenmiştir.

Bilinen Koroner Arter Hastalığı Olmayan Stabil Göğüs Ağrısı Olan Hastalar:

Stabil göğüs ağrısı, stresle (fiziksel veya duygusal) tetiklenen göğüs ağrısı ile karakterize miyokard iskemisinin bir semptomudur. Bu hastalık grubu ile ilgili risk düzeyi net olarak tanımlanamamakla birlikte bazı risk hesaplamalarını içeren çizelgeler oluşturulmuştur. Koroner Arter Hastalığı (KAH) şüphesi olan semptomatik hastaların değerlendirilmesinde, test öncesi obstrüktif KAH olasılığını tahmin etmek için doğrulanmış puanların kullanılması, ileri tetkike gerek kalmayan düşük riskli hastaları belirlemek için yararlı olabilir.

| Yaş | Göğüs Ağrısı | | Nefes Darlığı | |
|-------|--------------|-------|---------------|-------|
| | Erkek | Kadın | Erkek | Kadın |
| 30-39 | ≤4 | ≤5 | 0 | 3 |
| 40-49 | ≤22 | ≤10 | 12 | 3 |
| 50-59 | ≤32 | ≤13 | 20 | 9 |
| 60-69 | ≤44 | ≤16 | 27 | 14 |
| 70+ | ≤52 | ≤27 | 32 | 12 |

Yaş, cinsiyet ve semptomla göre ön test olasılığı: <%15 ise düşük risk; <%15 ise Orta-yüksek risk

Yaş, cinsiyet, semptom ve KAK skoruna göre ön test olasılığı:
≤%15 ise düşük risk, >%15-%50 ise orta risk, >%50 ise yüksek risk

| | | |
|------|---------|-------|
| KAK | KAK | KAK |
| 1-99 | 100-999 | ≥1000 |

KAH: Koroner arter hastalığı, KAK: Koroner arter kalsiyum skoru

Tablo – 1. Semptomatik Hastalarda Yaş, Cinsiyet ve Semptomlara Göre Obstrüktif KAH Ön Test Olasılıkları

Kılavuz bu başlık içinde de hastaları düşük riskli ve orta-yüksek riskli olarak iki gruba ayırarak değerlendirmiş.

Düşük riskli hasta grubu için tanısal test öncesi tahmin modellerinin kullanılması sınıf 1 ile önerilmekte. KAH açısından şüphelenilen semptomatik hastaları için birkaç tane ön test modeli mevcuttur. Bunlardan en eskisi Diamond-Forrester modeli olup 1979'da geliştirilmiştir ve ciddi miktarda "overdiagnose" oranları izlenmiştir⁽¹⁾. Daha yeni birçok tahmin modeli de geliştirilmektedir⁽²⁾. Bunun yanında kılavuz, obstrüktif KAH için koroner kalsifikasyon testi ile miyokardiyal iskemi varlığını araştırmak için egzersiz testini sınıf 2a ile önermektedir.

Orta-yüksek riskli hasta grubu için indeks tanısal testlerden koroner BTA ve stres görüntüleme yöntemleri sınıf 1 ile önerilmektedir. Koroner BTA, hem KAH tanısını koymak konusunda hem risk sınıflamasının belirlenmesinde hem de tedavi stratejilerinin şekillendirilmesinde önemli rol oynamaktadır^(3, 4, 5). Stres ekokardiyografi, PET/SPECT sintigrafi ve MRG tetkikleri de miyokard iskemisinin tanısında ve MACE(Majör Advers Kardiyak Olay) risk hesaplanmasında yardımcı olmaktadır^(6, 7). İstirahat/stres sintigrafi yöntemi tercih edilen hastalarda da PET'in, SPECT'e göre daha mantıklı olduğu belirtilmektedir (Sınıf 2a). Ayrıca günümüzde polikliniklerde sıkça tercih edilen ve kullanılan yöntem olan eforlu EKG de bu hasta grubu için sınıf 2a ile önerilmektedir ve <5 METs egzersiz kapasitesinin olması artan KAH riski ile ilişkilidir.

Orta-yüksek riskli KAH öyküsü olmayan stabil göğüs ağrısı olan hastalarda transtorasik ekokardiyografi (TTE), sol ventrikül sistolik-diyastolik fonksiyonları ve miyokardiyal, valvüler ve perikardiyal patolojileri değerlendirmek amacıyla sınıf 1 ile önerilmektedir⁽⁸⁾.

İndeks tanısal yöntemler pozitif veya kararsız kalması halinde ileri tetkikler yapılabilir. Bu aşamada kılavuzun önerileri genellikle 2a ve 2b olarak değişmekte. Koroner arterlerde %40 - %90 arası darlık bulunması halinde "FFR-BT", efor testinin kararsız olması halinde "koroner BTA", stres görüntüleme yöntemlerinin kararsız olması halinde "koroner kalsiyum skoru", sonucu arada gelen bir koroner BTA sonrası "stres görüntüleme" yöntemleri sınıf 2a ile önerilmekteyken, bütün bu testler negatifken; ancak yüksek klinik şüphe olması halinde de konvansiyonel koroner anjiyografi sınıf 2b ile önerilmektedir.

Yukarıda da anlaşıldığı gibi önceki kılavuzlarda bu grup hastalar için direkt konvansiyonel koroner anjiyografiyi önermekteyken yeni kılavuzlar artık non-invaziv testleri ön plana çıkarmaktadır.

Bilinen Koroner Arter Hastalığı Olan Stabil Göğüs Ağrısı Olan Hastalar:

Bilinen KAH'ı olan hastalar için öncelikle optimize edilebilecek bir tedavi varsa, ek tetkik yapılmadan bu tedavinin optimize edilmesi ve koruyucu tedavilerin uygulanması sınıf 1 ile önerilmektedir⁽⁹⁾. Bu grup hastaları da kılavuz, obstrüktif KAH'ı olanlar, CABG öyküsü olanlar, non-obstrüktif KAH'ı olanlar ve iskemi şüphesi olan non-obstrüktif KAH'ı (INOCA) olanlar şeklinde 4 başlık altında incelemiştir.

Obstrüktif KAH'ı olan hastalarda uygun tedavilere rağmen orta-ciddi iskemisi olanlarda invaziv koroner anjiyografi ve işlem sırasında eğer önceden stres testine tabii tutulmamışsa FFR/iFR da sınıf 1 ile önerilmektedir⁽⁹⁾. Daha önceden koroner revaskülarizasyon öyküsü olan hastalarda koroner BTA ise stent veya greft açıklığını değerlendirmek için sınıf 2a ile önerilmektedir. Gelişen teknolojiyle birlikte koroner BTA'nın nativ damar hastalığını ve greft açıklığını değerlendirmedeki gücü iyice artmıştır. Konvansiyonel anjiyografiyle doğruluk oranları %96'lara ulaşmış olup konkordans oranları %82-93 arasında değişmektedir. Aynı zamanda proksimal yerleşimli büyük (>3 mm) stentlerin de açıklığını belirtmekte oldukça başarılı bir hale gelmiştir. Yine bu grup hastalarda uygun tedavilere rağmen semptomlar devam ediyorsa miyokardiyal iskemiye, MACE risk hesaplamasını ve tedavi stratejisini belirlemek amacıyla stres görüntüleme yöntemleri (PET/SPECT, sintigrafi, stres ekokardiyografi) sınıf 1 ile önerilmektedir. Yine nükleer yöntemlerden biri seçilecekse PET, SPECT'e tercih edilmelidir. Son olarak bu hasta gruplarında efor testi de semptom ciddiyetini ve egzersiz kapasitesini belirlemek amacıyla sınıf 2a ile önerilmektedir.

Daha önceden CABG öyküsü olan ve non-invaziv stres testlerinde orta-ciddi iskemisi olan hastalar için konvansiyonel koroner anjiyografi sınıf 1 ile önerilmektedir. Ancak şüphelenilen bir iskemi varsa stres görüntüleme yöntemlerinden biri veya koroner BTA sınıf 2a ile önerilmektedir⁽¹⁰⁾.

Non-obstrüktif KAH'ı olan hastalarda ise koroner BTA sınıf 2a ile önerilmektedir. Koroner BTA'da %40 - %90 arası darlık saptanan hastalarda konvansiyonel koroner anjiyografi ve bu işlem sırasında FFR yine sınıf 2a ile önerilmektedir. Kanıt düzeyi C olmakla birlikte bu grup hastalarda miyokardiyal iskemiye değerlendirmek için stres görüntüleme yöntemleri de sınıf 2a ile önerilmektedir.

Son grup olan INOCA hastalarında da verilen öneriler genellikle sınıf 2a olmakla birlikte bu hastalarda daha çok mikrovasküler fonksiyonlar üzerinde durulmuştur⁽¹¹⁾. Koroner mikrovasküler disfonksiyon açısından riskli gruplar kadınlar, hipertansif ve diyabetik hastalardır. Bu hastalarda invaziv koroner fonksiyon testleriyle, vazospazm gibi durumlar ve endotel bağımlı ve bağımlı olmayan mikrovasküler reaktivite değerlendirilebilir (Sınıf 2a). Yine bu grup hastalar için stres PET sintigrafi sınıf 2a ile, stres ekokardiyografiyle koroner akım hızı rezervinin değerlendirilmesi sınıf 2b ile önerilmektedir.

Sonuç:

Kronik koroner sendromlar gün geçtikçe polikliniklerde daha fazla karşılaşacağımız bir tablo haline gelmektedir. Özellikle non-invaziv tanı yöntemleri ön plana çıkmaya başlamıştır. Ayrıca uygun hastalara da medikal tedavinin en optimal düzeyde verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Gelişen teknolojiyle birlikte çok efektif tanı yöntemleri olmasına rağmen bizler kliniğimizde bunları kullanırken maliyet-etkinlik durumuna da özen göstermeliyiz. Çağdaş tanı araçlarının maliyeti halihazırda yüksekken, bir de bunların art arda kullanılması maliyeti çok daha fazla artıracaktır. Bir sonraki teste olan ihtiyacımızı en aza indirmek için mevcut klinik durumu aydınlatma ihtimali en yüksek testi seçmeliyiz.

Referans

1. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1316-1330. doi:10.1093/eurheartj/ehr014
2. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198-1207. doi:10.1093/ehjci/jez054
3. Dewey M, Rief M, Martus P, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial [published correction appears in *BMJ*. 2016 Nov 29;355:i6420]. *BMJ*. 2016;355:i5441. Published 2016 Oct 24. doi:10.1136/bmj.i5441
4. Min JK, Koduru S, Dunning AM, et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6(4):274-283. doi:10.1016/j.jcct.2012.06.002
5. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3359-3367. doi:10.1093/eurheartj/ehv444
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [published correction appears in *Circulation*. 2014 Apr 22;129(16):e463]. *Circulation*. 2012;126(25):e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0
7. Cortigiani L, Urluescu ML, Coltelli M, Carpeggiani C, Bovenzi F, Picano E. Apparent Declining Prognostic Value of a Negative Stress Echocardiography Based on Regional Wall Motion Abnormalities in Patients With Normal Resting Left Ventricular Function Due to the Changing Referral Profile of the Population Under Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):e008564. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.008564
8. Gibbons RJ, Carryer D, Liu H, et al. Use of echocardiography in outpatients with chest pain and normal resting electrocardiograms referred to Mayo Clinic Rochester. *Am Heart J*. 2018;196:49-55. doi:10.1016/j.ahj.2017.10.011
9. Hennessey B, Nuñez-Gil IJ, Villablanca P, Ramakrishna H. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease: The ISCHEMIA Trial and Its Clinical Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(11):3151-3153. doi:10.1053/j.jvca.2021.05.055
10. Barbero U, Iannaccone M, d'Ascenzo F, et al. 64 slice-coronary computed tomography sensitivity and specificity in the evaluation of coronary artery bypass graft stenosis: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;216:52-57. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.156
11. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075-1092. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534

Acil Servisteki Tetkikleri Sorasında Troponin Yüksekliği Olan Her Hasta Kardiyoloji Hekiminin Gözetiminde mi Olmalı?

Özetleyen - Derleyen

Dr. Cansu Öztürk

SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Dr. Ömer Işık

Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği

Özet

Göğüs ağrısı, acil servislere başvuruların en sık nedenlerinden biridir. Göğüs ağrısı miyokard infarktüsü, aort diseksiyonu, pulmoner emboli gibi yaşamı tehdit eden sebeplerin en belirgin semptomu olabilir. Acil servise başvuran hastalarda öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, EKG ve kan tetkikleri teşhis aşamasında sık kullanılan araçlardır. Kan tahlilleri içerisinde kardiyak hasarı belirlemek için en sık kullanılan ve miyokardiyal hasara karşı yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip biyobelirteçler kardiyak troponin (cTn) T ve I'dır. Fakat troponin testinin yüksek duyarlılığı aynı zamanda yanlış pozitif sonuçları da beraberinde getirmektedir. ⁽¹⁾ cTn testinin asıl amacı akut koroner sendrom (AKS) vakalarını belirlemek ve ekarte etmektir. cTn testi acil servise başvurup, iskemik kalp hastalığı ihtimalinin yüksek olduğu ve AKS'den şüphelenilen durumlarda istenmelidir. Bu durum, yanlış pozitiflik olasılığını azaltacak ve klinisyenin doğru tanı koymasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Troponin, acil servis, akut koroner sendrom, kardiyolog

Abstract

Chest pain is one of the most common reasons for admission to emergency department. Chest pain may be the most prominent symptom of life-threatening causes such as myocardial infarction, aortic dissection, and pulmonary embolism. History, physical examination, chest X-ray, ECG and blood tests are frequently used tools from the diagnosis in patients who admitted to the emergency department. Cardiac troponin (cTn) T and I are the most commonly used biomarkers to determine cardiac damage in blood tests and have high sensitivity and specificity against myocardial damage. However, the high sensitivity of the troponin test also brings false positive results. The main purpose of the cTn test is to identify and rule out acute coronary syndrome (ACS) cases. The cTn test should be requested in patients who have a high probability of ischemic heart disease and suspected diagnosis of ACS with presenting to the emergency department This will reduce the possibility of false positives and assist the clinician in correct diagnosis.

Keywords: Troponin, emergency department, acute coronary syndrome, cardiolog

GİRİŞ

Troponin kompleksi; kalpteki uyarılma-kasılma bağlantısını düzenleyen, troponin C-I-T olarak adlandırılan üç alt birimden oluşan ve çizgili (iskelet ve kalp) kasın aktin filamentinde bulunan bir komplekstir. Troponin T ve I'nın kardiyak izoformları sadece kalp kasında eksprese edilir. Bu nedenle, kardiyak troponin T (cTnT) ve I (cTnI), miyokardiyal hasar için kreatin kinazdan (CK) daha spesifiktir ve yüksek sensitivitelelerinden dolayı henüz CK-MB konsantrasyonları yükselmeden bile yükselebilirler. cTn, yapısal (bağlı) protein ve sitozolde bulunan küçük bir serbest havuz formunda bulunur. Miyokardiyal hasarı takiben, cTn miyositten hızla çıkar ve 2-4 saat sonra kanda tespit edilebilir ve uygun tanı için yeterli bir süre boyunca (10-21 güne kadar) kanda kalır. Üstelik, cTn'nin immünoanalizlerle saptanmasının kolay, ucuz ve sonuçlarına kolayca ulaşılabilmesi, onları çoğu acil durumda ideal biyobelirteç haline getirmiştir. ⁽²⁾

Göğüs ağrısı, acil servise başvuruların en sık ana sebepleri arasındadır. Hekimler için zorluk, yalnızca akut koroner sendrom (AKS) olasılığına sahip hastaları belirlemede değil, ayrıca düşük riskli hastaların belirlenip hastane kalış süresi uzamadan güvenle taburcu edilmelerinin sağlanmasındadır. Son 2 dekatta özellikle cTn ölçümleri ve risk sınıflama araçlarının sahaya girişiyle birlikte göğüs ağrılı hastaların değerlendirilmesinde büyük değişim yaşanmıştır.⁽³⁾

Tropoin (Tn); miyokard infarktüsü (Mİ) tanısında sık kullanılan, Mİ teşhisini kolaylaştıran bir protein olmakla birlikte, farklı sebeplere bağlı olabilecek miyokard hasarını da göstermektedir. cTn artışı, tip 1 Mİ in bir yansıması olabileceği gibi, arz-talep dengesinin bozulduğu tip 2 Mİ ile kardiyak ve non- kardiyak birçok nedene bağlı olabilmektedir.

Kardiyak Nedenler

Kardiyak kontüzyon (travma), kardiyak cerrahi, kalp nakli, kardiyoversiyon, kardiyak ablasyon, endomiyokardiyal biyopsi, akut ve kronik kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati, taşiaritmi, bradiaritmi, kalp bloğu, apikal balonlaşma sendromu, post-PCI (yan daloklüzyonu, koroner diseksiyon, geçici iskemi vb), miyokardit veya endokardit/perikardit⁽⁴⁾

Non-kardiyak Nedenler

Pulmoner emboli, ciddi pulmoner hipertansiyon, renal yetmezlik, son dönem böbrek hastalığı, stroke, subaraknoid kanama, infiltratif hastalıklar (amiloidoz gibi), kardiyotoksik ilaçlar, ciddi hastalık durumu, sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), yaygın yanıklar, aşırı egzersiz, rabdomiyoliz⁽⁴⁾

Non-kardiyak durumlarda troponinin tanısal değeri yoktur. Fakat bu hastalarda Tn artışının prognostik önemi ortak bir görüştür. Bu klinik durumlarda, artmış Tn değerlerinin hem hastalık şiddetinde hem de komplikasyonlarda negatif prognostik belirteç olduğu bulunmuştur. Aşırı egzersiz kaynaklı artmış Tn ile herhangi bir sonuç arasında korelasyon gösteren bir çalışma sonucu bulunmadığı için, bu durum bir istisna olarak belirtilmektedir. Bu durumlarda, cTn artışının patofizyolojisi tamamiyle net olmamakla birlikte özellikle pulmoner emboli ve aşırı egzersizde sitozoldeki serbest Tn in geçici kana geçişi göz ardı edilmemelidir. Non-kardiyak nedenlere bağlı klinik durumların Tn seviyelerinde artışa neden olduklarında farklı bir şekilde yönetilmesi gerekip gerekmediği hala belirsizdir.

