



KORONER ARTER HASTALIĞINDA DOĞRU ANTIPLATELET SEÇİMİ

MUSTAFA YURTDAS¹ , MAHMUT ÖZDEMİR² 

ÖZET

Koronar arter hastalığı yaygın bir kardiyovasküler hastalıktır. Antiplatelet tedavi, koroner arter hastalığının tüm formlarında, özellikle de perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda tedavinin temel taşıdır. Güncel antiplatelet tedavi, aterotrombotik komplikasyonların önlenmesinde yüksek düzeyde etkilidir. Kanama riskini artırmadan aterotrombotik olayları daha iyi önleyici özelliklere sahip hem oral hem iv yeni antiplatelet ilaçlar klinik kullanıma girmiştir. Bu makalenin amacı, soru-cevap tarzında oral ve intravenöz antiplatelet ajanların kullanımı hakkında güncel bilgiler sunmaktır.

ANAHTAR KELİMELE: antiplatelet, koroner arter hastalığı, stentleme, iskemi, oral, intravenöz.

RIGHT CHOICE OF ANTIPLATELETS IN CORONARY ARTERY DISEASE

ABSTRACT

Coronary artery disease is a common cardiovascular disease. Antiplatelet therapy is the cornerstone of treatment in all forms of coronary artery disease, especially those undergoing percutaneous coronary intervention. Contemporary antiplatelet therapy is maximumly influential in prohibiting atherothrombotic complications. Novel antiplatelet drugs, both oral and iv, with better preventive properties of atherothrombotic events without increasing the risk of bleeding have entered clinical use. The aim of this article is to provide up-to-date information on the use of oral and intravenous antiplatelet agents in a question and answer style.

KEYWORDS: antiplatelet, coronary artery disease, stenting, ischemia, oral, intravenous.

¹İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

²İSTANBUL BEYKENT ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

Sorumlu Yazar: MUSTAFA YURTDAS

İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

Telefon: +905057671621

E-mail: mustafa.yurtdas@atlas.edu.tr

Gönderim Tarihi: 25 EYLÜL 2023

Kabul Tarihi: 01 ARALIK 2023

YURTDAS M, ÖZDEMİR M. KORONER ARTER HASTALIĞINDA DOĞRU ANTIPLATELET SEÇİMİ. ATLJM. 2023;4(9):32-39.

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, dünya çapında ölümlerin büyük çoğunluğundan sorumlu olan yaygın bir kardiyovasküler hastalıktır. Akut koroner sendromların altında yatan birincil patofizyolojik mekanizma aterotrombozudur. Antiplatelet tedavi, koroner hastalığın tüm formlarında tedavinin temel taşıdır. Akut koroner sendrom ile başvuran ve özellikle perkütan koroner girişim uygulanan hastalar, sonraki aterotrombotik olayları önlemek için mutlaka antiplatelet tedavi almalıdır. Çağdaş anti-trombosit tedavi, aterotrombotik komplikasyonların önlenmesinde maksimum düzeyde etkilidir. Ancak, hastaların önemli bir kısmı uygun tedaviye rağmen tekrarlayan aterotrombotik komplikasyonlar yaşamaya devam etmektedir. Kanama riskini artırmadan aterotrombotik olayları daha iyi önleyici özelliklere sahip hem oral hem de iv yeni antiplatelet ilaçlar klinik kullanıma girmiştir (1-10). Yine, koroner stent uygulaması yapılan hastalarda yapılacak herhangi bir cerrahi işlemde antiplatelet ilaçların yönetimi konusundaki bilgiler yetersizdir. Bu makalenin amacı, perkütan koroner girişim öncesi, sırası ve sonrasında oral ve intravenöz antiplatelet ajanların kullanımına ilişkin bazı sorular ve bu sorulara verilen yanıtlar temelinde güncel bilgiler sunmaktır.

KLİNİK SORULAR

Soru-1. PKG sonrası sonuçlar iskemik olaylardan ve kanama komplikasyonlarından hangi şekilde etkileniyor? Kanama mı yoksa iske mi daha fazla zararlı?

