

Derleme

Koroner Arter Hastalığında İkili Antitrombosit Tedavi

Doç.Dr. Hüsnü DEĞİRMENCİ^{*,a}, Prof.Dr. Ergün TOPAL^{*,b}

Öz

Koroner arter hastalığında ikili antitrombosit tedavi önemli bir yere sahiptir. Oral antitrombosit tedavide ortaya çıkan yeni bilgiler günlük pratiğimizi değiştirmektedir. Bu yazıda, güncel kılavuzlara dayalı olarak koroner arter hastalığında oral ikili antitrombosit tedavi önerilerini gözden geçireceğiz.

Anahtar Kelimeler: İkili antitrombosit tedavi, Koroner arter hastalığı

Dual Antiplatelet Treatment in the Coronary Artery Disease

Abstract

Dual antiplatelet therapy has a pivotal role in the treatment of coronary artery disease. Recent advances related oral antiplatelet therapy have led to changes in the our clinical practice. This review summarizes the use of oral dual antiplatelet therapy in the coronary artery disease based on current guidelines

Keywords: Dual antiplatelet treatment, Coronary artery disease

*Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan

Yazışma Adresi: Hüsnü Değirmenci, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan. e-posta: husnudur1982@gmail.com

Geliş Tarihi: 08.03.2018 Kabul Tarihi: 05.06.2018

ORCID No: a: 0000-0003-0618-7227 b: 0000-0001-6393-2380

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	<i>Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Değirmenci H. ve Topal E. Koroner Arter Hastalığında İkili Antitrombosit Tedavi. MN Kardiyoloji 2019;26(1):51-56</i>

Giriş

Yakın zamana kadar koroner arter hastalığında (KAH) oral antitrombosit tedavi olarak sadece asetilsalisilik asit (ASA) ve klopidoğrel kullanılmakta idi. Daha sonra ti-kagrelor ve prasugrel'in de eklenmesiyle ikili antitrombosit tedavide (İATT) kombinasyon çeşitliliği artmıştır. "2016-Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin İATT Kılavuzu" ve en son yayımlanan "2017-Avrupa Kardiyoloji Derneği ile Avrupa Kardiyoloji-Toraks Cerrahi Birliği işbirliğince hazırlanan kılavuz" İATT kullanımı hakkında detaylı bilgiler sunmaktadır. Bu yazıda güncel kılavuzlara dayalı olarak, KAH'ın klinik formlarında İATT kullanım konusunu sunmayı amaçladık.

Antitrombosit ilaçlar ve özellikleri

1. **Asetilsalisilik asit:** Siklooksijenaz izoenzimlerini (COX-1 ve COX-2) geri dönüşümsüz inhibe eder.

Trombosit membranındaki fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonu sonrası araşidonik asit salınımı artar. COX-1 ve COX-2 izoenzimleri araşidonik asiti, prostoglandin H2'ye dönüştürmektedir.¹ Prostoglandin H2 diğer birçok prostoglandinlerin (D2, E2, F2α, I2) ve tromboksan A2'nin öncül formudur. Sonuçta, ASA kullanımı ile bu prostoglandinler ve tromboksan A2 (en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan) üretimi engellenmiş olur. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise enflamatuvar yanıt gösteren hücrelerde bulunur. COX inhibisyonu aspirin dozu ile ilişkili olduğundan düşük dozlarda COX-1, yüksek dozlarda ise COX-2 inhibe olmaktadır. ASA'nın yarılanma ömrü 15-20 dakika, etki süresi 7 gündür.² KAH'da 75-325 mg arası dozlarda kullanılır. 2017 Avrupa Kılavuzu³ ve 2016 Amerikan Kılavuzu'nda⁴ düşük doz (75-100 mg) ve Amerikan Kılavuzu'nda da 81 mg olarak net bir doz değeri verilmiştir.⁴

2. **Klopidogrel:** Tiyenopiridin grubu bir ön ilaç olup P2Y₁₂ reseptörünü inhibe eder. Oral kullanım sonrası 30 dk-1 saat içinde absorbe olur ve karaciğerde CYP2C19 enzimiyle metabolize edilir. İdrar ve feçesten eşit düzeyde atılır.^{5,6} 2-4 saatte başlayan etkisi, 3-10 gün süreyle devam eder. Klopidogrel kullanan hastalarda elektif cerrahinin 5 gün sonraya ertelenmesi gerekir.³ Yükleme dozu 600 mg ve idame dozu 75 mg/gündür.

3. **Prasugrel:** Klopidogrel gibi tiyenopiridin grubu ve P2Y₁₂ reseptörünü inhibe eder. Bir ön ilaçtır ve ADP reseptörlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Oral kullanım ile 1 saat sonra pik etki oluşur. Karaciğerde CYP2B6 ve CYP3A4 enzimleriyle metabolize edilir.⁷ Eliminasyon yarı ömrü 7 saattir.⁸ Elektif cerrahiden 7 gün önce kesilmesi gerekir. Yükleme dozu 60 mg, idame dozu ise 10 mg/gün'dür. 75 yaş altı ve 60 kg üstü hastalarda, inme/geçici iskemik atak öyküsü yoksa- koroner anjiyografi ile koroner anatomi belirlendikten sonra kullanılmalıdır.