TROPONİN ARTIŞINA NEDEN OLAN AKS DIŞI BAŞLICA DURUMLAR

1. Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliğinde (KY) artmış cTn, azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp yetmezliğinin şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir. KY'nin iskemik veya non-iskemik şiddetlenmesi, nekroz ve apoptozun neden olduğu progresif miyosit kaybıyla sonuçlanır. Ek olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunun yanı sıra inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu miyokardiyal hasara katkıda bulunabilir. Yok olan miyositlerin yerini fibrotik dokunun alması progresif kardiyak disfonksiyona neden olur. KY hastalarındaki cTn artışı miyokard hasarını yansıtır. Dekompanse KY durumunda, cTn salınımının akut hacim ve basınç yüklenmesinden kaynaklanan aşırı miyokardiyal duvar geriliminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca artmış duvar gerilimi subendokardiyal iskemiye yol açar⁽²⁾

2. Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde yüksek Troponin seviyesi tespit edilmiştir. Tn yüksekliğinin, pulmoner arter basıncındaki ani artışın bir sonucu olarak sağ ventrikülün akut dilatasyonu nedeniyle hasar görmüş sağ ventrikül miyokard hücrelerinden salınmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Diğer olası nedenler arasında azalmış koroner perfüzyon, perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğundan kaynaklanan hipoksemi, sistemik hipoperfüzyon veya bu faktörlerin bir kombinasyonu vardır. Pulmoner embolide pik cTnT değeri, AMİ'deki cTnT değerlerine göre daha düşüktür ve daha kısa süre kanda yüksek kalmaktadır. Marekei

ve arkadaşları, bazal hs cTn değerlerinin komplike olmayan vakalarla karşılaştırıldığında 30 günlük olumsuz sonuçların (ölüm, katekolamin ihtiyacı, endotrakeal entübasyon veya kardiyopulmoner resusitasyon) olduğu vakalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.⁽⁵⁾

3. Akut Perikardit/Miyokardit

Acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran yüksek troponinli hastalarda AMİ ve akut pulmoner emboliden sonra sıklıkla akut perikardit/miyokardit tanısı konmaktadır. Troponinler perikartta bulunmamakla birlikte, epikardiyumun inflamatuvar sürece dahil olmasının sonucu olarak perikardit vakalarının %32-49 unda cTn nin yükseldiği bildirilmiştir.⁽²⁾

4. Sepsis/Septik Şok/ SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)

SIRS nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde yatıp tedavi gören hastaların %36 sında yüksek cTn seviyesi saptanmıştır. Vakaların çoğunda önemli koroner arter hastalığı dışlanmıştır. Bu da Troponin yükselmelerinin altında başka mekanizmaların yattığını gösterir. Hasarlı miyokard hücrelerinden cTn salınımının bir nedeni, miyokardın oksijen arz-talep uyumsuzluğu olabilir. Ateş ve taşikardi gibi durumlar miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Solunum yetmezliği, mikrodolaşım bozukluğu, hipotansiyon ve anemiden kaynaklı sistemik hipoksi nedeniyle miyokardın oksijen sunumu azalır. Ayrıca, tümör nekrozis faktör a, interlökin 6 ve reaktif oksijen ürünlerini kapsayan lokal ve dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler ile bakteriyel endotoksinler, sitotoksik etkilerle doğrudan miyokard hasarına yol açabilir. Spies ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada cTnT değerlerinin 0,2m/l veya daha yüksek olan hastaların, bu değerden düşük olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek mortaliteye sahip olduğunu bulmuşlardır.⁽⁵⁾

5. Stroke

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ortak risk faktörleri, patogenezi ve önleme stratejileri açısından yakından ilişkilidir. Akut iskemik stroke'ta açıkça tanımlanmış bir Tn yükselme mekanizması mevcut değildir. Otonomik fonksiyonu değiştirerek katekolamin salınımını arttıran nörolojik miyokard hasarının, emosyonel veya fiziksel strese kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Otonomik disfonksiyondaki bu değişiklik stabil plaklarla koroner damarlarda vazokonstriksiyona ve/veya kan akışında azalmaya neden olarak tip 2 Mİ ortaya çıkarabilmektedir. Artmış katekolamin salınımının miyositlerin kalsiyum geçirgenliğini arttırarak geri dönüşümlü miyosit disfonksiyonuna neden olduğu öne sürülmüştür. RE-LY çalışması, geçici Tn yükselmeleri olanlarla kıyaslandığında sürekli troponin yüksekliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek inme riski olduğunu göstermiştir.⁽⁵⁾

6. Aşırı Egzersiz

Uzun süreli aşırı egzersiz, cTn düzeylerinde yükselmelere neden olabilir. Tn salınımı sürekli egzersizin 30. dakikasında başlar. cTn'nin artışının, miyokardiyal nekrozdan sonra görüldüğü gibi yapısal olarak bağlı Tn'in sürekli salınımından değil, cTnT ve cTnI'nin sitoplazmatik havuzunun geçici bir salınımı ile gerçekleştiği sanılmaktadır. Çalışmalar, yarış sonrası maraton koşucularının %80-100'ünde serum Tn seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir.

7. Kardiyotoksik İlaçlar

Antrasiklinler, alkile edici ilaçlar, anti-metabolitler veya anti-mikrotübüller dahil olmak üzere çoğu kemoterapötik ajanın kardiyotoksik yan etkileri olabilmektedir. Kemoterapiyi takiben gözlenen istenmeyen kardiyak olaylar; iske mi, endomiyokardiyal fibrozis, kardiyomyopati, perikardit ve aritmilerdir.⁽²⁾

8. Yanıklar

Yanık hastalarında Tn artışının, miyositlerdeki inflamatuvar ve hipoksik etkilere sekonder olduğu düşünülmektedir. Murphy ve arkadaşları, yanık total vücut alanı >%25 olan 23 hastada cTnI'nin 3 saatte kanda saptanabilir olduğunu ve 12 saatte Tn değerinin pik yaptığını bulmuşlardır.⁽⁵⁾ Çalışmalar, toplam vücut yanık oranı yüksek olan hastaların artan Tn düzeylerinin, miyokardiyal hasar için daha yüksek risk teşkil ettiğini göstermiştir.

9. Rabdomiyoliz

Rabdomiyoliz; travma, farmasötik ajanlar (benzodiazepinler, nöroleptikler gibi) veya alkolün neden olduğu bir iskelet kası hasarı durumudur. Rabdomiyoliz kas hücrelerinin yıkımı sonucu intraselüler materyallerin sistemik dolaşıma katılması sonucu oluşan sendromdur. Rabdomiyoliz sırasında Tn yükselmeleri vakaların %11-30 unda görülür.⁽⁵⁾

10. Yüksek Frekanslı Ablasyon/ Kardiyoversiyon ve Defibrilasyon

Radyofrekans kateter ablasyonunu takiben, hastaların %90'ından fazlasında cTn yükselmesi bildirilmiştir⁽²⁾ ve bu durum doğrudan travmatik miyokard hasarı ile ilişkilidir. Ancak bu yükselmelerin prognostik bir önemi yoktur.

11. Kardiyak İnfiltratif Hastalıklar

Sistemik amiloidozda, kardiyak tutulumla prognoz arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur. Sistemik amiloidozda hücre dışı amiloid birikiminin, miyositlerin sıkışmasına ve ardından cTn salımına neden olduğu düşünülmektedir.⁽²⁾

12. Kardiyak Kontüzyon

Şiddetli künt göğüs travması durumunda vakaların %3-56'sında kardiyak kontüzyon meydana gelir.⁽²⁾ Kardiyak kontüzyon, ölümcül aritmilere ve kalp yetmezliğine neden olabileceğinden tanı büyük önem taşımaktadır. Kardiyak troponinlerin, kardiyak kontüzyonu olan hastaların %15-45' inde yükseldiği bildirilmiştir.

13. Kalp Nakli Sonrası

cTn'nin neredeyse tüm kalp nakli alıcılarında başarılı nakilden sonra üç aya kadar allogreft reaksiyonundan dolayı yükselebileceği bilinmektedir. Fakat bu süreyi aşan süreçte gelişecek yeni Tn artışları rejeksiyon için bir uyarı teşkil etmektedir. cTnT değerlerinin, greft reddinin şiddeti ile paralel olarak arttığı bulunmuştur.

14. Renal Yetmezlik/ Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH)

• AKS şüphesi olan semptomatik hastalarda troponin: AKS şüphesi olan semptomatik hastalarda, cTn'nin yükselmesi, böbrek yetmezliğinin derecesine bakılmaksızın olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Ancak, ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda, cTn konsantrasyonları daha yüksek pik değerler oluşturabilir ve troponin daha uzun süre kanda saptanabilir durumda kalır. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastaların akut kardiyak olaydan önce zaten yüksek troponin değerlerine sahip olduğu göz önüne alındığında, akut iskemiye işaret eden belirgin bir artışı saptamak için tekrarlanan erken ölçümlere ihtiyaç vardır.

• AKS şüphesi olmayan asemptomatik hastalarda troponin: Son dönem böbrek hastalığı olan asemptomatik hastalarda yüksek troponin değerlerinin yorumlanması çok daha zordur. Hem cTnT hem de cTnI, SDBH'li asemptomatik hastalarda, şüpheli miyokardiyal iskemi olmadığında bile sıklıkla yükselir.

cTn'ler hemodiyaliz hastalarında da sıklıkla yükselir. Marie Christine Iliou ve arkadaşlarının tamamladığı bir çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarının göz ardı edilemeyecek bir yüzdesinde bazal durumda yüksek cTn konsantrasyonlarının gözlemlendiği gösterilmiştir.⁽⁵⁾ SDBH'li hastalarda kanda cTn görünme nedenleri arasında; cTn'nin üremik miyopatik iskelet kasında yeniden eksprese edilebileceği, azalmış cTn renal klirensinin yüksek cTn değerlerine katkıda bulunabileceği, ciddi KY ile subendokardiyal iskemiye yol açan sol ventrikül hipertrofisi veya miyokardın oksijen arz-talep uyumsuzluğu ile renal anemi gibi cTn salınımı ile ilişkili olduğu bilinen komorbid durumların varlığı, mikrofragmanların kandan yeterince temizlenememesi ve immünoanalizlerle saptanabilir olması bulunmaktadır.

YANLIŞ POZİTİF TROPONİN NEDENLERİ

Klinik uygulamada semptomatik veya asemptomatik bir hastada koroner anjiyografi ile önemli koroner arter hastalığı ekarte edildiğinde, cTn deki bir yükselme sıklıkla yanlış pozitif olarak yorumlanır. Ölçüm cihazından kaynaklı nedenler arasında; mikropartiküller, heterofilik antikolar, romatoid faktör, fibrin pıhtıları sayılabilir. Analizle ilişkili yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için, üçüncü nesil TnT testlerinin tercih edilmesi faydalı olabilmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda birinci ve ikinci nesil Tn testlerinde iskelet kası TnT'nin, test tüpüne non-spesifik bağlanması nedeniyle ciddi iskelet kası hasarlanması olan hastalarda sıklıkla pozitif sonuçlar verebilmesine rağmen, üçüncü nesil testlerde bu duruma rastlanmamıştır.⁽²⁾

Kuan Ken Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu kohort çalışmasında, AKS şüphesi olmadan acil servise başvuran yüksek kardiyak Tn'li 918 hastanın verileri değerlendirildi. Merkezlerinde yapılan AKS şüphesi olmayan ve kan örneği alınan 8 hastadan 1'inde kardiyak Tn konsantrasyonu yüksek tespit edildi. 80 yaşından büyük olan veya 3'ten fazla komorbid durumu olan tüm hastaların yaklaşık yarısında kardiyak Tn konsantrasyonu yüksek tespit edildi. Yaş, serum kreatinin, hemodinamik bozukluk ve hipoksi troponin yüksekliğini etkileyen faktörler olarak belirlendi. Son olarak hastalar Tn seviyelerine göre 4 gruba ayrılıp değerlendirildiğinde cTn yüksek olan hastaların çoğu hastaneye yatırıldı ve Tn seviyeleri daha yüksek olan hastaların 30 gün ve 1 yıl sonundaki mortalite oranı Tn seviyeleri daha düşük olan gruba göre anlamlı derece yüksek tespit edildi.⁽⁶⁾

SONUÇ

AKS'den klinik olarak şüphelenilmeden rutin olarak çalışılan kan parametrelerinde, acil servise başvuran hastalarda artmış yüksek duyarlıklı cTn konsantrasyonunun saptanması yaygındır.⁽⁶⁾ Bu artmış cTn konsantrasyonlarının büyük çoğunluğu miyokard infarktüsünden çok miyokard hasarını yansıtır. cTn klinik bir şüpheyi veya tanıyı doğrular ve destekler. Troponinin yararlılığı büyük ölçüde klinik görüşün kalitesine ve klinik olasılık düzeyine bağlıdır. Klinisyen, doğru tanı koymak için cTn sonuçlarını klinik öykü, fizik muayene, EKG bulguları ve gerekli gördüğü kardiyak görüntülemeler eşliğinde yorumlamalıdır. Her troponin yüksekliğinin AMİ nedeni olmayıp, AKS dışında kardiyak ve non-kardiyak birçok durumun troponin artışına neden olabileceği hatırlanmalıdır. Bu aşamada önemli olan aslında çok değerli olan bu testin, öncelikle acilde klinik ön değerlendirme sonrası hekim tarafından uygun görülen hastalardan istenmesidir. Böylelikle test sonuçlarının güvenilirliği artacak ve içinden çıkılması zor karmaşalar önlenerek hastaların doğru tanı ile hızla doğru tedaviye ulaşması sağlanabilecektir. Yüksek riske sahip olup, klinik olarak kardiyak hastalık düşünülen hastalar kardiyoloji hekimleriyle beraber değerlendirilmelidir. Gerekirse seri kardiyak Tn ölçümleri yapılabilir. Ölçümlerdeki artış ve azalış paterni Mİ gibi akut kardiyak hadiseyi daha çok desteklemektedir. AKS tanısı ve kuvvetli şüphesi olan hastalar ile diğer kardiyak nedenlerin sebep olduğu troponin değeri yüksek hastalar bir kardiyoloji hekimi gözetiminde olmalı ve yönetilmelidir. Diğer yandan non-kardiyak birçok sebebin de yaş, komorbidite, başvuru esnasındaki iyi olmayan fizyoloji ve kötü sonlanımla ilişkili olarak Tn artışına sebep olabileceği göz önünde bulundurularak, hastaların ilgili bölümlerce yakın takibe alınıp uygun tedaviye ulaşması sağlanmalıdır.⁽⁶⁾ Fakat unutulmamalıdır ki Tn bu tür hastalarda tanıdan ziyade prognozu göstermektedir. Kullanımı bu nedenle doğru endikasyonla yerinde olmalı ve ek olarak farklı bir hastalık süreci altında dahi olsa, yeni gelişebilecek bir kardiyak durum açısından hasta klinik açıdan yakın takip edilmeli ve yine bu süreçte yüksek riskli olan hastalar için kardiyoloji hekimleriyle iş birliği yapılmalıdır.

Referanslar

1. Al-Maskari M, Al-Makhdami M, Al-Lawati. Troponin Testing in the Emergency Department. SQU Medical Journal. November 2017, Volume 17, Issue 4. doi: 10.18295/squmj.2017.17.04.004
2. Korff S, Katus H, Giannitsis E. Differential Diagnosis of Elevated Troponins. Heart, 2006 Jul; 92(7): 987-993. doi: 10.1136/hrt.2005.071282
3. Backus B, Body R, Weinstock M. Troponin Testing in the Emergency Department—When 2 Become 1. JAMA Network Open, 2021;4(2):e210329. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0329
4. Mahajan S, Jarolim P. How to Interpret Elevated Cardiac Troponin Levels. Circulation. 2011;124:2350-2354. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023697
5. Akwe J, Halford B, Kim E. A Review of Cardiac and Non-Cardiac Causes of Troponin Elevation and Clinical Relevance Part II: Non Cardiac Causes. Journal of Cardiology & Current Research, 11(1): 00364. Doi: 10.15406/jccr.2018.11.00364
6. Lee K, Noaman A, Vaswani A. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. The American Journal of Medicine, 2019 Jan; 132(1): 110.e8-110.e21. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.002

Özetleyen - Derleyen

Dr. İrem Türkmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji AD, İstanbul

Dr. Rıdvan Çam

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji AD, İstanbul

Özet

INOCA koroner mikrovasküler disfonksiyon ve epikardiyal koroner vazospazm kaynaklı iskemik kalp hastalıkları semptomlarının görüldüğü en sık sendromdur. İskemiye rağmen koroner obstrüksiyonun görülmemesi bu sendromun tanısı ve yönetimi anlamında klinisyenleri en zorlayıcı kısmıdır. Bu yazımızda INOCA'nın klinik, altta yatan patolojisi, tanısı ve tedavi seçenekleri açıklamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: INOCA, koroner mikrovasküler disfonksiyon, epikardiyal vazospazm

Abstract

Ischaemia with no obstructive coronary arteries (INOCA) is a common syndrome of symptoms like ischaemic heart disease caused by coronary microvascular dysfunction and/or epicardial coronary vasospasm. The absence of coronary obstruction despite ischemia is the most challenging part for clinicians in terms of diagnosis and management of this syndrome. In this review we aim to explain clinical presentation, underlying pathophysiology, and the diagnostic and treatment options in patients with suspected INOCA.

Keywords: INOCA, coronary microvascular dysfunction, epicardial vasospasm

Giriş

Anjina pectoris, global anlamda iskemik kalp hastalıklarında hastalarımızda görülen en önemli semptomdur. Anjina yakınmaları ve bunun yanı sıra miyokardial iskemisi gösterilmiş olan birçok hasta grubuna koroner anjiyografi planlanmış, bir grup hastada koroner arter darlığı gösterilememiştir. Çalışmalarla net ve yeterli bilgiler elde edilememiş gözükse de bu durumun mikrovasküler disfonksiyon, epikardiyal vazospazm kaynaklı olduğu düşünülmektedir. INOCA olarak adlandırılan bu sendrom kronik arter darlığı görülmeyen hastalarda iskemiye vurgulamak için kullanılır. Bu yazımızda INOCA'yı tanımlayarak, değerlendirme süreci, ayırıcı tanılar ve tedavisine yönelik güncel yaklaşımları paylaşacağız.

Epidemiyoloji

Anjina ile başvuran popülasyonun %10'luk bir bölümünde koroner arter hastalığı tespit edilmiştir.¹ Kadın dominansının daha çok görüldüğü bu yalancı pozitiflik durumunda çok merkezli çalışmalarda da nonstres test pozitif olmasına rağmen yapılan koroner anjiyografide koroner arter obstrüksiyonu saptanmamıştır.¹ Koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD) kaynaklı miyokardial iskemide INOCA'nın subtipi olarak kabul edilen mikrovasküler anjinanın kliniğini oluşturur.¹ İnflamasyon, vasküler spazm, miyokardial köprü, otoimmün hastalıklar, primer metabolik anormallikler mikrovasküler disfonksiyonu oluşturan nedenlerdendir. 1WISE çalışmasında sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi inflamasyonu tetikleyen hastalıkların KMD'yi etkilediği belirtilmiştir.¹ iPower ve WISE çalışmaları yaş, diyabet, hipertansiyon ve displipidemiye KMD ile ilişkilendirmiştir.¹ Epikardiyal vazospastik anjina miyokardial iskeminin klinik tiplerinden biridir. Vazospazm epikardiyal koroner arterlerde geçici ve aşırı lümen daralmasına yol açarak iskemiye neden olur.