On yıllardır iskemik sonuçlara ve iskemik sonuçların ne kadar kötü olduğuna dair çok daha fazla vurgu yapılırken, kanama konusunda "Tamam, önemli değil; transfüzyon yapılır ve her şey yoluna girer" gibi daha iyimser yorumlar yapılmaktaydı. Ancak gerçekte, literatür çok tutarlı bir şekilde bir kanama olayının tekrarlayan bir iskemik olay kadar kötü olduğu yönündedir. Bu veriler, kanama ve iskemik olayların 1 yıllık mortaliteyi benzer şekilde ön gördüğünü açıkça göstermektedir. Eğer bir hasta her ikisine de sahipse, bu daha da kötüdür. Bu nedenle klinisyenlerin hem kanamayı hem iskemik olayları azaltmak için tüm tedbirleri almaları gerekmektedir (1,2). Tablo 1' de perkütan koroner girişim uygulanan koroner arter hastalarında 1-yıllık mortalitenin bağımsız ön gördürücüleri gösterilmiştir.

Tablo-1. Perkütan koroner girişim uygulananlarda 1-yıllık mortalitenin bağımsız ön gördürücüleri (1)

Değişken	Tehlike Oranı (%95 Güven Aralığı)	P
Otuz gün içinde Kanama	2.96 (1.96-4.48)	<0.001
Otuz gün içinde Miyokart Enfarktüsü	2.29 (1.52-3.46)	<0.001
Otuz gün içinde Acil Revaskülarizasyon	2.49 (1.16-5.35)	0.019
Yaş (yıl)*	2.27 (1.78-2.89)	<0.001
Diyabet	1.47 (1.11-1.96)	0.008
Çok damar koroner arter hastalığı	2.72 (1.58-4.67)	<0.001
Yükselmiş troponin	1.77 (1.27-2.47)	<0.001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	0.71 (0.60-0.85)	<0.001
Kreatinin düzeyi †	1.10 (1.06-1.14)	<0.001

*10 yıllık yaş artışı için hesaplanmıştır. † Konsantrasyonda 0.25 mg/lık bir artış için hesaplanmıştır.

Soru-2. Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda P2Y12 inhibitörü seçimi nasıl olmalıdır?

Özellikle de STEMI veya akut koroner sendrom sırasında prasugrel ve tikagrelorün klopidogrelenden daha üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt vardır. Ve tabii ki prasugrel ve tikagrelor, hem TRITON-TIMI 38 hem PLATO çalışmasında çok sayıda hasta üzerinde çok iyi çalışılmıştır (3,4). Daha da önemlisi, prasugrel ile ilgili elimizdeki verilerin çoğu perkütan koroner girişim uygulanan hastalardan gelmektedir. Bu nedenle, STEMI hastasında PKG uygulayacağımız için prasugrel ön plana çıkmaktadır. Prasugrel'in diğer avantajı günde bir kez dozlanmasıdır. Öte yandan, hastanın başvuru anında AKS kliniğe sahip olması tikagrelorun kullanılması için yeterli bir sebeptir. Hastayı tedavi edin ya da etmeyin/medikal olarak yönetin ya da hastaya PKG veya CABG uygulayın, bu hasta gruplarının hepsi sadece PLATO çalışmasına değil, daha sonra üstünlük açısından oldukça iyi sonuçlar veren birçok çalışmaya da dahil edilmişti. Ve mortalitede azalma gösteren tek ilaçtı (4,5). Günde iki kez dozlama gerektirmesi ve nefes darlığı gibi bazı yan etkileri tikagrelorun dezavantajlarını oluşturmaktadır. Kılavuzlar bu tip hastalarda sınıf-1 endikasyon ile klopidogrel'in de verilebileceğini söylüyor (6,7). Ancak, kanama riski yüksek bir hastanız olduğunda her ne kadar klopidogrel'i öncelikli olarak vermeniz gerekse de klopidogrel'in akut koroner sendrom tablosundaki hastalarda tikagrelor/prasugrelenden geri bir planda olduğunu bilmek önemlidir. Ve son olarak, oral

P2Y12 inhibitörlerinden herhangi birini almamış ve özellikle gastrointestinal emilim sorunları olan veya entübe veya bilinçsiz olan veya geniş miyokart enfarktüsü tablosu veya bulantı-kusması olan hastalarda geri dönüşümlü, dakikalar içinde hızlı etkili olan iv cangrelor kullanmak son derece yararlı olacaktır (2).

Soru-3. Akut koroner sendrom esnasında oral P2Y12 ajanların farmakodinamiğini etkileyen hangi durum ortaya çıkar?

Oral P2Y12 ajanların çoğu ön ilaçtır ve bu nedenle emilmeleri ve dönüştürülmeleri gerekir, ancak bu emilim süreci gastrointestinal motilitedeki azalma nedeniyle akut koroner sendrom (AKS) tablosunda yavaşlar ve morfin gibi opiatların kullanımıyla daha da kötüleşebilir. Dolayısıyla, bu durum bu tür ilaçların etki başlangıcının gecikmesine yol açar. Aslında kafa karışıklığı, prasugrel ve tikagrelor gibi yeni nesil P2Y12 inhibitörlerinin klopidogrel'den daha güçlü olduğuna inanılmasından kaynaklanmaktadır. "Tamam, bu oral ilaçları verebilirsiniz ve sorun olmaz" diye düşünülüyor. Ama durum böyle değil. Aksine, çalışmalar akut koroner sendromlu özellikle ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI), kardiyojenik şok ve hemodinamik bozukluğu olan hastalarda antiplatelet ilaçların etkilerinin tamamıyla başlamasının 4 ila 6 saat gecikebildiğini göstermektedir, bu da özellikle bu gibi yüksek riskli durumlarda intravenöz ajanlara sahip olmanın önemini vurgulamaktadır (2,6-9).

Soru-4. Cangrelor 'un hangi farmakokinetik özelliği PKG sırasında kullanılmasına katkıda bulunmaktadır?

Yukarıda da açıklandığı gibi ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI), kardiyojenik şok ve hemodinamik bozukluğu olan hastalarda gastrointestinal motilitenin yavaşladığı bilinmektedir. Bu gibi durumlarda klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel gibi oral ilaçları ezerek vermek emilimlerine biraz yardımcı olabilir, ancak kesinlikle bir iv ilaç kadar etkili ve hızlı olmayacaktır. Cangrelor, hızlı etki başlangıçlı ve geri dönüşümlüdür ve kısa bir yarı ömre sahiptir (3-6 dk). Bu nedenle etkisi hızlı başlar ve hızlı biter. Bu özellik, şok ve AKS için çok idealdir. Açmakapama düğmesi gibi; infüzyonu başlatıyorsunuz ve anında trombosit inhibisyonu neredeyse tamamlanıyor. Infüzyonu durduruyorsunuz ve 60 dakika içinde başlangıçtaki trombosit fonksiyonuna geri dönüşüyorsunuz. Dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlamamız gerekmiyor. Bu önemlidir; çünkü gelen hastaların çoğunda laboratuvar verileri hakkında hiçbir şey bilmiyoruz (2,8,9). Dolayısıyla

cangrelor, daha önce bahsedilen oral ajanların emiliminin geciktiği akut hastalarda kullanılabilecek çok uygun bir ilaçtır. Tablo 2' de antiplatelet ajanların farmakolojik özellikleri gösterilmiştir (8).

Soru-5. Kılavuzlarda P2Y12 inhibitörü al(a)mayan ve PKG uygulanacak bir hasta için hangi hızlı etkili ajan önerilmektedir?

Evet, bu durum özellikle de hastaların kendilerine bir oral P2Y12 inhibitörü veril(e)mediği durumlarda (kararlı anjina pektoriste kompleks girişim veya AKS nedeniyle PKG' ye alınacak hastalar) önemlidir. ACC/AHA 2021 Miyokardiyal revaskülarizasyon ve ESC 2023 akut koroner sendrom kılavuzları, ağızdan bir P2Y12 inhibitörü al(a)mayan birinde PKG esnasında hızlı etkili bir ajan olan Cangrelor 'un kullanımını önermektedirler (6,7). Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri, PKG esnasında kurtarıcı amaçlı veya seçilmiş hastalarda köprüleme tedavide önerilmektedir (6,7). Cangrelor 'un glikoprotein 2b/3a inhibitörlerine göre kanama riski çok daha düşüktür. Prasugrel ve tikagrelor, klopidogrel' den daha hızlı etki etseler de, kesinlikle Cangrelor gibi bir iv ajanın hızıyla boy ölçüşemezler (2,8,9). Champion-Phoenix çalışmasında PKG uygulanan akut veya kronik koroner arter hastalığı olan geniş bir hasta yelpazesinde, klopidogrel ile kıyaslandığında, Cangrelor kullanımı stent trombozu ve MI dahil erken iskemik olayları azaltmıştır. Bu bulgu, girişim bölgesi ve lezyon karmaşıklığı dahil olmak üzere çoklu alt gruplar arasında da aynı kalmıştır. İskemik fayda, ciddi kanamalarda bir artış olmadan elde edilmiştir (10). Tablo 3' de Akut koroner sendromlu hastalarda ACC/AHA 2021 Miyokardiyal revaskülarizasyon ve ESC 2023 akut koroner sendrom kılavuzları önerileri gösterilmiştir (6,7).

Soru-6. Oral alım zorluğu olan AKS hastasında PKG girişim sırasında bir P2Y12 inhibitörü nasıl verilmelidir?