Klinik

INOCA, obstrüktif koroner arter hastalıklarında gördüğümüz anjina, efor dispnesi veya mide bulantısı, aşırı yorgunluk, halsizlik, kusma ve/veya uyku bozuklukları gibi diğer semptomlarla da ortaya çıkabilir.

Tanı

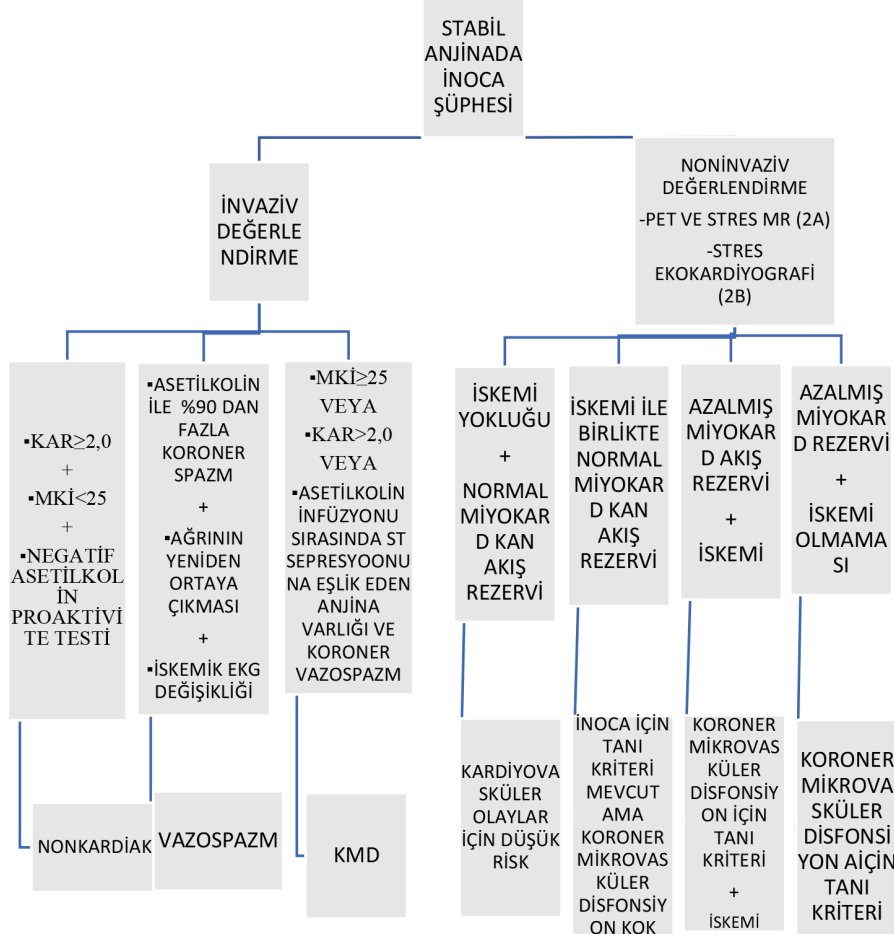
INOCA tanısında kullanılan invaziv ve non-invaziv testler bulunmaktadır. 2021 ACC/AHA Göğüs Ağrısı Kılavuzu, stabil göğüs ağrısı olan ve INOCA şüphesi olan hastaların tanısı ve risk sınıflandırması amacı ile invaziv ve invaziv olmayan testlerin kullanılmasını önermektedir.² ACC/AHA kılavuzu, yerel mevcudiyet ve uzmanlığa dayalı bir test seçilmesini tavsiye ederken, ESC CCS 2019 kılavuzları, anjina semptomu olan hastalar için birinci basamak test olarak invazif olmayan yöntemleri önermektedir. 1 Bununla birlikte, INOCA için kapsamlı tanısal değerlendirme, ideal olarak, fonksiyonel koroner anjiyografi ve koroner reaktivite testi ile invaziv anjiyografiyi içerir.

Noninvaziv Teknikler

Radyasyon miktarının ve maliyetin daha düşük olması, ulaşılabilirliğin daha yaygın olması nedeniyle non-invaziv testler öncelikle tercih edilir. Ekokardiyografi ve kardiyak PET, Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon (KMD) yi değerlendirmek amacıyla kullanılan uygun ve mevcut görüntüleme yöntemleridir. Ekokardiyografi ve transtorasik renkli doppler, koroner akım rezervini (KAR) kullanarak KMD'yi değerlendirir.³ KAR maksimal hiperemi esnasındaki koroner akım hızının istirahatteki orandır. KMD KAR < 2,5 olarak tanımlanır.³⁻⁴ Renkli doppler, orta ve distal LAD dahil olmak üzere koroner segmentleri belirlemek için akış hızlarını saptar⁴.

Kardiyak PET ise miyokardiyal kan akımı ve miyokardiyal akış rezervini (MAR) kullanarak KMD yi değerlendirir. MAR, farmakolojik kaynaklı hiperemi sırasında ve istirahatte miyokardiyal kan akımının oranıdır; MAR > 2,3 olması istenen bir durum iken MAR < 1,5 olması KMD ve gelecekteki kardiyak olay riskini gösterir.³⁻⁵ Kullanımı çoğunlukla güvenilirdir. Ancak hizmete erişim ve maliyetler kullanımını sınırlandırır.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) azalmış miyokardiyal kan akımını (MKA) etkili bir şekilde gösterebilen bir diğer yöntemdir. 3Kardiyak MRG ile miyokardiyal perfüzyon rezervi (MPR) kullanılarak miyokardiyal kan akışı ölçülebilir. MPR nin 1,5 'ten küçük ya da eşit olması KMD ile ilişkilidir,⁶



Şekil 1. INOCA için Klinik Karar Yolu; KAR, koroner akım rezervi; KMD, koroner mikrovasküler disfonksiyon; MKİ, mikro dolaşım kısıtlama indeksi; INOCA, tıkalı olmayan koroner damarlar ile birlikte kardiyak iskemi

İnvaziv Teknikler

İNOCA tanısı için invaziv testler önemli stenozları değerlendirmek amacı ile koroner anjiyografi ile başlar. Fraksiyonel akış rezervi (FFR) ve KAR değerleri bu yol ile elde edilir. Maksimal akış sırasında kaydedilen aort basıncının distal koroner basıncına oranlanması ile elde edilen FFR değeri ile epikardiyal stenozun şiddeti tahmin edilir. Anormal bir FFR, $\leq 0,80$ olarak tanımlanır. 7 KAR koroner kan akışını artırma yeteneğini yansıtır. KAR için anormal değer ise $KAR < 2,0$ olmasıdır.⁷ Mikrodolaşım kısıtlama indeksi (MKİ) bu amaç ile kullanılan bir başka parametredir. MKİ distal koroner damarın maksimal hiperemideki basıncı ile hiperemi ortalama geçiş süresinin çarpımı ile elde edilir. termodilüsyon veya doppler kullanılarak değerlendirilebilir ve maksimal hiperemide distal koroner basıncın ve hiperemi ortalama geçiş süresinin bir ürünüdür.⁷⁻⁸ İMR'nin 25'e eşit veya daha büyük olması CMD'yi düşündürür.³⁻⁹ Obstrüktif KAH varlığında mikrovasküler hastalığa sahip olmanın mümkün olduğunu bilmek önemlidir.¹⁰

Kardiyak fonksiyon testleri (KFT) vazospazmları değerlendirmek için kullanılır. Asetilkolin adenosin veya sodyum nitroprussid kullanılır. Göğüs ağrısı ve ekg de iskemik değişiklikler tetiklenmeye çalışılır. Asetilkolin provakasyon testi ile koroner arter çapında $> \%90$ daralma meydana gelmemesi ile Mikrovasküler spazm tanısı konulur.¹¹ İNOCA alt tiplerinin sınıflandırılması için Uluslar arası Koroner Vazomotor Bozukluklar Çalışma Grubu tarafından bir algoritma geliştirilmiştir. Bu algoritmaya göre 1) FFR anjiyografi ile obstrüktif lezyonlar dışlanmalı. 2) KAR MKİ ve hiperemik mikrovasküler direnç ile mikrovasküler direnç değerlendirilmeli. 3) Vazospazmlar Koroner Akış Testi ile doğrulanmalı. Bu algoritma ile hastalar artan MI ve kardiyak ölüm oranı ile ilişkili olan CMD, epikardiyal vazospazm veya karışık (hem CMD hem de epikardiyal vazospazm) dahil olmak üzere İNOCA alt tiplerine göre sınıflandırılır.¹² Koroner Mikrovasküler Anjina (CorMicA) çalışması, Koroner Akım Testi kullanan invaziv tanı testinin, tedaviye rehberlik etmede tek başına koroner anjiyografiden üstün olduğunu ve İNOCA hastalarında anjina yükünü iyileştirdiğini gösterdi.¹³

Yönetim ve Tedavi

İNOCA artmış major kardiyak olay riski ile ilişkilidir ve yaşam kalitesini de önemli ölçüde düşürür. Buna rağmen elde edilen verilere İNOCA hastalarının ancak yarısının anti iskemik tedavi ile uygun bir şekilde tedavi edildiklerini gösteriyor.¹⁴ Tedavi için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Ayrıca alt tiplerin meydana geliş mekanizmasındaki farklılıklar sebebi ile tedavi de farklı stratejileri gerektirir.

Kardiyak rehabilitasyon gibi farmakolojik olmayan tedaviler, hastaların fonksiyonel kapasitesinde iyileşme de dahil olmak üzere çeşitli faydalar sağlar. Çalışmalar 3 yıllık ev tabanlı egzersiz eğitimi programı ile hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve kardiyak olay gelişim riskinin azaldığını göstermiştir.¹⁵

Hipertansiyon ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri, KMD ve vazospazm ile ilişkilidir. Hipertansiyon miyokardiyal perfüzyonu bozar ve anjinal semptomları tetikler. Dislipidemi ise koroner endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir.¹⁶ Yine diyabetik hastalarda hem maksimal koroner vazodilatasyonda hem de koroner akım regülasyonunda bozulma olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.¹⁷ bu sebepler ile klinisyen İNOCA geliştirme ve ilerletme riskini azaltmak için geleneksel risk faktörlerini izlemeli ve tedavi etmelidir.

Medikal tedavi

Statinler

Statinler muhtemelen anti-enflamatuar ve oksidatif stresi azaltma gibi etkileri sayesinde egzersiz ile indüklenen anjiyayı azaltır.¹⁸ Ayrıca KAR ve mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkileri vardır.¹⁹

ACEİ/ARB

Yapılan çalışmalar anjiyotensin konvertan enzim inhibitörü kullanan hastalarda plaseboya göre özellikle koroner akış rezervinde ve anjina sıklığında anlamlı azalma sağlandığını göstermektedir.²⁰

Anti-iskemik ajanlar

Bu grupta betablokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar bulunur. Bu ilaçların anjina semptomu üzerine değişik etkileri vardır.

INOCA hastalarında beta blokerler için kanıtlar karışıktır; bununla birlikte, vazodilatör etkileri olan seçici bir beta bloker olan nebivolol, INOCA hastalarında antianjinal etkiler ve artan egzersiz toleransı göstermiştir.²¹

Kalsiyum kanal blokerlerinin epikardiyal vazospazm üzerine olumlu etkileri vardır.²¹ Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Müdahaleler Birliği uzman INOCA konsensusu, asetilkolin testinden sonra mikrovasküler spazmı olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kalsiyum kanal blokerlerini önermektedir.²

Diğer Farmakolojik Ajanlar

Ranolazin

Ranolazin ventriküler gevşemeye sebep olan bir geç sodyum kanalı inhibitörüdür ve teorik olarak KMD 'si olanlar için anjinayı azaltması beklenir ancak geniş bir randomize çalışma semptomlarda hiçbir fark bulmadı.²²

İvabradin

İvabradin kontraktileti etkilemeden kalp hızını azaltan sinoatriyal akımın seçici bir inhibitörüdür. Yapılan bir çalışma, kardiyak akım rezervini iyileştirmeden anjina ve egzersiz stres testi süresinde iyileşme sağladığını gösterdi.²³ Ayrıca 2019 ESC Kronik Koroner Sendromlar Tanı Tedavi klavuzunda betabloker, kalsiyum kanal blokeri ve nitratları tolere edemeyen veya semptomları bu tedaviye rağmen devam eden hastalara sınıf 2a önerisi ile ivabradin ile birlikte ranolazin, nikorandil ve trimetazidin önerilmektedir.

Fosfodiesteraz inhibitörleri

bu grupta bulunan ilaçlar vazodilatasyona sebep olarak etki ederler. Yapılan küçük çaplı çalışmalarda koroner akış rezervi üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olsa da bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Metformin

İnsülin direnci endotel fonksiyonlarını bozar. Metformin antihiperglisemik bir ajandır. Yapılan bir çalışmada INOCA'lı diyabetik olmayan kadınlarda göğüs ağrısı insidansını iyileştirdiği gösterilmiştir.²⁴

Sonuç

INOCA, heterojenliği ve kanıta dayalı farmakolojik tedavilerin olmaması nedeniyle teşhis edilmesi ve yönetilmesi zor bir varlık olmaya devam etmektedir. Göğüs ağrısı ile başvuran, obstrüktif KAH kanıtı olmayan hastaların invaziv olmayan veya invaziv yöntemlerle INOCA için daha fazla araştırılması gerekir. INOCA'nın yönetimi tanımlanmamıştır ancak bu konuda devam eden çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar INOCA ile yaşayan hastalar için kanıta dayalı tedavi seçeneklerini daha doğru sağlamayı amaçlamaktadırlar. Kardiyak olay gelişme riskinin artmış olması ve sağlık sistemi üzerine olan etkileri sebebi ile INOCA klinisyenler tarafından bir tanı olarak daima akılda tutulmalıdır.

Referanslar

- 1V. Kunadian, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group EuroIntervention, 16 (13) (2021), pp. 1049-1069
2. M. Gulati, et al. AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines Circulation, 144 (22) (2021), pp. e368-e454
3. B. Fu, et al. Pathophysiologic basis and diagnostic approaches for Ischemia with non-obstructive coronary arteries: a literature review Front Cardiovasc Med, 9 (2022), Article 731059
4. L.M. Gan, et al. Incremental value of transthoracic doppler echocardiography-assessed coronary flow reserve in patients with suspected Myocardial Ischemia undergoing myocardial perfusion scintigraphy J Am Heart Assoc, 6 (4) (2017), p. 5
5. V.R. Taqueti, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease Circulation, 135 (6) (2017), pp. 566-577
6. N. Al-Saadi, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance Circulation, 101 (12) (2000), pp. 1379-1383

7. T.J. Ford, C. Berry How to diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: lessons from the British heart foundation CorMicA trial
8. W.F. Fearon, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*, 107 (25) (2003), pp. 3129
9. B. De Bruyne, K.G. Oldroyd, N.H.J. Pijls Microvascular (Dys)function and clinical outcome in stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 67 (10) (2016), pp. 1170-1172
10. H. Shimokawa, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J*, 42 (44) (2021), pp. 4592
11. R.E. Konst, et al. Ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Neth Heart J*, 28 (Suppl 1) (2020), pp. 66-72
12. A. Suda, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 74 (19) (2019), pp. 2350-2360
13. T.J. Ford, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in Angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol*, 72 (23 Pt A) (2018), pp. 2841-2855
14. F. Radico, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis
15. C.J. He, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on clinical outcomes in patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Int J Cardiol*, 315 (2020), pp. 9-14
16. D. Baller, et al. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 99 (22) (1999), pp. 2871-2875
17. P.J. Nahser, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 91 (3) (1995), pp. 635-640
18. M. Kayikcioglu, et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1
Eur Heart J, 24 (22) (2003), pp. 1999-2005
19. S. Eroglu, et al. Association of serum adiponectin levels and coronary flow reserve in women with normal coronary angiography. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16 (3) (2009), pp. 290-296
20. D.F. Pauly, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*, 162 (4) (2011), pp. 678-684
21. C.N. Bairey Merz, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction
Cardiovasc Res, 116 (4) (2020), pp. 856-870
22. C.N. Bairey Merz, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*, 37 (19) (2016), pp. 1504-
23. A. Villano, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol*, 112 (1) (2013), pp. 8-
24. S. Jadhav ve ark. Anjina ve normal koroner arterleri olan kadınlarda metforminin mikrovasküler fonksiyon ve egzersiz toleransı üzerindeki etkileri: randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma. *J Am Coll Cardiol*, 48 (5) (2006), s. 956 - 963

Minoca'da Güncel Durum

Özetleyen - Derleyen

Dr.Elmas Kaplan

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji AD, Ankara

Dr. Murat Gökalp

Siyami Ersek Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji AD, İstanbul

ÖZET

Non obstrüktif arterlerde miyokard infarktüsü (MINOCA), anjiyografide normal veya normale yakın (<%50 darlık) koroner arterde miyokard infarktüsünün kanıtlanması ile karakterize bir klinik antitedir. Aterosklerotik (koroner plak bozulması) ve aterosklerotik olmayan (spontan koroner arter disseksiyonu, koroner arter spazmı gibi) nedenlere bağlı olarak karşımıza çıkabilen MINOCA'da, ancak altta yatan nedenlerin belirlenmesi ile hedef tedaviye ulaşılabilir. Konvansiyonel anjiyografinin yanı sıra IVUS ve OCT gibi intrakoronar görüntüleme modaliteleri ve Kardiyak MR patofizyolojik nedenleri aydınlatarak ayırıcı tanıda önemli bilgiler vermektedir. Bu derleme ile MINOCA epidemiyolojisi, klinik özellikleri, ayırıcı tanılar, prognoz ve tedavi seçenekleriyle ilgili literatürdeki güncel verileri özetledik.

Anahtar kelimeler: MINOCA, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is a clinical entity characterized by evidence of myocardial infarction in a normal or near-normal (<50% stenosis) coronary artery on angiography. In MINOCA, which can occur due to atherosclerotic (coronary plaque disruption) and non-atherosclerotic (e.g. spontaneous coronary artery dissection, coronary artery spasm) causes, target treatment can only be achieved by determining the underlying causes. In addition to conventional angiography, intracoronary imaging modalities such as IVUS and OCT and CMR provide important information in differential diagnosis by illuminating the pathophysiological causes. In this review, we summarize the current data in the literature on MINOCA epidemiology, clinical features, differential diagnosis, treatment options and prognosis.