STEMI kliniği ve entübe edilen hastalar oral alımı zor olan hastalardır. Bu hastalarda mevcut klinik tablo nedeniyle genellikle gastrointestinal emilim de azalmıştır. Özellikle morfin ve fentanil gibi anestezi ilaçlarının etkisi ile gastrointestinal emilimde azalma daha da artmaktadır. Bu hastalarda bir P2Y12 inhibitörü ezilerek ve bir miktar su ile beraber nazo-gastrik sonda yoluyla verilmektedir. Yine kusan hastalarda da P2Y12 inhibitörü oral alımı bozulmuştur ve ezilmiş P2Y12 inhibitörü verilmesinden sonra dahi trombosit inhibisyonu yeterli sevide olmayabilir.

Tablo-2. Antiplatelet ajanların farmakolojik özellikleri (8)				
	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Cangrelor
Ön-ilaç	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Reseptör blokajı	Geriyeye dönüşümsüz	Geriyeye dönüşümsüz	Geriyeye dönüşümlü	Geriyeye dönüşümlü
Yarı ömrü	~ 6 saat	< 5 dk	6-12 saat	3-6 dk
Bağlanma bölgesi	ADP	ADP	Allosterik	Bilinmiyor ¹
Alım şekli	Oral	Oral	Oral	iv
Sıklık	Günde bir defa	Günde bir defa	Günde iki defa	Bolus + infüzyon
Etki başlaması	2 – 8 saat	30 dk – 4 saat	30 dk – 4 saat	~ 2 dk
Etki bitmesi ²	5-10 gün	7-10 gün	3-5 gün	60 dk
İlaç etkileşimleri ³	CYP2c19	Yok	CYP3A	Yok
Klinik kullanım	AKS, KKS, PKG, PAH ve İskemik İnme	PKG yapılacak AKS	PKG yapılsın veya yapılmamasın AKS, MI öyküsü	PKG yapılacak tüm hastalar (AKS olsun veya olmasın)

AKS, akut koroner sendrom; KKS, kronik koroner sendrom; PKG, perkütan koroner girişim; PAH, periferik arter hastalığı; MI, miyokart enfarktüsü.
¹ Cangrelor'un P2Y12 reseptör seviyesindeki bağlanma bölgesi net olarak tanımlanmamıştır; yine de cangrelor, ADP sinyalini önleyerek yüksek seviyelerde reseptör doluluğu ile ilişkilidir.
² Oral ve intravenöz ajanlar için sırasıyla yükleme dozu ve bolus uygulamasından sonraki süreleri gösterir. Oral ajanlar için süreler klinik olarak stabil denekleri ifade eder ve ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü geçiren veya opioidlerle tedavi edilen hastalarda uzayabilir.
³ Klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini gösterir.

STEMI hastalarında ON-TIME 3 çalışmasının önceden belirlenmiş bir alt analizinde, ezilmiş tikagrelor sonrası kusan 17 hasta, ezilmiş tikagrelor sonrası kusmayan 178 hasta ile karşılaştırılmıştır. Yüksek trombosit reaktivitesi açısından primer PKG' den hemen sonra kusan hastaların %47,1'inde, kusmayan hastaların %24,7'sine kıyasla yetersiz trombosit inhibisyonu vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (11). Yani ezilmiş tikagrelordan sonra bile kusan iki hastadan biri iyi trombosit inhibisyonuna sahip değildir. Sonuç olarak, STEMI' nin erken saatlerinde kusmanın oral P2Y12 inhibitörlerin daha düşük plazma seviyeleri ve daha yüksek trombosit reaktivitesi ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Bu görüş, kusan STEMI hastalarında yükleme dozu ile yeniden yüklemeyi veya cangrelor veya bir glikoprotein 2b/3a antagonisti gibi iv trombosit inhibitörleri ile tedaviyi desteklemektedir.

Tablo-3. 2021 ACC/AHA Miyokardiyal Revaskülarizasyon) ve ESC 2023 Akut Koroner Sendrom Kılavuz Önerileri (6,7)

	Kanıt Düzeyi Sınıf
PKG uygulanan AKS hastalarında, iskemik olayları azaltmak için P2Y12 inhibitörünün yükleme dozu ve ardından günlük doz önerilmektedir.	1
PKG uygulanan AKS hastalarında, stent trombozu da dahil olmak üzere iskemik olayları azaltmak için klopidogrel yerine tikagrelor veya prasugrel kullanılması mantıklıdır.	2a
İnme veya geçici iskemik atak öyküsü olan ve PKG uygulanan hastalarda prasugrel uygulanmamalıdır.	3 - Zararlı
P2Y12 inhibitörü al(a)mayan PKG hastalarında, intravenöz CANGRELOR peri-prosedürel iskemik olayları azaltmak için makul olabilir.	2b
Büyük trombüs yükü, no-reflow veya yavaş akım varlığında PKG uygulanan AKS hastalarında, intravenöz glikoprotein 2b/3a inhibitörü grubu ilaçlar işlemsel başarıyı artırmak için makuldür.	2a

AKS, akut koroner sendrom; PKG, perkütan koroner girişim.