Keywords: MINOCA; myocardial infarction; coronary artery disease

Giriş

Akut miyokard infarktüsü ama normal koroner anjiyografi? Bu hastalarda miyokardiyal hasarın mekanizması nedir? Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarla aynı klinik yaklaşım ile mi yönetilmelidirler?

Non obstrüktif koroner arterlerde miyokard infarktüsü (MINOCA) terimini içeren ilk makale 2013 yılında yayınlandı. Yüksek duyarlılığı olan troponin kitlerinin kullanılması ve koroner anjiyografinin yaygınlaşması ile beraber MINOCA'ya olan ilgi artmış ve bu alanda bilimsel çalışmalar ve yayınlar hız kazanmıştır. MINOCA hakkında edindiğimiz bilgiler artmasına rağmen epidemiyoloji, patofizyolojisi ve yönetimi ile ilgili literatürde hala büyük boşluklar, fikir ayrılıkları mevcuttur. Bu yazımızda MINOCA'yı tanımlayarak, değerlendirme süreci, ayırıcı tanılar ve tedavisine yönelik güncel yaklaşımları paylaşacağız.

Epidemiyoloji

Klinik araştırmalar, incelenen popülasyona bağlı olarak %5-%15 (1) arasında, akut miyokard infarktüsü vakalarının %5 ile %6 sı (2,3) arasında MINOCA prevalansı belirlemiştir. MINOCA hastalarının demografik ve klinik özellikleri obstrüktif KAHlı hastalardan farklıdır. Yapılan sistematik bir derlemede MINOCA hastalarının medyan yaş grubu 58'dir (1,3). Kadınlar obstrüktif KAH popülasyonunun %25 ini oluştururken, MINOCA popülasyonunun %50 sini oluşturmaktadır (4). Akut miyokard infarktüsü ile başvuran kadınların, erkeklere göre MINOCA olma olasılığı iki kattan fazladır (4,5). Ülkemizde yapılan çok merkezli ulusal MINOCA-TR çalışması ile Türk popülasyonundaki

MINOCA prevalans ve demografik özellikleri araştırıldı (6). Çalışmada MINOCA prevalansı %6.7 izlendi, kadın cinsiyet hakimiyeti ve daha erken yaşta görülmesi uluslararası literatür ile benzer özellikler göstermiştir. MINOCA-TR çalışması ve literatürdeki diğer veriler incelendiğinde geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörleri MINOCA'da farklılık göstermektedir. MINOCA hastalarının obstrüktif koroner arter hastalarına göre dislipidemi, diabetes mellitus ve aile öyküsü prevalansları daha azdır^(1,2,4,6). Hipertansiyon prevalansları arasında anlamlı fark görülmemiştir⁽³⁾. MINOCA hastalarında anksiyete ve depresyon tıkaçıcı koroner arter hastalığına göre daha siktir ve kötü prognoz ile ilişkilidir⁽⁷⁾.

Tanımlamalar

Miyokard infarktüsü patolojik olarak uzamış iskemiye bağlı miyokard hücre ölümü olarak tanımlanır. MINOCA tanısı için miyokard infarktüsü tanımı, MI için olağan kriterlerin karşılanması ve koroner anjiyografide >%50 stenozun gösterilmemesi gerekir⁽⁸⁾. Tıkaçıcı olmayan koroner arter tanımlaması için %50 sınır seçilmesi stres altında yapılan iskemi ve akım çalışmasına dayanmaktadır⁽⁹⁾. MINOCA ayrıca ateroskleroz olmayan (%0-%29) ve minör ateroskleroz (%30-%49) olarak da tanımlanabilir⁽¹⁰⁾.

Güncel ESC ve AHA kılavuzlarına göre MINOCA tanısı, aşağıdaki kriterleri karşılayan akut miyokard infarktüsü hastalarda konur^(11,12):

1. Akut miyokard infarktüsü
 - (a) En az bir değer >99.persantil üst referans limiti troponin artışı ya da düşüşü
 - (b) En az bir akut iskemi kanıtı:
 - (i) Semptom (örn: göğüs ağrısı)
 - (ii) Yeni gelişen iskemik ekg değişikliği ya da patolojik q dalgası
 - (iii) İskemi ile uyumlu yeni görüntüleme bulgusu (örn: bölgesel duvar hareket kusuru)
 - (iv) Anjiyografi ve otopside koroner trombüs
2. Anjiyografide tıkaçıcı olmayan koroner lezyon
 - (a) Koroner epikardiyal damarlarda > 50% koroner darlık yokluğu
 - (b) Tıkaçıcı koroner arter lezyonuna dönüşmeyen <%50 altı darlık
3. Spesifik alternatif tanı olmaması
 - (a) Miyokardit, pulmoner emboli, Takatsubo kardiyomyopatisi ve sepsis tanısı, MINOCA tanısını dışlar.

MINOCA tanısında koroner anjiyografi köşetaşı olmasına rağmen her zaman net olarak karar verilemeyebilir. Tanısal veya anjiyografik belirsizlik olduğunda intravasküler ultrason (IVUS) ya da optik koherens tomografi (OCT) yoluyla intrakoroner görüntüleme %50 den az darlık, asimetri, dar boyun, düzensiz kenarlar ve radyolusen flep gibi ipuçlarıyla patofizyolojik nedenleri aydınlatarak tanıya bir adım daha yaklaştırır⁽¹³⁾.

Teorik olarak MINOCA'nın obstrüktif koroner arter hastalığı, Miyokardit ve Takatsubo sendromundan ayrımı nettir. Fakat günlük pratikte gerek hastanın kliniği gerek EKG, EKO bulgularının benzerliği, konvansiyonel anjiyografide lezyonun net olarak ölçülememesi ve çoğu zaman IVUS/ OCT imkânı bulunamaması sebebiyle ayırıcı tanı yapmak görüldüğü kadar kolay olmayabilir. Bu nedenle ESC, MINOCA tanısında diğer nedenleri dışlamak için Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMR) önerilmektedir⁽¹⁴⁾. KMR tanısal kesinliği 7-14.günler arasında artar. Erken ya da gecikmiş görüntüleme miyokardiyal ödemin belirgin olmaması ya da Takatsubo, Miyokardit gibi patolojilerin bulguları rezole olabileceğinden dolayı hatalı sonuçlar doğurabilir⁽¹⁵⁾.

Etiyolojik Ayırıcı Tanı

Aterosklerotik plak bozulması: Plak erozyonu, rüptürü, ülserasyon, plak içi kanama ve kalsifik nodülleri kapsayan plak bozulması MINOCA'nın sık görülen nedenlerinden biridir. Prevalansı yapılan çalışmalarda %38-40 arasında bildirilmiştir (16) Tanıda; yüksek çözünürlüklü intrakoroner görüntüleme Optik Koherans Tomografi (OCT) veya daha az ölçüde Intravasküler Ultrason (IVUS) kullanılması önerilir. Konvansiyonel anjiyografi ve Koroner BT anjiyografi plak yükü hakkında bilgi verse de plak bozulmasını göstermede yetersiz kalmaktadır.

Plak erozyonu, endotel erozyonuna sekonder plak yüzeyine bitişik trombüs olarak tanımlanır. Plak rüptürü ise inflamasyona neden olan, koroner lümen ile plak kavitesini ayıran fibröz başlıkta devamsızlık ile ilişkilidir. Plak bozulması trombüs formasyonu oluşturarak distal embolizasyon, koroner vazospazm, geçici tam oklüzyon gibi mekanizmalarla miyonekroza sebep olabilir. KMR görüntüleme, MINOCA ve plak bozulması olan hastalarda büyük bir damardaki geçici tıkanıklığı düşündüren geniş bir miyokardiyal alandaki ödeme eşlik edebilen küçük nekroz alanlarını gösterebilir. Konvansiyonel anjiyografi, muhtemelen endojen fibrinolitik sistem, normale dönen vazospazm nedeniyle obstrüktif lezyonları kanıtlanamaz fakat bu bölgeler plak üzerinde hazzy görünüm ve küçük dolum defektleri ile karşımıza çıkabilir.

Altta yatan tromboz ve/veya tromboembolizm nedeniyle şüpheli veya kanıtlanmış plak bozulması ve MINOCA tanısı alan hastalarda 1 yıl ikili antiplatelet tedavi, sonrasında ömür boyu tekli antiplatelet tedavi ve statin tedavisi önerilir. (11)

Koroner arter spazmı: Epikardiyal koroner arterin yoğun vazokonstriksiyonuna bağlı olarak miyokardiyal dolaşımın bozulmasıdır. Vasküler düz kas hiperreaktivitesine yolaçan endojen (vazospastik angina gibi) ve eksojen (ilaçlar, tonsinler) nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Koroner vasküler tonusun fizyolojik regülasyonunda endotel dokusu anahtar role sahiptir; özellikle NO gibi vazodilatör substratların salınması. Endotel hasarı vazodilatörlerin salınımı bozarak dengeyi vazokonstriksiyon lehine çevirmektedir.

Kısa etkili nitratlara dramatik yanıt veren istirahat anginası, geçici iskemik EKG değişiklikleri ve sirkadiyen pattern (gece ve sabahın erken saatleri) ile klinik prezente olabilir. Hiperventilasyon ile indüklenebilir. Spontan epizotlar sık değilse tanıda provakasyon testleri önerilir, altın standart invazif anjiyografi sırasında intrakoroner asetilkolin bolus uygulamaları sonrası epikardiyal arterlerdeki spazmın değerlendirilmesidir. Yapılan bir çalışmada provakasyon sonrası MINOCA hastaların %46 sında vazospazm gösterildi (17).

Koroner arter spazmı epikardiyal damarlarda olduğu gibi koroner mikrosirkülasyonda da izlenebilir⁽³⁾; provokasyon sonrası belirgin büyük damar spazmı olmamasına rağmen ultrasensitif analizlerle troponin artışı gösterildi. Bu hastalarda anginal semptom ve geçici iskemik EKG değişiklikleri takip edilmelidir.

Koroner arter spazmın tedavisinde nitratlar ve özellikle kalsiyum kanal blokerleri etkilidir. Yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerin yokluğunun vazospastik anginada kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Koroner tromboembolizm: Tromboz, koroner arter spazmı ve plak bozulmasına katkıda bulunabileceği gibi bunların yokluğunda AMI nedeni olabilir. Kalıtsal (ör; Faktör 5 Leiden mutasyonu, artmış F8/vWF düzeyi) veya edinsel (TTP, HIT, AFAS) trombotik bozukluklara bağlı koroner tromboz veya koroner/ sistemik arteriyel trombüslerden koroner embolilere bağlı oluşabilir. MINOCA hastalarında yapılan trombofili taramasında sıklığı %14 olarak bildirilmiştir. Koroner emboli bu trombofili bozuklukları dışında AF, kapak hastalıkları, infektif endokardit, kalp tümörleri (miksoma, fibroelastom) ve iyatrojenik hava embolileri gibi farklı etiyolojiler ile karşımıza çıkabilir.

Tanı klinik prezentasyon ve risk faktörlerinin varlığına dayanır. IVUS veya OCT, plak bozulması gibi diğer nedenlerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Emboli kaynağının araştırılmasında TTE, TÖE, kontrast EKO yardımcıdır⁽³⁾. Potansiyel nedenlerin belirlenmesi ile hedefe yönelik tedavinin planlanması mümkündür.

Koroner emboli/tromboz kanıtı olan MINOCA hastalarında ömür boyu antikoagülan/antiagregan tedavi konusunda bir fikir birliği yoktur. Koroner tromboz genellikle antitrombotik ve bazen antiplatelet ajanlar ile tedavi edilir. Trombofili hastalarında resmi hematoloji konsültasyonu düşünülmelidir.

Spontan koroner arter disseksiyonu: İntimal yırtık olmaksızın koroner arterlerin intramural hematoma benzer şekilde ortaya çıkar⁽¹¹⁾. 50 yaş altı kadınlarda prevalansın %35'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. Kesin mekanizması

tam olarak bilinmemekle birlikte damar yatağında fibromuskuler displazi sıklığı; gebelik, hormonlar ve doğum vasküler intima- media arasındaki bu değişiklikleri tetikler. Aterosklerotik hastalık yokluğunda meydana geldiği için genelde statin önerilmez. Disseksiyonda ilerlemeye neden olabileceğinden stentleme, koroner müdahale önerilmez. Bu hastalar konservatif yaklaşım ile izlenir.

Koroner mikrovasküler disfonksiyon: Obstruktif koroner arter yokluğunda iskemik göğüs ağrısına eşlik eden bozulmuş koroner akımı ile karakterizedir. Bozulmuş koroner akışı;

1. Vazodilatör (adenozin gibi) uygulanması sonrası koroner akım rezervi < 2.0
2. Koroner mikrovasküler spazm (ilgili bölümde açıklanmıştır.)
3. Düzeltilmiş TIMI'de bozulmuş akışın gösterilmesi ile belirlenir.

Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kadınlarda sık görülür. Koroner mikrovasküler disfonksiyonun yönetimi sınırlıdır. Revaskülarizasyon bir seçenek değildir ve birçok geleneksel antianginal tedaviler mikrosirkülasyon üzerinde yeterli etkiye sahip değildir. Semptomları hafifletmede kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerin nitratlara kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. ⁽¹²⁾

Tip-2 MI (Arz- talep uyumsuzluğu): Akut koroner ateroskleroz yokluğunda anlamlı troponin artış ve/veya azalışı ile karakterize oksijen arz talep uyumsuzluğuna bağlı görülen miyokardiyal nekrozu tanımlar. Anemi, taşibradiaritmler, solunum yetersizliği, hipotansiyon, şok, sepsis gibi altta yatan durumun tersine çevrilmesi tedavinin köşetaşını oluşturur. ASA ve betablokör faydalı olabilir. Kanama durumunda odak kontrolü sağlanmadıysa güçlü antitrombotik tedavi önerilmez.

Tedavi

Obstruktif koroner arter hastalığına bağlı akut koroner sendrom tedavisi detaylı ve kanıta dayalı olarak hazırlanmış çeşitli klavuzlarda belirtilmiştir. Fakat MINOCA tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda literatür mevcuttur. Bu konuda yapılmış prospektif randomize kontrollü çalışma yoktur. Mevcut veriler ışığında tedavi 4 basamakta özetlenebilir ⁽¹²⁾.

1. Acil destekleyici tedavi: Hayatı tehdit edici aritmler ve kardiyojenik şok izlenen hastalarda altta yatan mekanizmayı anlayıp ivedilikle çözüm bulmak elzemdir. Bu hasta grubunda revaskülarizasyon çoğu vaka için bir seçenek değildir.
2. Altta yatan nedene yönelik araştırma
3. Kardiyoprotektif tedaviler: Obstruktif koroner arter hastalığına bağlı MI aksine MINOCA'da tedavi bireyselleştirilmelidir. Plak bozulması izlenen hastalarda statin, bb, acei/arb ilaçlar önerilirken, koroner vazospazm izlenen hastalarda bb tedaviden uzak durulmalıdır.
4. Spesifik nedene yönelik tedaviler: Hastalarda altta yatan neden saptandıktan sonra ilgili nedene yönelik spesifik tedaviler başlanmalıdır. Ayırıcı tanıları kısmında başlıklar özelinde tedaviler özetlenmiştir.

Prognoz

MINOCA hastalarında prognozun altta yatan nedene bağlı olduğu görüşü ön planda düşünülmeyle birlikte bu konu ile ilgili araştırmalar kesinlik kazanmamıştır. Çoğu çalışmada MINOCA hastalarının obstruktif lezyonu olan AMI koroner arter hastalarından daha iyi prognozu olduğu belirtilse de VIRGO çalışmasında (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients), MINOCA hastalarında obstruktif lezyonu olan AMI hastalarına benzer mortalite oranları görülmüştür ⁽²⁾. MINOCA hastalarının takibinde obstruktif KAH hastalarında bildirilen sıklığa benzer şekilde yaklaşık %25 hastada takip eden 12 ay içinde anjina saptanmıştır. 19.000 INOCA hastasının dahil edildiği ACTION-GWTG kayıt defterinde (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines) MINOCA hastalarında hastane içi mortalite cinsiyetler arasında anlamlı fark olmaksızın %1,1 bulunmuştur ⁽¹⁾.

MINOCA'da hastane içi mortalitenin öngörücüleri, obstruktif KAH hastalarınınkine benzerdir (örn; yaş, daha yüksek troponin düzeyi, böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp hızı, kan basıncı, periferik arter hastalığı, şok ile başvuru, kalp yetersizliği).

Anjiyografik ateroskleroz veya belirli altta yatan nedenlerin varlığına veya yokluğuna dayalı olarak MINOCA hastalarının sonuçları hakkında sınırlı veri vardır.

Sonuç

Yüksek duyarlılığı olan troponin kitlerinin kullanılması ve koroner anjiyografinin yaygınlaşması ile artan nonobstruktif koroner arter hastaları hekimlerin de MINOCA konusundaki farkındalığını artırmıştır. Her ne kadar tanı için erişimin her merkezde kolay olmadığı kardiyak MR ve bazı durumlarda IVUS/OCT gibi ileri inceleme yöntemleri gerekse de gelecekte bu hastalara ait deneyimlerin artması ile optimal tedavi yaklaşımlarının netleşeceği ve bu hastaların yönetiminde yönelik bilgilerimizin artacağı düşünülmektedir.

Referanslar

- 1) Smilowitz NR; et al. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003443.
- 2) Safdar B; et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009174.
- 3) Pasupathy S; et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries [published correction appears in *Circulation*. 2015;131:e475]. *Circulation*. 2015;131:861-870.
- 4) Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease is not a benign condition (ANZACS-QI 10). *Heart Lung Circ*. 2018;27:165-174.
- 5) Daniel M; et al. Effect of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries on physical capacity and quality-of-life. *Am J Cardiol*. 2017;120:341-346.
- 6) Kilic S, Aydın G, Çoner A, Doğan Y, Arican Özlük Ö, Çelik Y, et al.; MINOCA-TR. Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): A national multi-center, observational study. *Anatol J Cardiol*. 2020 Feb;23(3):176-82.
- 7) Gu XH, He CJ, Shen L, Han B. Association Between Depression and Outcomes in Chinese Patients with Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar;8(5):e011180.
- 8) Kristian Thygesen; et al. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 72, Issue 18, 30 October 2018, Pages 2231-2264
- 9) Robbins SL, Bentov I. The kinetics of viscous flow in a model vessel. Effect of stenoses of varying size, shape, and length. *Lab Invest* 1967;16:864-74
- 10) Ambrose JA; et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62
- 11) Stefan Agewall; et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal* (2017) 38, 143-153.
- 12) Jacqueline E; et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e891-e908.
- 13) Johnson TW, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J* 2019;40:2566-84
- 14) Tamis-Holland JE; et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e891-908
- 15) Dastidar AG; et al. Myocardial Infarction with Nonobstructed Coronary Arteries : Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1204-6.
- 16) Reynolds, H.R; et al. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. *Circulation* 2021, 143, 624-640.
- 17) Montone RA, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 2018;39:91-98.

Çok Kesitli BT Koroner Anjiyografi'nin Maliyet Etkinliği

Özetleyen - Derleyen

Dr. Kayahan Tekinşen

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Koroner arter hastalığı, gelir düzeyi yüksek ya da orta düzeyde yüksek olan ülkelerde ölüme yol açan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar yer almakta olup bu hastalıklar içinde en sık görüleni koroner arter hastalığıdır. Her yıl Avrupa'da 4 milyon, Avrupa Birliği'nde ise 1,9 milyon kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2014 verilerine göre, ülkemizde dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümler %40,4 ile birinci sırada olup, bunun %39,6'sını iskemik kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Gelişen teknoloji ve sağlık hizmeti ile beraber toplumların yaşam süresinin uzaması sonucu orta ve ileri yaş hasta grubunda ön plana çıkan koroner arter hastalığı prevalansı da her geçen gün artış göstermektedir. Dolayısıyla koroner arter hastalığının erken tanısında maliyeti düşük ve etkinliği yüksek non-invaziv tanısal testlere klinikte her gün daha çok ihtiyaç duyulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'de her yıl 8,7 milyondan fazla hasta koroner arter hastalığı ön tanısıyla non-invaziv testlere tabi tutulmakta olup bunun sağlık sistemine maliyeti 15 milyar dolara eş değerdir. Bunların önemli bir payını Eforlu EKG ve SPECT oluşturmakta ancak Koroner BT Anjiyografi de son 20 yılda artan rağbet ile beraber bu grupta ön sırada yerini almaktadır. İnvaziv Koroner Anjiyografi, KAH tanısı ve değerlendirmesinde hala altın standart yöntem olmasına karşın girişimsel bir yöntem olmasına bağlı ciddi komplikasyon riskleri ve ayrıca yüksek maliyeti gibi önemli kısıtlayıcı yanları vardır. Bilgisayarlı tomografi ile koroner anjiyografi ise koroner arter lümeninin, duvarının ve 3 boyutlu morfolojisinin değerlendirilmesine olanak sağlayan önemli bir non-invaziv test olarak ön plana çıkmaktadır. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi, kritik koroner stenozu tanımadaki yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle düşük ve orta risk grubundaki hastalarda noninvazif tanı seçeneği olarak yerini almıştır. Ayrıca, ÇKBT aorto-ostiyal lezyonları tanımda ve derecelendirmede kateter anjiyografiden daha üstün bulunmuştur. Ortak amaç olan koroner stenozu tespit etmek için hem maliyet hem de yeterlilik kriterleri göz önüne alındığında Koroner BT Anjiyografi en uygun ve ekonomik ilk tanısal seçenek gibi görünmektedir. Bu yazıda Koroner BT Anjiyografi'nin koroner arter hastalığının tanısındaki yeterliliği ve maliyet etkinliği ele alınacaktır.

Abstract

Today Coronary Artery Disease is the leading cause of death among developed countries and also in Turkey. Every year, 4 million people in Europe and 1.9 million people in the European Union die due to cardiovascular diseases. According to the 2014 data of the Turkish Statistical Institute (TUIK), deaths due to circulatory system diseases are in the first place with 40.4%, and 39.6% of this is ischemic heart diseases. The prevalence of coronary artery disease, which is more commonly seen in the middle and advanced aged patients, is increasing day by day as a result of the prolonged life expectancy of the societies and with the developing technology and health services. Therefore, there is a need for non-invasive diagnostic tests with low cost and high efficiency in the early diagnosis of coronary artery disease in the clinical practice. In the United States, more than 8.7 million patients are subjected to non-invasive testing with a prediagnosis of coronary artery disease each year, costing the healthcare system the equivalent of \$15 billion. Although Invasive Coronary Angiography is still the gold standard method in the diagnosis and evaluation of CAD, it has important limitations such as serious complication risks and high cost due to being an invasive method. Coronary angiography with computed tomography stands out as an important non-invasive test that allows the evaluation of the coronary artery lumen, wall and 3D morphology. Multislice computed tomography has taken its place as a noninvasive diagnostic option in low- and intermediate-risk patients due to its high negative predictive value in recognizing

critical coronary stenosis. Considering both cost and adequacy criteria to detect coronary stenosis, Coronary CT Angiography seems to be the most appropriate and economical first diagnostic option. In this article, the adequacy and cost-effectiveness of Coronary CT Angiography in the diagnosis of coronary artery disease will be discussed.

Tartışma

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde hala en sık ölüm nedenidir, gelişmekte olan ülkelerde ise prevalansı her geçen gün artmaktadır. Koroner arter hastalığında damar duvarındaki aterosklerotik plak gelişimi lümendeki darlıktan çok önce başlamaktadır ve akut koroner arter sendromlarının çoğu bu plakların kopup lümeni tıkamasına bağlı oluşmaktadır. Koroner arter hastalığının erken evrelerde tanınması, ilerlemesinin ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. Koroner arter lümeninin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen kateter anjiyografi bulguları tedavi seçeneklerini (perkütan balon anjiyoplasti, stent uygulaması veya koroner revaskülarizasyon cerrahisi) belirlemede en sık kullanılan yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntem olmasa bağlı düşük de olsa morbidite ve mortalite riski taşıması, sadece lümen bilgisi vermesi, pozitif arteriyel “remodeling” nedeni ile erken dönemde damar duvarındaki değişiklikleri göstermedeki kıstlılığı anjiyografinin başlıca dezavantajlarıdır. Non-invaziv testler içerisinde egzersiz EKG, egzersiz/stres EKO, SPECT, Koroner BTA, Kardiyak MRI gibi seçenekler mevcut olup klinik pratikte egzersiz EKG, Koroner BTA Ve SPECT başı çekmektedir. Bunların içinde en az tanısal yeterlilik ve yoruma/duruma dayalı yanılma payı egzersiz EKG’de olup 147 çalışma ve 24.047 hasta ile yapılan meta analiz sonucu egzersiz EKG’nin KAH tanısında sensitivitesinin %68, spesifitesinin ise %77 olduğu görülmüştür. Ayrıca ciddi hipertansiyon haller, istirahat kalp hızındaki yükselik, obezite, pulmoner vasküler tıkaçıcı hastalıklar vs gibi birçok kontraendikasyonu olup her hasta için uygun olmayabilir. SPECT ile Koroner BTA’in kıyasında ise RESCUE (Stabil Anjinalı Hastalarda Non-invaziv Testlerin Randomize Klinik Karşılaştırması) çalışmasına baktığımızda stabil anjinalı olup ilk görünütüleme yöntemi olarak koroner BT anjiyografi ya da SPECT ile değerlendirilerek optimal medikal tedavi ya da revaskülarizasyona yönlendirilen hastalarda herhangi bir anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak Koroner BTA’nın major kardiyak komplikasyonlar ile revaskülarizasyon ihtiyacını belirlemede daha değerli bir prediktör olduğu belirlenmiştir.

Düşük ilişkili KAH olasılığı olan hastalarda, bir dizi çalışma ve deneme (FAME 2, COURAGE, DIAD, FACTOR 46), kullanılan test, uygun risk faktörü modifikasyonu ve optimal duruma bakılmaksızın major kardiyak komplikasyonların azalmasının çok düşük olduğunu göstermiştir. Majör kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltmak için başlangıç invaziv stratejisini destekleyen hiçbir randomize klinik çalışma bulunmamaktadır.

Dewey ve ark. Çalışmasına bakıldığında koroner arter hastalığı olasılığının %10-50 arasında olduğu hastalarda Koroner BT Anjiografinin maliyet ve tanısal açıdan en uygun yaklaşım olduğu değerlendirilirken, bu olasılık %60'lara çıktığında Invaziv Anjiyografi ile Koroner BT Anjiyografi arasında maliyet açısından belirgin bir fark kalmamakta ancak olasılık %70'ten büyük olduğunda ise Invaziv Anjiyografi birinci tercih olarak ön plana çıkmaktadır.

Halp-ern ve ark çalışmasına göre ise KAH olasılığının %85 ve altı olduğu durumlarda Koroner BT Anjiyografi aynı tanısal değerde daha düşük maliyetle birinci tercih olarak gösterilmektedir.

Bugüne kadar 10'dan fazla geniş çaplı klinik çalışma (including ACCURACY, Meijboom, CORE 64, EVINCI, PICTURE, Dewey, and the CONFIRM Regis-try) invaziv anjiyografi ve Koroner BT Anjiyografi'yi kıyasladı ve sonuçta Koroner BT Anjiyografi'nin Invaziv Anjiyografi'ye öncelikli olarak kullanılmasının özellikle KAH tanısı almayan ya da düşük riskli lezyonları olan hastalarda uzun dönemde kateterizasyon olasılığını azalttığı görülmektedir.

Koroner BT'nin maliyet etkinliğini yönlendiren en önemli parametre, KAH'ın olasılığı olup düşük-orta KAH riskinde Koroner BT Anjiyografi'nin doğrudan invaziv yaklaşıma kıyasla daha etkili ve daha az maliyetli olduğu kanıtlanmıştır. Aksine, yüksek KAH olasılığı olan hastalarda, doğrudan invaziv yaklaşımın daha etkili olduğu ve ayrıca mali açıdan da daha karlı olduğu izlenmiştir.

Bunun yanında güncel kılavuzlarda Koroner BT Anjiyografi özellikle kararlı anjina pektoris hastalarında ilk tanıda önerilen seçenekler arasında ön plana çıkmış olup daha çok invaziv koroner anjiyografi öncesinde yapılarak uzun vadede kateterizasyon riskini ve maliyeti azaltmak için önerilmektedir. Öte yandan, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Servisi (NHS) 2016 kılavuzunda, anjinası olan ve daha önce KAH olmayan tüm hastalar için Koroner BT Anjiyografiyi ilk basamak araştırma olarak tartışmalı bir şekilde önermiştir.

Sonuç

Özetle gelişen sağlık teknolojileri ve hizmeti ile her geçen gün prevalansı atmakta olan koroner arter hastalıkları hala tüm dünyadaki bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırada izlenmektedir. Aterosklerotik plak oluşumu KAH'ın en erken ve temel patofizyolojik dönüm noktalarından biri olup önleyici tedavide ve ileriye dönük sağlık maliyetlerini azaltmada KAH tanısını erken dönemde koyabilmek önem arz etmektedir. İnvaziv Koroner Anjiyografi KAH tanısında hala altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen girişimsel bir yöntem olmasına bağlı az da olsa mortalite ilişkili risklerinin olması, yüksek maliyeti gibi bazı dezavantajları ile özellikle düşük KAH riski olan hasta profilinde kullanılmak üzere klinikte non-invaziv bir alternatifte hala ihtiyaç duyulmaktadır. Non-invaziv testler içerisinde Koroner BTA hem tanısal değerinin daha yüksek olması hem de kısa ve uzun vadede ele alındığında maliyet etkinliği açısından daha tercih edilebilir olmasıyla koroner arter hastalığı tanısında günümüzde orta-düşük riskli hasta profilinde tercih edilebilecek en etkin seçenek olarak ön plana çıkmaktadır.

Referans

- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>
- Radiology . 2010 Mar;254(3):801-8. doi: 10.1148/radiol.09090349.
- JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2028312. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.28312
- Journal of Cardiovascular Disease Research 12(3):1440-1453- DOI: 10.31838/jcdr.2021.12.03.186
- <https://sciendo.com/es/article/10.2478/jim-2021-0004>
- <https://heart.bmj.com/content/107/5/381>

Kronik Koroner Sendromda Güncel Antianginal ve Antiiskemik Tedavi

Özetleyen - Derleyen

Dr. Melih Öz
Dr. Günseli Miray Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Kronik Koroner Sendrom tedavisinde temel amaç, miyokard enfarktüsü ve ölümü önleyerek yaşam beklentisini uzatmak, anjin sıklığını ve şiddetini azaltarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar anti-iskemik ve anti-anjinal tedavinin temel taşını oluştururken, mevcut konvansiyonel ajanlara rağmen dirençli anjinal hastalarda yeni anti-anjinal ajanların kullanımı düşünülmelidir. Farmakolojik ajanların yanı sıra hastaların tedavi planlamasına mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri de dahil edilmeli ve hastalar bu konuda yakından bilgilendirilmelidir. Kronik stabil anjinada revaskülarizasyon tedavilerinin (perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas cerrahisi) mortalite ve prognoz açısından optimal tıbbi tedaviden üstün olduğu gösterilmemesine rağmen, optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda anjinayı ve anti-anjinal ilaç kullanımına olan ihtiyacı daha etkili bir şekilde azaltabilirler.

Anahtar Sözcükler: Kronik Koroner Sendrom ,medikal tedavi, revaskülarizasyon

Abstract

The main goal in the treatment of Chronic Coronary Syndrome is to prolong life expectancy by preventing myocardial infarction and death, and to increase the quality of life by reducing the frequency and severity of angina. While beta-blockers, calcium channel blockers, and nitrates form the cornerstone of anti-ischemic and anti-anginal therapy, the use of new anti-anginal agents should be considered in patients with resistant angina despite existing conventional agents. In addition to pharmacological agents, lifestyle changes should definitely be included in the treatment planning of patients and patients should be closely informed about this issue. Although revascularization treatments (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery) in chronic stable angina have not been shown to be superior to optimal medical treatment on mortality and prognosis, they can more effectively reduce angina and the need for anti-anginal drug use in patients who are symptomatic despite optimal medical treatment.

Keywords: Chronic coronary syndrome, medical therapy, revascularization

Koroner arter hastalığı (KAH) akut ve kronik koroner sendromlar olarak iki grupta ayrılır. Kronik koroner sendromlar, KAH şüphesi olanlar, yeni tanı konmuş veya bilinen KAH olan asemptomatik veya kararlı angina pektorisli hastalardır. Bu bölümde kronik koroner sendromun güncel tedavisi ele alınacaktır. Kronik stabil angina tedavisinde temel hedef miyokard infarktüsü ve ölümü engelleyerek yaşam beklentisini uzatmak ve anginanın sıklığını ve şiddetini azaltarak hayat kalitesini arttırmaktır. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar anti-iskemik ve anti-anginal tedavinin temel taşını oluştururken, mevcut geleneksel ajanlara rağmen dirençli anginası olan hastalarda yeni anti-anginal ajanların kullanılması düşünülmelidir. Farmakolojik ajanların yanında hastaların tedavi planlaması içinde mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri yer almalı ve hastalar bu konuda sıkı sıkıya bilgilendirilmelidir.⁽⁹⁾ Her ne kadar kronik stabil anginada revaskülarizasyon tedavilerinin (perkütan koroner girişim veya koroner arter by-pass cerrahisi) mortalite ve prognoz üzerine optimal medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiş olsa da optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda anginayı ve anti-anginal ilaç kullanım ihtiyacını daha etkili bir şekilde azalttığı, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirdiği gösterilmiştir.^(1,2,3,8)

Kararlı koroner arter hastalığında (KKAH) tedavinin temel hedefi kardiyovasküler (KV) morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavi yöntemlerini üç başlık altında toplamak mümkündür:

- 1) Yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörlerinin kontrolü, kanıta dayalı farmakolojik tedavi ve hasta eğitimi
- 2) Revaskülarizasyon tedavileri (perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter by-pass greftleme (KABG),
- 3) Dirençli angina tedavi yöntemleri (farmakolojik veya revaskülarizasyon tedavi yöntemleri)

| Tablo 2. Önerilen diyet alımı (4) |
|---|
| Doymuş yağ asitleri toplam enerji alımının %10'undan az, yerine çoklu doymamış yağ asitleri |
| Toplam enerji alımının <%11 trans doymamış yağ asitleri |
| Günlük <5 gr tuz |
| Tam buğday ürünlerinden, meyve ve sebzelerden günlük 30-45 gr lif alımı |
| Günlük 200 gr meyve (iki-üç porsiyon) |
| Günlük 200 gr sebze (iki-üç porsiyon) |
| Biri yağlı balık olmak üzere haftada en az iki kez balık |
| Alkollü içeceklerin tüketimi erkeklerde günlük iki kadeh (20 gr/gün) |

1) Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Risk Faktörlerinin Kontrolü ve Farmakolojik Tedavi

a) Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Sigaranın bırakılması, diyet, kilo yönetimi, fiziksel aktivitenin artırılması, lipit yönetimi, kan basıncı ve kan şekeri kontrolü ve hastanın tedaviye uyumunu arttırması açısından psikolojik destek gibi konuları içermektedir. Bu durumların yönetimi aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.^(1,2,3)

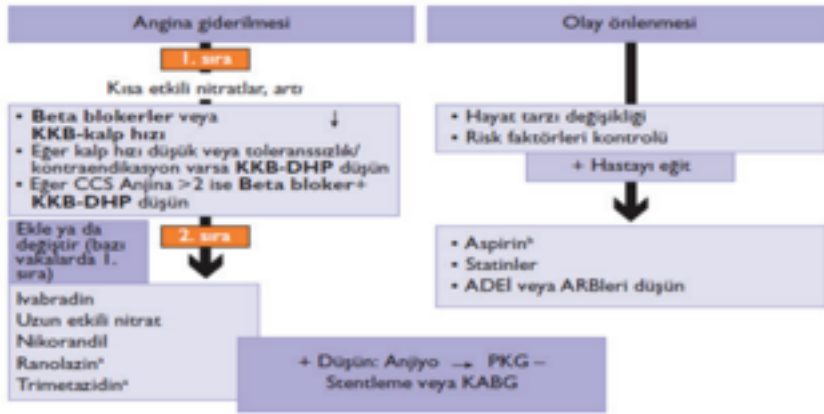
| Tablo 3. Fizik aktivite yoğunluk sınıflaması (14) | | | | | |
|---|---------|---|------------------|------------------------|--|
| Mutlak yoğunluk | | | Rölatif yoğunluk | | |
| Yoğunluk | MET | Örnek | % KHmax | RPE (Borg skala skoru) | Konuşma testi |
| Hafif | 1,1-2,9 | Yürüyüş <4,7 km/s hızda, hafif ev işleri | 50-63 | 10-11 | |
| Orta | 3-5,9 | Hızlı tempolu yürüme (4,8-6,5 km/s hızda), yavaş bisiklet sürme (15 km/s hızda), boyama/dekorasyon, vakumlama, bahçe işleri (çim biçme), golf, tenis (piftler), dans, su aerobisi | 64-76 | 12-13 | Nefes hızlı ama uyumlu tam cümleler konuşabiliyor |
| Ağır | ≥6 | Yanğmal yürüyüş, koşu veya jogging, bisiklet sürme >15 km/s, ağır bahçe işleri (sürekli kazma veya çapalama), yüzme turları, tenis (tek) | 77-93 | 14-16 | Çok sert nefesle beraber rahatça uyumsuz bir konuşma yapabiliyor |