Soru-7. Primer PKG uygulanacak STEMI hastalarında ezilmiş tikagrelor alımı esnasında iv cangrelor verilmesi güvenilir midir?

CANTIC çalışmasında plasebo ile kıyaslandığında, ezilmiş tikagrelor ile eş zamanlı olarak verilen cangrelor, bolustan 5 dakika sonra P2Y12 reaksiyon birimlerinde azalma ile ilişkilendirilmiş ve bu azalma tüm ilaç infüzyonu süresince devam etmiştir. Ve bu durum, tikagrelor tarafından indüklenen oral P2Y12 inhibisyonunun kullanımıyla ilişkili trombosit inhibisyonundaki boşluğu kapatmak için etkili bir stratejidir. Cangrelor, belirgin bir ilaç-ilaç etkileşimi olmaksızın ezilmiş tikagrelor formülasyonu ile beraber uygulanabilir (12).

Soru-8. AKS ile başvuran bir hastada pre-treatment (ön-tedavi) uygulamak gerekli midir?

Ön-tedavi, AKS ile başvuran bir hastada koroner anjiyografi öncesinde (koroner anatomi henüz bilinmediğinde) ambulans, acil serviste ya da katta bir oral P2Y12 reseptör inhibitörünün verildiği bir stratejidir.

Ön-tedavi kavramının ilk olarak ortaya çıkmasının nedeni oldukça eski ve önemli bir çalışma olan CURE çalışmasıdır, ancak bu çalışma 20 yıldan daha eskidir ve evet, orada bir fayda vardı. Çünkü o dönemde hastaların acil servise başvurmamasından stent takılmasına kadar geçen süre ortalama 10 gündü (2,13). Günümüz (2023) pratiğinde ise hastaların çoğu 24 saat içinde laboratuvara alınmaktadır. Yine ACCOAST çalışmasında NSTE-AKS hastalarında prasugrel ile ön-tedavinin faydası gösterilemedi. Aksine yaşamı tehdit eden kanamalarda anlamlı bir artış gözlemlendi (14). DUBIOUS çalışmasında NSTE-AKS hastalarında anjiyografiden önce veya PKG esnasında tikagrelor uygulamaları arasında iskemik ve kanama sonlanımları bakımından hiçbir fark gözlemlenmedi (15). Yine STEMI hastalarında CIPAMI çalışmasında klopidogrel ile ön-tedavinin bir faydası gösterilemedi (16). ATLANTIC çalışmasında, STEMI hastalarında tikagrelor ile ön-tedavi benzer iskemik ve kanama olayları ile sonuçlandı (17). Böylece, şu anki veriler ile STEMI hastalarında ön-tedavinin faydasının net olmadığını görüyoruz. Tablo 4’de P2Y12 ön-tedavi uygulaması ile ilgili bilgiler gösterilmektedir.

Tablo-4. Ön-tedavi: Koroner anatomi belirlenmesinden önce hastaya P2Y12 verilmesi

			Kateter laboratuvarına alınanlarda PKG/ KABG/medikal tedavi gereken hasta oranları
NSTE-AKS	Ön tedavi rutin olarak önerilmez	Eğer invaziv tedavi gecikecekse ve kanama riski düşük ise aşağıdaki ilaçlar ile ön-tedavi düşünün: • Tikagrelor 180 mg veya • Klopidogrel 600 mg	PKG - %51 KABG - %12 Medikal - %37
STEMI	Ön tedavinin faydası net değildir	Eğer invaziv tedavi gecikecekse aşağıdaki ilaçlar ile ön-tedavi düşünün: • Tikagrelor 180 mg veya • Prasugrel 60 mg veya • Klopidogrel 600 mg	PKG - %88 KABG - %1 Medikal - %11
KABG, koroner arter by-pass greftleme; NSTE-AKS, non-ST elevasyonlu akut koroner sendrom; PKG, perkütan koroner girişim; STEMI, ST-elevasyonlu miyokart infarktüsü. Kaynak: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/01/25/13/57/Pretreatment-with-P2Y12-Inhibitor-in-Patients-with-ACS . En son erişim tarihi: 24.09.2023.			