MET (metabolik eşdeğer) olup aktivite halindeki enerji tüketiminin istirahat halindeki enerji tüketimine bölünmesi ile elde edilir, 1 MET. Dinlenme aşamasında yakılan enerji miktarıdır ve 3,5 ml O₂ kg/dk oksijen tüketimine eşdeğerdir.
RPE: Algılanan efor düzeyi (20 puan Borg skoru üzerinden).
% KHmax: Maksimum kalp hızı düzey yüzdesi (maks kalp hızı: 220-yaş)

| | | | |
|----------------------|--|-----------------------|---|
| Lipit yönetimi | -Çok yüksek KDH riski altındaki hastalarda önerilen LDL kolesterol düzeyi hedefi <1,8 mmol/L'dir (<70 mg/dL) veya hedef düzeye ulaşılamazsa ve LDL kolesterol düzeyi 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL) arasında ise ≥%50 oranında düşürülmesi önerilir. -Yüksek KDH riski altındaki hastalarda LDL kolesterol hedefi <2,6 mmol/L'dir (<100mg/dL) veya hedef düzeye ulaşılamazsa ve LDL kolesterol düzeyi 2,6-5,1 mmol/L (100-200 mg/dL) arasında ise ≥%50 oranında düşürülmesi önerilir. -Düşük-orta riskli hastalarda LDL kolesterol düzeyi hedefi <3,0 mmol/L'dir (<115mg/dL). -Trigliserid düzeyleri için belli bir hedef değer olmamakla beraber <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) olması arzulanan. Yüksek değerlerde olması durumunda diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilir. | Sigaranın bırakılması | Sigaranın bırakılması ve manuziyetten kaçınması, sigaranın bırakılması konusunda irade ve destekçi olunması, farmakolojik destek ajanların (nikotin replasman ajanları, bupropion, varenicline) kullanılması önerilmektedir. |
| Kan basıncı kontrolü | KB <140/90 mmHg olmalıdır. | Diyet | -Diyette düşük miktarda doymuş yağ asidi (total kaloringin <%7'si), kolesterol (<200mg/gün), trans yağ alımı (total kaloringin <%1'i) ve düşük miktarda tuz kullanımı ile bol miktarda taze sebze, meyve ve tahıllı gıdaların alımı önerilmelidir. -Alkollü içeceklerin tüketimi kontrendikasyon yok ise erkeklerde günlük bir-iki kadeh (10-20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük bir kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlanmalıdır. |
| Diyabet kontrolü | HbA1c düzeyi <%7 (<53 mmol/mol). | Kilo yönetimi | VKI 18,5-24,9 kg/m ² ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm olması önerilmekle beraber hedeflenen değerler; erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm dir. |
| Psikoloji yönetimi | Hastaların depresyon ve psikososyal stres varlığı açısından değerlendirilmesi ve bu durumların tespit edilmesi durumunda tedavi için referans edilmesi önerilmektedir. | Fizik aktivite | Haftada ≥3 kez (tercihen yedi gün), 30-60 dakika süren, orta-şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz yapması önerilmektedir. |

b) Farmakolojik Tedavi

Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda tedavinin iki farmakolojik hedefi, semptomların düzelmesi ve kardiyovasküler olayların önlenmesidir.⁽⁴⁾



ADEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; CCS = Kanada Kardiyovasküler Topluluğu; DHP = dihidropiridin; KABG = koroner arter baypas greftleme; KKB = kalsiyum kanal blokeri; PKG = perkütan koroner girişim; a Diyabetikler için veri; b toleranssızlık varsa klopidoğrel düşün

Klinik kılavuzlarda, semptomatik anjin için ilaçlar, birinci seçenek (β -blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, kısa etkili nitratlar) veya ikinci seçenek (ivabradin, nikorandil, ranolazin, trimetazidin) olarak sınıflandırılır ve ikinci seçeneğin rezerve edilmesi tavsiye edilir.⁽⁷⁾ İlk tercih edilen ajanlara karşı kontrendikasyonları olan, bunları tolere etmeyen semptomatik kalan hastalar için ilaçlar. Birinci seçenek ve ikinci seçenek tedaviler arasında hiçbir doğrudan karşılaştırma, bir ilaç grubunun diğerine üstünlüğünü göstermemiştir.⁽⁵⁾

Nitrogliserin ve Nitratlar: Kalbin iş yükünü ve oksijen ihtiyacını sol ventrikül ön yük ve ard yükünü azaltırlar. Bunun yanında diyastol sonu basıncı azaltarak, epikardiyal damarların vazodilatasyonu ve iskemik dokuya kollateral kan akımını iyileştirerek kan akımını iskemik subendokarda yönlendirerek yeniden dağıtır. Sonuç olarak efor ilişkili miyokard iskemisini azaltır, semptomları hafifletir ve egzersiz toleransını artırır. Dolayısıyla beta blokerlerin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda uzun etkili nitratların kombinasyonu şeklinde veya monoterapide kullanılmalıdır. Bunun yanında anginal atağın giderilmesini sağlamak için kısa etkili sublingual nitrogliserin veya nitrogliserin sprey kullanılması önerilir. Ancak bu ilaçlar ilk tercih olarak değil de beta bloker ya da KKB'lerin kullanılmadığı, tolere edilemediği ya da yeterli olmadığı hallerde tercih edilmesi önerilmektedir. Baş ağrısı sık olarak görülür. Ciddiyeti sürekli kullanım ile azalır ve genelde doz azaltılmasıyla kontrol edilebilir. Bunun yanında flushing, baş dönmesi ve postural hipotansiyon görülebilir. İlk 24 saat içinde sildenafil ve verdanafil veya 48 saat içinde tadalafil kullanımı durumunda hayatı tehdit eden ciddi hipotansiyon gelişebileceğinden bu süre içinde bu ilaçları alan hastalarda nitrat kullanımından kaçınılmalıdır. Uzun süre nitrogliserin ve uzun etkili nitratların kullanımının ana problemi nitrat toleransının gelişimidir. Bu durum yeterli nitratsız aralıklarla (8-12 saat) nitrat tedavisinin yapılması ile aşılabılır.

Beta Blokerler: Beta bloker tedavi angina tedavisinin köşe taşlarından biri olup, anti iskemik özellikleri yanında antihipertansif ve antiaritmik etkilere de sahiptir. Kalpte β 1 ve adrenerjik reseptörleri bloke ederek miyokardiyal kontraktiliteyi ve kalp hızını azaltarak oksijen ihtiyacını azaltırlar. Ayrıca sol ventrikül duvar geriliminde azalmaya yol açarak kan akımının epikarddan endokarda yeniden dağılımına izin verir. Kronik stabil anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi veya hafifletilmesi için beta bloker tedavi kullanılmalıdır. Beta bloker kullanımı ile ilgili en önemli etkiler β 2 reseptörlerin blokajı ile ilişkilidir. Bronkokonstrüksiyon, diyabetik hastalarda hipoglisemik reaksiyonların maskelenmesi, kladikasyonda kötüleşme, yorgunluk, egzersiz yapamama, libido azalması, erektil disfonksiyon başlıca yan etkileridir. Bunlara ek olarak beta bloker kullanımına bağlı semptomatik bradikardi ve kalp yetersizliğinde kötüleşme de görülebilir. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile beraber kullanıldığında ciddi bradikardi ve hipotansiyon görülebilir. Stabil angina tedavisinde beta bloker dozunun istirahatte kalp hızı 55-60/dk olacak şekilde ayarlanması önerilir. İlaç kesileceği zaman dozun 3-10 gün içinde azaltılarak kesilmesi anginal alevlenmeyi önlemek açısından önemlidir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri: KKB'ler vasküler düz kas ve miyokard hücrelerinde kalsiyum kanallarını bloke ederek arteriyel dilatasyon ve kontraktilitede azalma ile miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltırlar. Bu etkilerine ek olarak koroner dilatasyon yaparak koroner spazmı önler. Ayrıca verapamil ve diltiazem (nondihidropridin ajanlar) kalp hızını azaltır.Yapılan çalışmalarda KKB'lerin angina/iskemiye iyileştirmede beta blokerler kadar etkili olduğu, anginal atakların sayısını azalttığı ve eforla ilişkili ST segment depresyonunu hafiflettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla beta blokerlerin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda yavaş salımlı uzun etkili dihidropridin ve nondihidropridin ajanların kombinasyonu veya monoterapide kullanılmaları düşünülebilir. KKB kullanımı ile en sık görülen yan etkiler hipotansiyon, flushing, baş dönmesi ve baş ağrısıdır.Dihidropridin türevi ajanların kullanımında pretibial ödem görülebilmektedir.Nondihidropridin türevi ajanların kullanımı ile beraber konstipasyon sıklıkla görülür.

İvabradin: Sinüs düğümünde spontan diyastolik depolarizasyonu kontrol eden sinüs düğüm I(f) pacemaker akımını selektif olarak inhibe ederek kalp hızını düşüren antianginal bir ajandır. Kardiyak inotropiye, kan basıncına ve intrakardiyak iletiye etki etmeden miyokardiyal oksijen talebini azaltır.Angina tedavisinde ivabradin ve atenolölü değerlendiren uluslararası bir çalışmada günde iki kez 7,5 mg dozda alınan ivabradinin günlük 100 mg atenolöl kadar etkili olduğu, total egzersiz süresini ve egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresini atenolöl ile benzer şekilde iyileştirdiği saptandı. İvabradinin anti-anginal ve anti-iskemik etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, betabloker tedavisine ivabradin eklenmesi ile plaseboya göre total egzersiz süresinde anlamlı dercede artış olduğu saptandı. Sonuç olarak, standart antianginal tedaviye (beta bloker, KKB) rağmen semptomatik olan ve kalp hızı >70 /dk olan kronik stabil anginal hastalarda kalp hızı ve toleransa göre ivabradin eklenmesinin düşünülmesi önerilmektedir. En önemli yan etkileri bradikardi ve genellikle geçici olarak görülen görme alanının bir kısmında parlaklığın artışı (fosfen benzeri etki), bulanık görme gibi görsel bozukluklardır.

Nikorandil: Nikorandil, nikotinamidin nitrat türevi olup vasküler düz kaslarda adenosin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarını uyararak hiperpolarizasyona neden olur. Böylelikle hücre içine kalsiyum girişini inhibe eder (indirek kalsiyum kanal blokajı). Bu durum vasküler relaksasyona, dolayısıyla epikardiyal koroner arterlerin dilatasyonuna neden olur. Aynı zamanda vazodilatör etkiye bağlı olarak hem ön yükü hem de ard yükü azaltır. Kontraktilite ve ileti üzerine etkisi yoktur. Antianginal etki ve güvenilirliği nitratlar, beta-blokerler ve KKB'lere benzerdir.Beta-bloker ve KKB tedavisine rağmen semptomatik olan hastalarda tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Flushing, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, bulantı, kusma ve mukozal ülserler genellikle görülebilen yan etkileridir. Ranolazin:İskemik miyokard hücresindeki geç sodyum kanallarını selektif olarak inhibe ederek etki gösteren bir antianginal ajandır. Böylelikle sitozol içine sodyum bağımlı kalsiyum girişinde ve intraselüler kalsiyum düzeylerinde azalmaya yol açarak diyastolik sertlikte azalmaya ve diyastolik kan akımında iyileşmeye neden olur. Kalp hızı, kontraktilite ve kan basıncı üzerine olumsuz etkisi yoktur.Kararlı anginada ranolazin kombine tedavisi değerlendirilmesi çalışmasında standart anti-anginal tedaviye (amlodipin, diltiazem veya beta bloker) rağmen hala semptomatik olan olgularda tedaviye ranolazin eklendiğinde, angina sıklığında ve nitrogliserin kullanımında azalma olduğu, total egzersiz süresinde ve egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresinin iyileştiği saptandı.^(6,11) Yan etkileri arasında baş dönmesi, mide bulantısı ve kabızlık yer almaktadır.Ek olarak ranolazin QTc'yi artırır ve bu nedenle QT uzaması olan veya QT uzatan ilaçlar kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Trimetazidin: Anti-iskemik mekanizması miyokard hücrelerinde yağ asidi metabolizmasını (β -oksidasyon) inhibe edip sekonder olarak glukoz metabolizmasını (glikoliz) artırarak iskemiye hücresel toleransı arttırdığı düşünülmektedir. Kronik iskemik kalp hastalığı olan olgularda nitrogliserin kullanımını ve anginal epizotları azalttığı, egzersizle iskeminin ortaya çıkışını geciktirdiği ve koroner akım rezervini artırdığı rapor edilmiştir . Anti-iskemik etkisi kalp hızı veya kan basıncındaki değişikliklerle ilişkili değildir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal yan etkiler olup insidansı düşüktür. Bunun yanında bulantı, baş ağrısı ve hareket bozukluklarına da yol açtığı bildirilmiştir. Parkinson, huzursuz bacak sendromu, tremor ve diğer hareket bozuklukları varlığında ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda kullanılmaması önerilmektedir. Sonuç olarak standart antianginal tedaviye rağmen semptomatik olgularda veya standart tedaviye intolerans durumunda veya revaskülarizasyon tedavisine uygun olmayan olgularda ikincil sırada tercih edilmesi önerilmektedir.⁽¹⁰⁾



Antitrombositler ajanlar (Aspirin, klopidogrel, tikagrelor); Trombosit agregasyonunu azaltarak inme, MI ve ölüm oranlarını azaltır. Kararlı KAH hastalarında fayda ve risk arasında olumlu oranı ve düşük maliyeti nedeniyle, düşük doz aspirin (75–81mg) çoğu vakada seçilecek ilaçtır. Aspirin gerçek alerji veya intoleransı olan hastalar için klopidogrelin periferik, serebral ve koroner damar hastalıklarında fatal veya nonfatal vasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.⁽¹⁾ MI ve ölümden korunma sonuçlarında ikili antiplatelet tedavinin lehine fayda gösterilmemiştir. Sadece yüksek riskli hastalardan oluşan (yakın zamanda geçirilmiş MI öyküsü olan) bir alt grup analizinde aspirin klopidogrel eklenen grupta kardiyovasküler olayların azaldığı saptanmıştır. Son 1-3 yıllarında MI öyküsü olan hastalarda aspirin ile birlikte günlük iki doz tikagrelor (60–90mg) kullanımında günlük sadece aspirin kullanımına göre MI, ölüm ve inme riskinde %15 oranında azalma saptanmıştır. Ancak bu strateji artmış TIMI majör kanama riskini de beraberinde getirmiştir.⁽¹⁾

Antikoagulan tedavi: Düşük doz rivaroksaban ile aspirin kullanımı (2.5 mg 2*1) ölüm, MI ve inme birleşik sonlanımında %24 risk azalması sağlarken majör kanamalarda artış ile ilişkili bulunmuştur.⁽¹⁾

Lipit düşürücü ajanlar: Lipit düşürücü ajanlarla (özellikle statinler) sekonder korumanın tekrarlayan kardiyovasküler olaylar için belirgin risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Kanıtlanmış KAH olan hastalarda statinler birinci basamak tedavi olmalıdır. Ezetimib ve PCSK-9 inhibitörleri LDL düzeyinde daha fazla azalma sağlamak için statinlerle beraber kullanılabilir. Fibrat tedavisi veya W3 yağ asitleri maksimal statin tedavisine rağmen sebat eden rezidüel hipertrigliseridemi tedavisi için düşünülebilir.⁽¹⁾

Referanslar

- 1) Brian P. Griffin MD, FACC - Manual of Cardiovascular Medicine-LWW (2018) (page 85-106)
- 2) Current Approach to the Chronic Ischemic Heart Disease in the Light of the Current Diagnosis and Assessment Guidelines: 10.4274/haseki.3540 Med Bull Haseki 2017;55:85-100
- 3) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407-477
- 4) T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı Koroner Arter Hastalığı Klinik Protokolü (Versiyon 1.0) (sayfa 48-64)
- 5) ('diamond' Nat Rev Cardiol. 2018 Feb;15(2):120-132. doi:10.1038/nrcardio.2017.131.
- 6) Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Eur J Prev Cardiol. 2015 Jul;22(7):837-48. doi: 10.1177/2047487314533217. Epub 2014 Apr 28.
- 7) Treatment of Angina: Where Are We? Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Cardiology. 2018;140(1):52-67. doi: 10.1159/000487936. Epub 2018 Jun 6.
- 8) Stable angina pectoris: current medical treatment. Siama K, Tousoulis D, Papageorgiou N, Siasos G, Tsiamis E, Bakogiannis C, Briasoulis A, Androulakis E, Tentolouris K, Stefanadis C. Curr Pharm Des. 2013;19(9):1569-80.
- 9) Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Contemporary Review. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Nov;22(6):499-510. doi: 10.1177/1074248417698224. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28361599
- 10) The Effectiveness of Trimetazidine Treatment in Patients with Stable Angina Pectoris of Various Durations: Results from the CHOICE-2 Study. Glezer M, CHOICE-2 study investigators. Adv Ther. 2018 Jul;35(7):1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4. Epub 2018 May 15.
- 11) Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):309-16. doi: 10.1001/jama.291.3.309.

Kronik Total Oklüzyon

Özetleyen - Derleyen

Dr. Halenur Sarıbaş

Ankara Şehir Hastanesi Kalp Damar Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Özet: Kronik total oklüzyon (KTO), 3 aydan uzun süredir tam tıkalı olan kalp damarı olarak tanımlanabilir. Bu tür tıkanıklıkların tedavisi yeni tıkanmış veya daralmış ancak tam tıkanmamış damarların tedavisine göre daha zorludur. Bu derlemede, KTO vakalarının invaziv ve medikal yönetimleri özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: kronik total oklüzyon, miyokardiyal revaskülarizasyon, perkütan koroner girişim

Abstract: Chronic total occlusion (CTO) can be defined as a heart vessel that has been completely occluded for more than 3 months. The treatment of such occlusions is more difficult than the treatment of newly occluded or narrowed but not completely occluded vessels. In this review, the invasive and medical management of CTO cases has been summarized.

Keywords: chronic total occlusion, myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention

Kronik total oklüzyon (KTO); tıkalı bir arter segmentinde üç aydan uzun süreli TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 0 akım olarak tanımlanır. KTO olan hastalar kararlı angina, kalp yetersizliği gibi klinik durumlardan yeni başlayan angina veya koroner anjiyografi yapılırken insidental olarak saptanan KTO'lara kadar geniş bir aralıkta klinik ile karşımıza çıkabilmektedir.¹ Koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %16-20'sinde KTO saptanmaktadır.²

Koroner arter hastalığı tedavisinde amaç yaşam kalitesini artırmak, semptomları azaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.³ Optimal medikal tedavi (OMT) ile takip ve perkütan koroner girişim (PKG) KTO tedavisinde kullanılmakta olan tedavi seçenekleri arasındadır. Söz konusu tedavi seçeneklerinin birbirlerine üstünlüğü ve kısıtlılıklarını bilmek ve hasta için uygun yöntemin tercihi tanı anından sonraki en önemli adımı oluşturmaktadır.

Her KTO revaskülarize edilmeli mi? Kime medikal tedavi ile takip kime revaskülarizasyon yapalım?

Her tedavi yönteminde olduğu gibi KTO tedavisinde de revaskülarizasyona karar verirken olası fayda zarar oranı ve planlanan girişimin başarı oranları göz önünde bulundurulmalıdır. KTO lezyonlarının müdahalesinin KTO dışı lezyonların müdahalesine göre daha kompleks ve daha uzun süren prosedürler içermesi ve prosedürel komplikasyonların görece daha çok olması ve başarı oranlarının görece daha düşük olması nedeni ile uygun hastaya uygun tedavi seçeneğini sunmak bu hastaların yönetiminde önem arz etmektedir.

KTO revaskülarizasyonunda hastanın semptomlarında azalma sağlamak, egzersiz kapasitesini artırmak, hayat kalitesini iyileştirmek işlemden beklenen ana faydalardır. Ancak unutulmamalıdır ki bu faydalar işlemin başarı ile tamamlanmasına bağlıdır.⁴

Perforasyon, perikardiyal tamponad, stent trombozu, stent restenozu, böbrek yetmezliği ve periprocedural miyokard enfarktüsü işleme bağlı oluşabilecek komplikasyonlar arasında olup işlem sırasında beklenen olası periprocedural komplikasyon riski %3-4 civarındadır. Ancak bu risk lezyonun anjiyografik olarak kompleksliğinin artması, retrograd yaklaşım gibi ileri KTO tekniklerinin kullanılması, ileri hasta yaşı ve eşlik eden komorbiditelerin varlığında daha da artmaktadır.⁴

Operatörlere fayda zarar analizinde yol göstermesi ve işleme karar vermede yardımcı olması için çeşitli

skorlamalar oluşturulmuştur. Bu skorlamalar ile işlemin başarı şansını, komplikasyon riskini ve işlem sonrası anginada iyileşmeyi öngörmek amaçlanmıştır. İşlemin teknik başarısını öngörmeye PROGRESS-CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention), CASTLE-CTO skorlamaları, komplikasyon riskini öngörmeye OPEN-CLEAN skorlamaları bunlardan bazılarıdır. Ancak bu skorlamaların da kendi içinde kısıtlılıklarının olduğu unutulmamalıdır.^{2,4}

KABG(koroner arter bypass greft) öyküsü, ileri yaş, lezyonun anjiyografik özelliklerine göre belirlenen J-CTO skoru, artmış damar tortuozitesi, tıkalı segmentin uzunluğunun fazla olması, kalsifikasyon derecesi, kollaterallerin durumu, daha önce başarısız KTO girişim öyküsü olması işlemin teknik başarısını ön görmede kullanılan değişkenler arasındadır. KABG öyküsü, lezyon uzunluğu, ileri yaş, retrograd yaklaşım, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun <%50 olması prosedürel komplikasyon riskini öngörmeye kullanılan skorlamalardaki değişkenler arasındadır.^{2,4}

Tedavi öncesinde daha çok semptomatik olan yani daha sık angina, dispne yaşayan veya çok sayıda antianginal ilaç kullanımı olan hastalarda KTO PKG sonrasında semptomlarda iyileşme olasılığı yapılan çalışmalarda daha yüksek saptanmıştır.⁴

KTO PKG işleminin kılavuzlarda belirtilen temel endikasyonunu iskemik semptomların giderilmesi oluşturmaktadır. KTO PKG yapılması planlanan hastalarda anjiyogram görüntülerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi, anatominin anlaşılması prosedürün planlanmasındaki ilk basamaktır. Planlanan prosedüre uygun malzemelerin temini, başlangıçta seçilen stratejinin başarılı olmaması halinde alternatif tekniklere geçilmesi KTO PKG başarısını artıracaktır. KTO PKG deneyimlerinin artması ve uygun malzemelere erişimin kolaylaşması ile prosedürel komplikasyonların da azalması beklenmektedir. Optimum stent açılımını sağlamak ve uzun vadeli advers olay riskini en aza indirmek için stentleme tekniğine azami dikkat gösterilmesi gerekir ve çoğu zaman bunun için intrakoroner görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Intrakoroner görüntüleme ile stent genişlemesi optimize edilebilir ve olumsuz kardiyovasküler olaylar en aza indirilebilir. 19 randomize çalışmanın (2 KTO kohortu dahil) dahil edildiği bir meta-analiz ile de intravasküler ultrason(IVUS) rehberliğinin, anjiyografik rehberliğe kıyasla daha düşük kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IVUS, kontrast madde enjeksiyonu gerektirmemesi, KTO geçişinde yol gösterici olması, oklüzyon geçişinden sonra stentlemede faydaları ile hem prosedürel başarıya katkı sağlamakta hem de advers olayları azaltmaktadır. Bu nedenle IVUS KTO PKG'de tercih edilen görüntüleme yöntemidir.²

Revaskülarizasyon ile optimal medikal tedavinin karşılaştırıldığı randomize çok merkezli bir çalışma olan EUROCTO'da hastalar optimal medikal tedavi (OMT) ve OMT+KTO PKG gruplarına randomize edilmiştir. 12. ayın sonunda OMT+KTO PKG grubunda olan hastaların Seattle angina anketine göre angina sıklığı, hayat kalitesi ve fiziksel kısıtlanmasında daha olumlu gelişmeler gösterdiği bulunmuştur.⁴

Anginası olan izole dominant sağ koroner arter KTO hastalarının dahil ettiği ve hastaların OMT ve OMT+KTO PKG olarak randomize edildiği IMPACTOR-CTO çalışmasında da 12. ayda OMT+PKG kolunda belirgin olarak daha düşük miyokardiyal iskemi yükü bulunmuş ve 6 dk yürüme mesafesinde iyileşme saptanmıştır. Hastaların optimal medikal tedavi (OMT) ve OMT+KTO PKG gruplarına randomize edildiği COMET-CTO çalışmasının 9. aydaki takip sonuçlarında da sadece OMT uygulanan grupta semptomlarda değişiklik olmazken OMT+KTO PKG yapılan grupta hayat kalitesi ve anginada iyileşme saptanmıştır. Semptomlarda iyileşmeyi destekleyen bulgular sunan bu çalışmaların aksine KTO hastalarının PKG yapılan ve yapılmayanlar olarak gruplandırıldığı DECISION-CTO (Drug Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion) çalışmasının ortalama 4 yıllık takip süresi sonunda yaşam kalitesi ve major kardiyovasküler olay sıklığında anlamlı farklılık bulunmamıştır.⁴

Randomize kontrollü çalışmalar dahil edilerek yapılan 2022 yılında yayınlanan başka bir meta analizde de sadece OMT ile takip edilen ve KTO PKG yapılan hastalar arasında tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak mortalite arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Anginal semptomların karşılaştırılmasında ise iki randomize kontrollü

çalışmanın(EUROCTO 2018, EXPLORE 2017) dahil edildiği analizde KTO PKG lehine anlamlı fark saptanır iken Seattle Angina Anketi ile yapılan üç randomize kontrollü klinik çalışmanın (COMET-CTO 2021, EUROCTO 2018, DECISION-CTO 2019) meta analizinde OMT ile KTO PKG arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun karşılaştırıldığı iki randomize klinik çalışmada(REVASC, EXPLORE) da OMT ile KTO PKG arasında anlamlı fark saptanmamıştır.³

19 gözlemsel çalışmanın ve 6 randomize kontrollü klinik çalışmanın dahil edildiği 2022'de yayınlanan bir meta analiz sonucunda KTO PKG yapılan hastaların PKG yapılmayan hastalara göre gözlemsel çalışmaların sonuçlarına göre tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler mortalite ve miyokard enfarktüsü açısından daha iyi klinik sonuçlarının olduğu saptanmıştır. Ancak randomize kontrollü klinik çalışmalarda bu anlamlı fark gösterilememiştir.⁵

2018 ESC revaskülarizasyon kılavuzunda medikal tedaviye dirençli olan veya tıkalı damar sahasına ait dökümanente edilmiş büyük iskemi saptanan KTO hastalarına KTO PKG Class IIa(Kanıt düzeyi:B) ile önerilmekte iken bahsi geçen çalışmalar sonucunda 2021 ACC/AHA koroner arter revaskülarizasyon kılavuzunda “Uygun anatomisi olan KTO dışı lezyonların tedavisinden sonra anginası devam eden hastalarda KTO PKG'nin semptomları iyileştirmede faydası kesin değildir.” denilerek KTO PKG önerisi Class IIb (Kanıt düzeyi B)'ye düşürülmüştür.^{4,6,7}

Literatürdeki çalışmaların kendi içerisinde kısıtlılıkları ve farklı sonuçları olmakla birlikte 2021 ACC/AHA koroner arter revaskülarizasyon kılavuzundan KTO PKG girişim öneri düzeyi IIb ye düşürülmüş olsa bile KTO PKG bazı hastalarda tedavideki önemli yerini korumaktadır. KTO PKG nin tedavideki yeri ve etkinliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

- 1) Topcu S, Sevimli S. Kronik Total Oklüzyonda Perkütan Koroner Girişim. Spec Top.
- 2) Azzalini L, Karpalotis D, Santiago R, et al. Contemporary Issues in Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(1):1-21. doi:10.1016/j.jcin.2021.09.027
- 3) Semlitsch, Th., Zipp, C., Loder, C. Percutaneous coronary interventions (PCI) for chronic total occlusion (CTO). AIHTA Decision Support Documents No. 64/1. Update 2022; 2022. Vienna: Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.
- 4) Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, Brilakis ES. Scores for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: A Window to the Future? J Am Heart Assoc. 2022;11(10):e026070. doi:10.1161/JAHA.122.026070
- 5) Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, et al. E-31 | Meta-analysis of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention vs. Medical Management Only in Observational Studies and Randomized Controlled Trials. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(3):100291. doi:10.1016/j.jscai.2022.100291
- 6) Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3). doi:10.1161/CIR.0000000000001038
- 7) Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

Güncel Tedavi Kılavuzları Işığında Kronik Koroner Sendromda Girişimsel Tedavi Yaklaşımı

Özetleyen - Derleyen

Dr. Osman Muhsin Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Özet

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapındaki en sık ölüm nedeni olmak ile beraber bu grupta Koroner arter hastalığı; en yüksek ölüm oranlarına yol açan ve en yaygın kardiyovasküler hastalık türüdür. Büyük çoğunluğu medikal tedavi ile etkili ve güvenli bir şekilde tedavi edilebilse de, revaskülarizasyon stratejileri çok sayıda hasta için önemini korumaya devam etmektedir. Kronik koroner sendrom tedavisinde temel amaç yeni bir miyokard infarktüsü ve ölümü engelleyerek yaşam beklentisini uzatmak ve anginanın sıklığını ve şiddetini azaltarak hayat kalitesini arttırmaktır. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar anti-iskemik ve anti-anginal tedavinin temel taşını oluştururken, mevcut geleneksel ajanlara rağmen dirençli anginası olan hastalarda yeni anti-anginal ajanların kullanılması düşünülmelidir. Farmakolojik ajanların yanında hastaların tedavi planlaması içinde mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri yer almalı ve hastalar bu konuda sıkı sıkıya bilgilendirilmelidir. Her ne kadar kronik koroner sendromlarda revaskülarizasyon tedavilerinin (perkütan koroner girişim veya koroner arter by-pass cerrahisi) mortalite ve prognoz üzerine optimal medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiş olsa da optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda anginayı ve anti-anginal ilaç kullanım ihtiyacını daha etkili bir şekilde azalttığı, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu yazımızda Avrupa Kalp Cemiyeti tanı ve yönetim kılavuzları ışığında kronik koroner sendroma güncel revaskülarizasyon yaklaşımını özetlemeye çalışacağız.

Anahtar Sözcükler: İskemik kalp hastalığı, kronik koroner sendrom, revaskülarizasyon

KRONİK KORONER SENDROMDA REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİ

CCS'li hastalarda semptomları azaltmak, aterosklerozun ilerlemesini durdurmak ve aterotrombotik olayları önlemek için optimal tıbbi tedavi anahtardır. Miyokardiyal revaskülarizasyon, medikal tedaviye ek olarak CCS yönetiminde merkezi bir rol oynar, ancak her zaman medikal tedavinin yerini almadan ona ek olarak kullanılır. Revaskülarizasyonun iki amacı, anjinal hastalarda semptomların giderilmesi ve/veya prognozun iyileştirilmesidir.

AKS varlığında PKG'nin mortaliteyi ve nonfatal Mİ gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında yapılan çalışmalar ve meta-analizler sonucunda revaskülarizasyon tedavisinin (PKG veya KABG) KKAH'de optimal medikal tedaviyle (OMT) karşılaştırıldığında ölüm veya Mİ gelişimini azaltmadığı bildirilmiştir. ^(1,2,3)

Bunun yanında kronik stabil anginada revaskülarizasyon tedavisi yalnız OMT ile karşılaştıran birçok köşetaşı çalışma bulunmaktadır:

Bu konuda yapılmış en önemli çalışma "Veterans Administration Comparison of Angioplasty with Medical Therapy (ACME)"dir. Bu randomize çalışmada stabil angina pektorisli ve tek damar hastalığı olan 212 hasta, tıbbi tedavi ve PTKA yapılmak üzere ikiye ayrılmış ve 6 ay takip edilmiştir. PTKA yapılan grupta anginanın geçmesi (%64'e karşılık %48) ve egzersiz toleransındaki artış tıbbi tedaviye göre üstün görülmüştür, ancak yeniden PTKA ve koroner baypas operasyonu bu hastaların %15'inde gerekli olmuştur.

ACME-2 çalışmasında iki damar hastalığında karşılaştırma yapılmıştır. İki damar hastalarında randomize biçimde tıbbi tedavi ile PTKA sonuçlarını karşılaştırmalı inceleyen bu çalışmada 101 erkek hastada her iki tedavi yöntemi sonucunda benzer iyileşme görülmüştür.

Bir diğer önemli çalışma Medikal tedavi, anjiyoplasti veya cerrahi tedaviyi karşılaştıran MASS çalışmasında proksimal sol ön inen arter lezyonu olan hastalar tıbbi tedavi, PKG veya KABG koluna randomize edilmiştir. Ölüm, MI, dirençli anginadan oluşan primer sonlanım noktası açısından gruplar arasında fark gözlenmezken, kardiyovasküler olaydan uzak kalma olasılığı bakımından cerrahi yöntemin en iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.

Son olarak 2023 ocak ayında bu konuda yayınlanan bir meta-analizde sol ana koroner (LMCA) lezyonu olan ve düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kronik koroner sendromlu hastalarda revaskülarizasyon stratejilerinin sonuçlar ve prognoz üzerine etkisini karşılaştıran meta-analiz sonuçlarına göre fizyoloji kılavuzluğunda yapılan perkütan koroner girişimler (FFR, RFR vb.ile) ve koroner bypass cerrahisi, anjiyografi kılavuzluğunda yapılan perkütan koroner girişimlerden daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Kronik koroner sendromlarda tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında ise koroner bypass greft cerrahisi daha yüksek inme riski pahasına; miyokard infarktüsü ve ölüm oranlarında azalma ile ilişkili tek revaskülarizasyon stratejisidir. ⁽⁵⁾

Bu konuda son olarak 2019 yılında yayınlanan ESC kılavuzuna göre revaskülarizasyonun medikal tedaviye üstün olduğu durumlar şu şekildedir:

1-Anjina semptomu varsa ve Dökümente iskemi varlığında:

Çoklu damar hastalığı yok ise veya

Çoklu damar hastalığı olup tanımlanmış lezyonlar FFR \leq 0.80 veya iwFR \leq 0.8 ise

2- Anjina semptomu varsa ve Dökümente iskemi yok ise darlığın çapı $>$ 90% ise, Major damarlarda FFR \leq 0.80 veya iwFR \leq 0.89 ise, koroner arter hastalığına bağlı LVEF \leq 35% ise

3- Anjina semptomu yok iken Dökümente iskemi varlığında iskemi alanı sol ventrikülün %10 undan fazla ise,

4- Anjina semptomu yok iken Dökümente iskemi yok ise darlığın çapı $>$ 90% ise, Major damarlarda FFR \leq 0.80 veya iwFR \leq 0.89 ise, koroner arter hastalığına bağlı LVEF \leq 35% ise

Sonuç olarak Stabil anginalı hastalarda, miyokard infarktüsü ya da ölüm riski açısından, PTKA'nin tıbbi tedaviye üstün olduğuna ilişkin ikna edici kanıt henüz yoktur. Girişim yapılması bu nedenle, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan angina ve iskemi varlığında beklenebilecek yarara dayanarak karşılaştırılır. Güncel tedavi kılavuzlarında KKAH'de revaskülarizasyon tedavisi OMT ile kontrol edilemeyen ciddi iskemisi olan veya yüksek riskli koroner anatomisi olan bireylerde uygun tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

Referanslar

1. Al Mobeirek AF, Albackr H, Al Shamiri M, Albacker TB. Review of Medical Treatment of Stable Ischemic Heart Disease. International Journal of Clinical Medicine 2014;5:249-59.
2. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.
3. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/ SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation 2011;124:e574-651
- 4- Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The medicine, angioplasty or surgery study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. J Am Coll Cardiol 1995;26:1600-5
- 5- Mattia Galli et al. Revaskularization strategies versus optimal medical therapy in chronic coronary syndrome : A network meta-analysis

Kronik Koroner Sendromda Güncel Antianjinal ve Anti-iskemik Tedavide Yeni Tedavi Modaliteleri

Özetleyen - Derleyen

Dr. Semanur Vural

Dr. Siyami Ersek Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Hastanesi

ÖZET

Kronik koroner sendromda %2-24 oranında stabil anjina görülmektedir. Anjinanın şiddeti ve sıklığı kişinin yaşam kalitesi üzerinde oldukça etkilidir. Optimal medikal tedavi ve revaskülarizasyona rağmen, dirençli anjinada yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bu yazıda, üzerinde durulan yeni tedavi modalitelerine değinilecektir.