Ne yazık ki, Avrupa kılavuzları bu yönde bir karışıklık yaratmıştır. 2018 Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzunda sınıf I tavsiyesi olarak önerilen ön-tedavi uygulaması, güncel 2023 AKS kılavuzunda ise koroner anatomisi bilinmeden erken (ilk 24 saat içinde) invaziv strateji planlanan NSTE-AKS hastalarında rutin olarak önerilmemektedir (sınıf 3 öneri - zararlı olarak değerlendirilmektedir). İnvaziv anjiyografi için beklenen bir gecikmenin olduğu (>24 saat) NSTE-AKS tanılı hastalara sınıf-2b kanıt düzeyinde kanama riskine göre bir P2Y12 reseptör inhibitörü ile ön-tedavi verilebileceği belirtilmektedir (7,18). ACC/AHA kılavuzları ne yapılıp ne yapılmayacağı konusunda çok net değildir. Ancak, kılavuzun satır aralarını okuduğunuzda hastanın PKG’ye girip girmeyeceğini bilmeniz gerektiğini belirtir (6). Fakat gerçek şu ki, öncelikle tanısal bir anjiyografi yapmadığınız sürece bunu bilemezsiniz. Böylece, koroner anatomi belirlendikten sonra eğer PKG yapılacaksa P2Y12 tedavisi almamış tüm AKS hastalarına PKG esnasında veya hemen sonrasında P2Y12 tedavisi verilmelidir.

Sonuç olarak, ön tedavinin bir yararı yoktur; iskemik faydası yoktur, zarar (kanama) riski vardır ve halen koroner bypass ameliyatı gerektiren AKS' li hastaların %12'sine sahip olduğumuzu bilmeliyiz ve bu hastaların ameliyatları, P2Y12 ön-tedavisi altında artan kanama riski nedeniyle ertelenmek zorunda kalmaktadır. Ancak şu anki zorluk, birçok hasta için, ön tedavi almazlarsa ve çok yüksek riskli bir lezyona veya yüksek riskli bir substrata sahiplerse, kendilerine PKG' nin sonunda masada sadece tikagrelor veya prasugrel verilmektedir. Hasta düz veya yarı oturur pozisyonda veya kusuyor iken bu ilaçların verilmesi zordur ve AKS süresince bu oral ilaçların gecikmiş emilimi söz konusudur. İşte bu süreçte iv ajanların (örneğin Cangrelor) verilmesinde ciddi yarar elde edilecektir. PKG esnasında ve sonrasında belirli bir süre bu iv ajanlar verilebilir. Daha sonrasında ise oral bir P2Y12' ye geçiş yapılabilir (2,6-9).

Soru-9. PKG esnasında ve sonrasında verilen iv P2Y12 inhibitörü (Cangrelor) infüzyonu sonrası hangi oral P2Y12 ilaçlarına ve ne zaman geçiş yapılabilir?

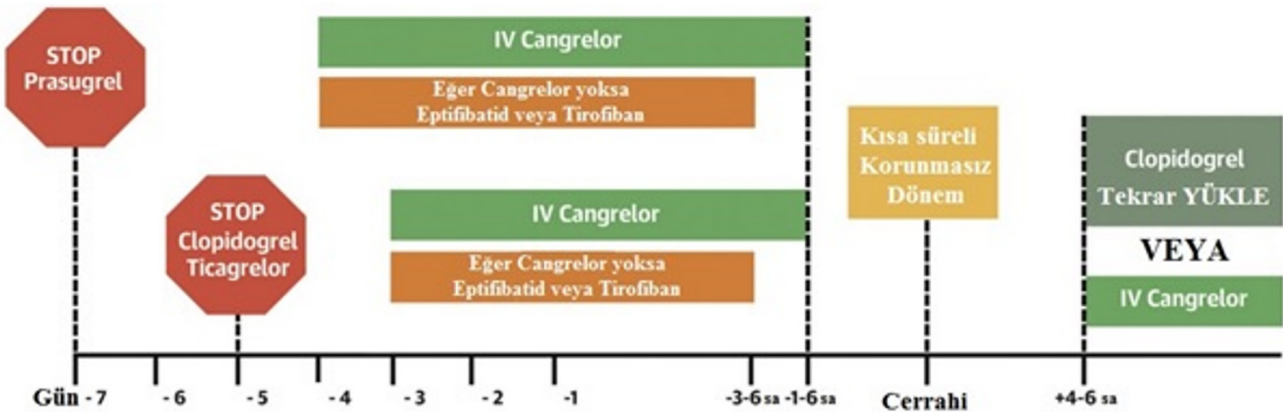
Bu soru, iv bir ilaçtan (Cangrelor) oral bir ilaca (klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor) geçerken ilaç-ilaç etkileşimi olarak adlandırılan durumdan kaçınmak için ne yapılması gerektiğini soruyor.