Anahtar Sözcükler: Kronik koroner sendrom, refrakter anjina, antianjinal tedavi,

ABSTRACT

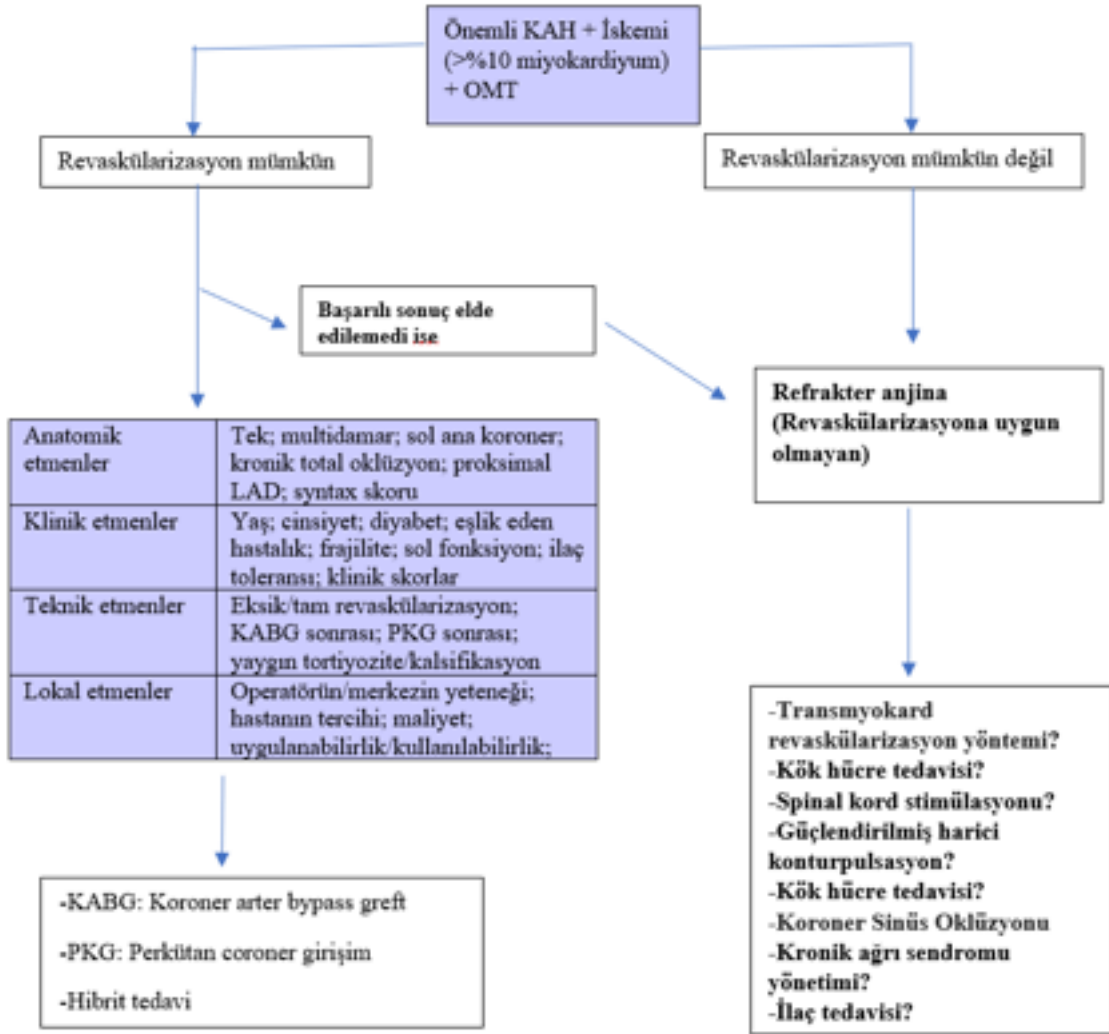
Stable angina is seen in 2-24% of chronic coronary syndrome. The severity and frequency of angina is highly effective on a person's quality of life. Even though optimal medical treatment and revascularization therapy, new treatment modalities are being investigated in refractory angina. In this article, new treatment modalities will be discussed.

Key words: Chronic coronary syndrome, refractory angina, antianginal therapy

GİRİŞ

Anti-anjinal medikal tedavi, PCI veya CABG gibi invaziv tedavi yöntemlerine rağmen stabil koroner arter hastalığı olan kişilerde anjina varlığı yaklaşık %20'dir (1). Tedavi edilmiş makrovasküler hastalığa rağmen, mikrovasküler hastalık nedeni ile hastalar ağrı duymaya devam edebilir. 2019 ESC Kronik Koroner Sendrom Tanı ve Tedavi kılavuzunda refrakter anjina obstrüktif koroner arter hastalık varlığında, medikal tedavi, PCI veya CABG'a rağmen kontrol edilemeyen iskemiyeye bağlı olarak 3 aydan uzun süren anjina olarak tanımlanmıştır (2).

Prognoz üzerinde faydası net olarak belirlenmiş olmasa da refrakter anjina tedavisi özellikle semptomatik hastalarda yaşam kalitesini arttırmak açısından gereklidir. Medikal veya PCI/CABG tedavisine rağmen dirençli anjinası olan hastalarda yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmıştır ve kılavuzlarda yer almıştır.



Şekil 1: Kanıtlanmış iskemisi olan stabil koroner arter hastalığı (KAH) hastalarında global strateji⁽³⁾. OMT: optimal medikal tedavi, LAD: Sol ön inen koroner arter, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, PKG: Perkütan koroner girişim

1)Transmyokard laser revaskülarizasyon yöntemi

Bu tedavi yöntemi ile iskemik miyokartta yeniden perfüzyon sağlamak amacı ile kanallar oluşturulur. Fakat herhangi bir randomize kontrollü çalışmada fayda gösterilemediği gibi artmış perioperatif mortalite raporlanmıştır⁽⁴⁾. COCHRANE derlemesinde TMR tedavisinin zararının faydasından fazla olduğu belirtilmiş olup ESC kılavuzlarında sınıf 3 endikasyon ile önerilmemektedir.2014 ACC/AHA kılavuzlarında ise 2b endikasyon ile yer almaktadır⁽⁵⁾.

2)Güçlendirilmiş harici konturpulsasyon (Enhanced external counterpulsation-EEC)

Bu tedavi yönteminde her iki bacağı manşon bağlanır ve egzersiz sırasında aralıklı olarak erken diyastolde önce alt bacakta, ardından alt ve üst uyluk bölgesine yerleştirilenler 300 mmHg'ya kadar şişirilir. Arteriyel dolaşımda EECP, İABP'a benzer şekilde kan basıncında diyastolik artışa, geç diyastolde retrograd akım nedeni ile koroner perfüzyonda iyileşmeye ve LV end-diyastolik basınçta azalmaya neden olur. Venöz dolaşımda ise, artan venöz dönüş nedeni ile RV dolum basıncını artırır. Bir terapi için birer saatlik 35 seans önerilmektedir. EECP'nin refrakter anjinayı geriletmesi 2b kanıt düzeyi ile birkaç denemede gösterilmiş ve 1996'dan bu yana bu endikasyon için FDA tarafından onaylanmıştır.

2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS kılavuzunda stabil iskemik kalp hastalığı olanlarda EECP sınıf 2b olarak önerilmektedir 139 kişinin katıldığı MUST-EECP çalışmasında anjina pectorisi olan efor pozitif hastalar 4-7 hafta boyunca 35 saatlik EECP yapılan grup plasebo grubu olarak değerlendirilmiş; EECP'nin güvenli ve tolere edilebildiği görülmüş, EECP grubunda anjinada azalma kaydedilmiştir.

| TEDAVİ YÖNTEMİ | 2013 ESC KAH Tanı ve Yönetimi Kılavuzu | 2014 ACC/AHA Kararlı KAH Tanı ve Yönetimi Güncellenen (Update) Kılavuzu |
|--|--|---|
| Transmiyokardiyal revaskülarizasyon (TMR) | OMT ve/veya revaskülarizasyona rağmen refrakter anjinası mevcut olan hastalarda semptom giderilmesi için düşünülmemelidir Class 3-A) | OMT ve/veya revaskülarizasyona rağmen refrakter anjinası mevcut olan hastalarda semptom giderilmesi için düşünülmelidir (Class 2b- B) . |
| Güçlendirilmiş harici konturpulsasyon (EECP) | OMT ve/veya revaskülarizasyona rağmen refrakter anjinası olan hastalarda semptom giderilmesi için EECP düşünülmelidir (Class 2a-B). | OMT ve/veya revaskülarizasyona rağmen refrakter anjinası olan hastalarda semptom giderilmesi için EECP düşünülmelidir (Class 2b-B). |
| Spinal kord stimülasyonu (SCS) | OMT ve/veya revaskülarizasyona rağmen refrakter anjinası olan hastalarda semptom giderilmesi için SCS düşünülmelidir (Class 2b-B). | OMT ve/veya revaskülarizasyona rağmen refrakter anjinası olan hastalarda semptom giderilmesi için SCS düşünülmelidir (Class 2b-C). |
| ACC/AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti, ESC: Avrupa Kalp Cemiyeti, KAH: Koroner arter hastalığı, OMT: Optimal medikal tedavi | | |

3) Spinal kord stimülasyonu

İskemi miyokard kökenli olmasına rağmen, anjina ancak kortekse ulaşma halinde hissedilir. Potasyum ve laktat gibi mediatörlerin miyokarda birikmesi, ağrı liflerinde aktivasyona neden olur. Elektriksel aktivite spinal kord, bazal ganglion ve son olarak anjinanın algılandığı frontal kortekse iletilir (7). Ağrı liflerinin girdiği spinal kordun aktivasyon alanlarının ağrı sinyallerini inhibe edeceği ya da bloke edebileceği öne sürülmüştür. Lokal anestezi altında 1 veya 2 epidural lead torasik epidural aralığa yerleştirilir. Lead yerleşimi için en sık C7/T1 ve T1/T2 bölgeleri kullanılmaktadır. Bu prosedürün istenilen etkileri miyokard perfüzyon ve oksijen tüketiminde iyileşme sağlamasıdır, bu da iskemisi olan hastalarda ST segment depresyonunda azalma ile sonuçlanır⁽⁸⁻⁹⁾.

Beş denemenin meta-analizinde PCI/CABG için uygun olmayan refrakter anjinası olan hastalarda spinal kord stimülasyonunun egzersiz süresinde uzama, anjina sıklığı ve nitrat tüketiminde azalma sağlaması nedeni ile medikal tedaviye destek terapisi olarak düşünülebileceği öne sürülmüştür (10) (kanıt düzeyi 2b B).

4) Rekürren restenozlarda RT

İlaç kaplı stent kullanımına rağmen stent trombozu hala görülebilmektedir. İntrakoroner görüntüleme ile yanıt alınamayan ya da CABG için uygun aday olmayan hastalarda bu durumda RT düşünülebilir. Tekrarlayan restenozu ve en az 2 stenti olan 328 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 131 hastaya PCI uygulanırken 197 hastaya intravenöz brakiterapi verilmiş. Primer sonlanım olarak MACE gelişiminin brakiterapi alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu (%13.2-%28.2) ve intravenöz radyasyon tedavisinin etkili olduğu görülmüştür⁽¹¹⁾.

5) Unroofing of myokardial muscle bridges

Yapılan koroner anjiyografilerde müsküler bridge oldukça yaygındır. Miyokardiyal kan akımının %80'inden fazlasının diastolde gerçekleşmesi nedeni ile sistol sırasında görülen bu durumun iskemiye katkısı net değildir. Miyokardiyal köprülerin hemodinamik önemi FFR kullanılarak değerlendirilebilir.

Cerrahi unroofing maksimal medikal tedaviye dirençli izole semptomatik ve hemodinamik olarak anlamlı miyokardda olası bir tedavi olarak önerilmiştir. Kanıt düzeyi düşük ve 1 yılı aşana uzun dönem sonuçları hala net olmamakla beraber koroner arter peelingi nedeni ile uzun dönemde koroner lezyonlara neden olabilir.

6) Kardiyak rehabilitasyon

AMI sonrası KY ve stabil anjinası olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon önerilen bir terapidir. Yapılan bir meta-analiz, kardiyak rehabilitasyonun stabil anjina pektorisli hastalarda kısa süreli egzersiz kapasitesini artırabileceği sonucuna vardı⁽¹²⁾.

7) Koroner Sinüs Oklüzyonu

1950 ve 60'larda Claude Beck şiddetli anjinası olan hastalarda koroner sinüs basıncını arttırmak ve miyokardiyal akımın iskemik alanlara dağılımını sağlamak amacıyla cerrahi olarak koroner sinüsü daraltmıştır. Başlangıçta anjinada gerileme ve 5 yıllık mortalitede azalma olduğu düşünülmüştür. Koroner bypass cerrahisini gelişmesiyle bu yöntemden vazgeçilmiş olup, son zamanlarda medikal tedaviye dirençli kronik anjinası olan hastaların artması ile bu yöntem tekrar canlandırılmaya başlanmıştır.

Beck prosedürünün perkütan benzeri olarak Koroner Sinüs Reducer geliştirilmiştir. Koroner sinüs lümeninde kalıcı odak yaratmak ve basınç gradiyenti oluşturmak amacıyla tasarlanmış balon expandable paslanmaz çelik bir ağıdır⁽¹³⁾. Sağ juguler ven yolu ile koroner sinüse implante edilir. FDA, Reducer'ı maximal medikal tedaviye rağmen iskemi kanıtı mevcut olan, semptomatik refrakter anjinası olan hastalarda onayladı (kanıt düzeyi 2b B). Anti-anginal ve antiiskemik etkinin koroner venöz sistemde geriye doğru basınç yükselmesi ile subendokardiyal myokardda vasküler dirençte azalma ile olduğu gözlenmiştir. Subendokardiyal kan akışında artışla birlikte LVEDPta azalma ve kontraktilitede düzelme izlenir. Bu prosedür sadece sol korone arter lezyonlarına bağlı refrakter najina tedavisinde etkilidir.

8) Anjiogenetik tedaviler

İskemi bölgesinde, hipoksi inducible factor 1, nitrik oksit ve VEGF salgılayan spesifik moleküler yollar anjiyogenezi indükler. Diğer organlar gibi kalp de kan akımını iskemik alana yönlendirebilmek için kollateraller geliştirebilir. Tekrarlayan iskemi de anjiyogenezi stimüle eder. AGENT çalışmasında intrakoroner adenoviral FGF4'ün özellikle postmenopozal kadınlarda olmak üzere egzersiz süresinde iyileşme gerçekleştirdiği izlenmiştir⁽¹⁴⁾. Yakın zamanda VEGF-D refrakter anjinası olan hastalarda test edilmiştir. KAT101 çalışması 1 yıllık takipte, yapılan PET analizinde tedavi edilen bölgede perfüzyon rezervinde önemli artış olduğunu göstermiştir. Avrupa'da 6 merkezde çok merkezli faz 2b çalışması devam etmektedir.

9) Kök hücre tedavisi

İskemik miyokard rejenerasyonunun ve bu dokuyu besleyen yeni damar oluşumunun, enfarktüs sonrası kalp yetmezliği ve fatal aritmileri olan hastalarda belirgin etkisi mevcuttur. Kök hücre kullanımı, bu aşamada üzerinde durulan bir yaklaşım olup üç faz 2 çalışma meta-analizinde CD34+ hücrelerinin şiddetli refrakter anjinası olan hastalarda anjina sıklığı ve egzersiz toleransında iyileşme, tüm ölümlere bağlı mortalitede azalma sağladığı rapor edilmiştir (15). CD133+, BMNC ve CD34+ kullanılan çalışmaların sonuçlarını sentezleyene meta-analiz majör advers kardiyak olay riskinde belirgin azalma raporlamıştır⁽¹⁶⁾. Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin anjiyojenik potansiyellerine dair kanıtlar var olsa da tedavinin refrakter anjina üzerinde etkisine dair klinik kanıtlar belirsizdir. Daha büyük randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

SONUÇ

Kronik koroner sendromda anjina semptom olarak sıklıkla görülmekte ve hasta bazlı uygun tedaviyle semptomlarda azalma sağlanmaktadır. Optimal medikal tedaviye dirençli, refrakter anjinası mevcut olan hastalar revaskülarizasyon ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Optimal medikal tedaviye dirençli ve revaskülarizasyon için uygun aday olmayan hastalarda EECp ve SCS gibi alternatif yöntemler kılavuza girmiş olup yeni tedavi yöntemleri üzerinde araştırmalar ve çalışmalar devam etmektedir.

Referanslar

1. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, Dorian P, Hu D, Shalnova S, Sokn FJ, Ford I, Fox KM, Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease I. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174: 1651–1659.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41: 407–477.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
4. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1021–1028.
5. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC* 2014;64:1929–49.
6. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from The International EECP Patient Registry). *Am J Cardiol* 2006;97:17–20.
7. Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol* 2015;5:929–960
8. Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D, Palmer RB, Neubauer K. Epidural spinal electrical stimulation for severe angina: a study of its effects on symptoms, exercise tolerance and degree of ischaemia. *Eur Heart J* 1992;13:628–633
9. Sanderson JE, Ibrahim B, Waterhouse D, Palmer RB. Spinal electrical stimulation for intractable angina—long-term clinical outcome and safety. *Eur Heart J* 1994; 15:810–814.
10. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, Yong RJ, Djousse L, Gaziano JM, Gerhard-Herman MD. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2017; 227:535–542.
11. Varghese MJ, Bhatheja S, Baber U, Kezbor S, Chincholi A, Chamaria S, Buckstein M, Bakst R, Kini A, Sharma S. Intravascular brachytherapy for the management of repeated multimetall-layered drug-eluting coronary stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006832.
12. Long L, Anderson L, He J, Gandhi M, Dewhirst A, Bridges C, Taylor R. Exercise-based cardiac rehabilitation for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2019;6:e000989.
13. Konigstein M, Giannini F, Banai S. The Reducer device in patients with angina pectoris: mechanisms, indications, and perspectives. *Eur Heart J* 2018;39:925–933.
14. Henry TD, Grines CL, Watkins MW, Dib N, Barbeau G, Moreadith R, Andrasfay T, Engler RL. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1038–1046.
15. Velagapudi P, Turagam M, Kolte D, Khera S, Hyder O, Gordon P, Aronow HD, Leopold J, Abbott JD. Intramyocardial autologous CD34⁺ cell therapy for refractory angina: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:215–219.
16. Jones DA, Weeraman D, Colicchia M, Hussain MA, Veerapen D, Andiapen M, Rathod KS, Baumbach A, Mathur A. The impact of cell therapy on cardiovascular outcomes in patients with refractory angina. *Circ Res* 2019;124:1786–1795.