Ön ilaçlar olan klopidogrel ve prasugrel, etkilerini göstermek için aktif metabolitlerine dönüşmektedirler. Bu aktif metabolitler son derece kararsızdır ve yarı ömürleri kısadır (30 dk-2 saat). Cangrelor infüzyonu varken (P2Y12 reseptörlerini yoğun bir şekilde işgal etmektedir) verdiğimiz klopidogrel veya

prasugrel aktif metabolitleri, cangrelor tarafından işgal edilmiş olan P2Y12 reseptörlerine bağlanamayacaktır. Çok kararsız olan bu metabolitler zamanla dağılacaktır. Yani, Cangrelor infüzyonunu durdurduğunuzda hiç ilaç kalmayacak veya çok az ilaç kalacaktır. Bu nedenle, prasugrel veya klopidogrel yüklemesi Cangrelor infüzyonu bitiminden hemen sonra verilmelidir. Oysa, tikagrelor farklıdır. Hem tikagrelor hem ana metabolitinin sistemik yarılama ömrü 10-12 saattir ve bu süre tipik olarak 2-4 saat olan Cangrelor infüzyonu süresinden daha uzundur. İlaç, Cangrelor reseptörden çıkana ve tikagrelor reseptör ile birleşene kadar orada bekliyor olacak. Yani Cangrelor infüzyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında tikagrelorü verebilirsiniz. Aynı durum ayaktan tedavi aşamasında veya oral ilaçlar arasında geçiş yaparken de geçerlidir. Eğer birisi tikagrelor kullanıyorsa, reseptörü gerçekten bağlayamacağından emin olmak için bir sonraki klopidogrel veya prasugrel dozunu tikagrelorün son dozundan 8 ila 12 saat sonra verebilirsiniz (2,6-9).

Soru-10. Koroner stent sonrası majör bir cerrahiye alınacak hastalarda ikili antiplatelet kesilmesi konusunda nasıl bir strateji izlemek gereklidir?

Hekimler daha önce bunu düşük molekül ağırlıklı heparin veya glikoprotein 2b/3a inhibitörleri ile yönetmişlerdir. Bu sorunun yanıtı düşük doz iv Cangrelor ile köprüleme tedavisidir (şu an etiket dışı kullanımdadır). Köprüleme tedavisi ile ilgili olarak akılda bulunması gereken nokta, yükleme dozunda Cangrelor verilmesine gerek olmayıp PKG dozunun (4 µg/kg/dk) yaklaşık beşte biri olan özel bir köprüleme dozu olduğudur: 0.75 µg/kg/dk.



Şekil-1. Antiplateletlerin köprüleme tedavisine pratik yaklaşım.

Kaynak: Sullivan, AE, et al. J Am Coll Cardiol 2021;78:1550-63.

Eğer iv antiplatelet ajanlar kullanılacaksa, aspirin perioperatif dönem boyunca devam ettirilmeli, klopidogrel ve tikagrelor ameliyattan 5 gün önce, prasugrel ise 7 gün önce kesilmelidir. Eğer varsa Cangrelor, oral P2Y12 kesildikten 48 saat sonra (prasugrel için 3-4 gün sonra) bolus yapılmadan 0.75 µg/kg/dk dozunda başlanmalı ve cerrahiden 1-6 saat öncesine kadar devam edilmelidir. Cangrelor mevcut değilse, 2.0 µg/kg/dk dozunda eptifibatid (kreatinin klirensi <50 mL/dk ise 1.0 µg/kg/dk) veya 0.1 µg/kg/dk dozunda tirofiban (kreatinin klirensi <50 mL/dk ise 0.05 µg/kg/dk) düşünülebilir. Kanama riski engelleyici olmadığı sürece oral P2Y12 ajanları postoperatif 6 saat içinde yeniden yüklenmelidir (tercihen klopidogrel 300-600 mg). Oral uygulama mümkün değilse, iv bir ajan preoperatif dozda yeniden başlatılabilir (19). Cerrahiye alınacak hastalarda antiplateletlerin köprüleme tedavisinde pratik yaklaşım Şekil-1' de gösterilmektedir.

Soru-11. Akut koroner sendromda mevcut oral / iv P2Y12 inhibitörlerinin yükleme ve idame dozları nasıldır?

Tablo 5' de akut koroner sendromda ve antiplateletlerin köprüleme tedavisinde oral / iv P2Y12 inhibitörlerinin yükleme ve idame dozları verilmiştir (6,7,19).

Tablo-5. Akut koroner sendrom tablosunda antiplatelet ilaçların kullanım şekli (6,7,19)		
P2Y12 inhibitörü	Yükleme dozu	İdame dozu
Klopidogrel (oral)	600 mg	1 x 75 mg
Prasugrel (oral)	60 mg	1 x 10 mg
Tikagrelor (oral)	180 mg	2 x 90 mg
Cangrelor (iv)		30 µg/kg dozunda iv bolus ve sonrasında en az 2 saat süreyle veya PKG işlemi süresi boyunca (hangisi daha uzunsa) 4 µg/kg/dk dozunda infüzyon Peri-operatif dönemde Köprüleme dozu: 0.75 µg/kg/dk infüzyon
-Kronik böbrek hastalığında ilaçlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. -Prasugrel için >75 yaş veya <60 kg olması durumlarında doz yarıya (5 mg) indirilmelidir. İnme öyküsü durumunda prasugrel kullanımı kontrendikedir.		

Soru-12. Cangrelor ile glikoprotein 2b/3a inhibitörleri arasındaki farklar nelerdir?

Cangrelor ile glikoprotein 2b/3a inhibitörleri arasında özellikle yarılanma ömrü ve renal doz ayarlama açısından bazı farklılıklar vardır. Cangrelor'un yarı ömrü 3-6 dakika iken, eptifibatid ve tirofibanın yarı ömrü 2-2,5 saattir. Renal yetmezlikte, Cangrelor için doz ayarlaması gerekmez iken eptifibatid ve tirofiban için ayarlama gerekmektedir. İlave olarak, kanama açısından, Cangrelor minor kanamalar ile ilişkili bulunurken, glikoprotein 2b/3a inhibitörleri major kanamalar ile ilişkili bulunmuştur (20). PKG uygulanacak hastalarda cangrelorun glikoprotein 2b/3a inhibitörlerine göre daha etkin ve güvenli olduğu belirtilmektedir (20).

Sonuç

Klinisyenler, AKS ile başvuran hastayı tedavi edeceği zaman mevcut antiplatelet ilaçları bilmeli ve onları kullanmaktan çekinmemelidir. İlave olarak, bu ilaçların hangi dozda ve ne zaman verileceklerini iyi bilmeleri gerekmektedir. Her ne kadar henüz kılavuzlarda yerini bulamamış olsa da özellikle koroner stent sonrası majör cerrahiye alınacak hastalarda ikili antiplatelet tedavinin kesilmesi gerektiği dönemde bir alternatif olarak iv cangrelor veya glikoprotein p2b/3a inhibitörlerini düşünmek önemlidir.

Etik Kurul Onayı

Derleme olması nedeniyle etik kurul onayına gerek yoktur.

Kaynaklar

1. Ndrepepa G, Berger PB, Mehili J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol 2008;51:690-7.
2. <https://www.medscape.org> (Son erişim tarihi: 24.09.2023)
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;15:357:2001-15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
5. Johannesen K, Siverskog J, Henriksson M, et al. Implementation of Ticagrelor Reduced Mortality in Routine Clinical Care: Evidence From a Natural Experiment Including 109 995 Patients With Myocardial Infarction in Sweden. J Am Heart Assoc 2023;12:e027384.
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:e18-e114.

7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023 Aug 25;ehad191. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Epub ahead of print.
8. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation* 2017;136:1955-75.
9. De Luca L, Steg PG, Bhatt DL, et al. Cangrelor: Clinical Data, Contemporary Use, and Future Perspectives. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e022125.
10. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
11. Tavenier AH, Hermanides RS, Ottervanger JP, et al; ON-TIME 3 investigators. Impact of vomiting on P2Y12 platelet inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction: A prespecified subanalysis of the ON-TIME 3 trial. *Am Heart J* 2022;243:39-42.
12. Franchi F, Rollini F, Rivas A, et al. Platelet Inhibition With Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2019;139:1661-70.
13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
14. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
15. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, et al; DUBIUS Investigators; Italian Society of Interventional Cardiology. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2450-9.
16. Zeymer U, Arntz HR, Mark B, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101:305-12.
17. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014 ;371:1016-27.
18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
19. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1550-63.
20. Yerasi C, Case BC, Chezar-Azerrad C, et al. Cangrelor vs. glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2021;238:59-65.