4. **Tikagrelor:** Siklopentil-triazolpirimidin grubundan aktif bir ajan olup, P2Y₁₂ reseptörünü geri dönüşümlü inhibe eder. Yükleme dozu 180 mg ile yapılır, idame dozu günde iki kez 90 mg'dır. Pik etki seviyesine 2 saatte ulaşır, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 saattir. Karaciğerde CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleriyle metabolize edilir.⁹ Elektif cerrahiden 3 gün önce kesilmesi gerekir. Endojen nükleozid transporter-1'i bloke ederek adenosin geri alımını engellendiğinden nefes darlığına yol açabilir.¹⁰ Ne-

fes darlığı genellikle geçici ve hafif-orta düzeydedir. Tikagrelor, düşük doz ASA ile birlikte kullanılır.¹¹ P2Y₁₂ inhibitörlerinin genel özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

İkili antitrombosit tedavide kullanımı ve risk değerlendirilmesi

İkili antitrombosit tedaviye başlarken kanama ve iskemi için risk analizi yapılmalıdır. Kanama riskine yönelik olarak 2017-Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu'nda PRECISE-DAPT skoru önerilmiştir.³ Bu skorlamada yaş, hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, kreatin klirensi ve önceki kanama öyküsü gibi parametreler kullanılmaktadır. 25 puan üzerinde kanama riski artmakta olup, İATT süresinin asgari düzeyde tutulması gerektiğini ifade eder. Diğer skorlama ise iskemi riskini belirlemeye yönelik olan DAPT skorlamasıdır (Tablo 2). Burada ≥ 2 puan, yüksek iskemik riski gösterir ki, bu defa da ve İATT kullanım süresinin uzatılması anlamına gelir (30 aya çıkarılması gerekliliği). Kılavuzlar bu skorlamaların kullanılmasını Sınıf 2b ile önermektedir.³

Kanama riskini azaltmaya yönelik olarak 2017-Avrupa İATT Kılavuzu'nda koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim için radyal yolu önermektedir. Çünkü femoral yaklaşıma göre kanama riski düşük ve kanama kontrolü kolaydır. Kanama riskini azaltmada ASA 75-100 mg ve proton pompa inhibitörü ile kullanım uygundur (Sınıf 1). Stentleme işlemi öncesi ve sonrası rutin trombosit fonksiyon testi önerilmemektedir.

Tablo 1: P2Y₁₂ inhibitörü ilaçların özellikleri

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Kimyasal Sınıf	Tienopiridin	Tienopiridin	Siklopentil-triazolpirimidin
Kullanım yolu	Oral	Oral	Oral
Yükleme dozu	600 mg	60 mg	180 mg
İdame dozu	1x75 mg	1x10 mg	2x90 mg
KBH'de kullanım			
Evre 3-4 KBH (GFH=15-59 mL/dk/1.73 m ²)	DA gerekmez	DA gerekmez	DA gerekmez
Evre 5 KBH (GFH<15 mL/dk/1,73 m ²)	Seçilmiş hastalarda (ör: stent trombozu önlenmesinde)	Önerilmez	Önerilmez
Bağlanma	İrreversibl	İrreversibl	Reversibl
Aktivasyon	Ön ilaç, karaciğer	Ön ilaç, karaciğer	Aktif ilaç
Yükleme dozu etkisinin başlaması	2-6 saat	30 dakika	30 dakika
Etki süresi	3-10 gün	7-10 gün	3-5 gün
Cerrahi öncesi kesilme zamanı	3 gün	7 gün	5 gün
Aktif formun yarılanma zamanı	30-60 dakika	30-60 dakika	6-12 saat
Adenosin geri alım inhibisyonu	Yok	Yok	Var

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomerül filtrasyon hızı, DA: Doz ayarlaması

Tablo 2: DAPT skoru parametreleri

Değişkenler	Puan
≥75 yaş	-2
65-74 yaş	-1
<65 yaş	0
Sigara içmek	1
Diabetes mellitus	1
Başvuruda miyokard enfarktüsü	1
Önceki miyokard enfarktüsü veya PKG	1
Stent çapı < 3 mm	1
Kalp yetersizliği veya SVEF < %30	2
Safen ven greftine PKG	2
Paklitaksel kaplı stent	1

DAPT: İkili antiplatelet tedavi, PKG: Perkütan koroner girişim, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Antitrombotik ilaç seçimi

Tikagrelor ve prasugrel'in, klopidoğrel'e üstünlüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur. ST yükselmesiz miyokard enfarktüsünde (STYzME) koroner anatomi görülmeden prasugrel kullanılmazken, STYME'de koroner anatomi görülme zorunluluğu yoktur. STYzME'de tikagrelor mevcut değilse klopidoğrel verilir (Sınıf 2a). Akut koroner sendrom (AKS) tanısı konulan hastalarda klopidoğrel ile yükleme yapılmış olsa bile başlangıç tedavi stratejisinden bağımsız olarak tikagrelor kullanılması ilk tercihtir (Sınıf 1b).

Kararlı koroner arter hastalarında (KKAH) perkütan girişim olasılığı yüksek olması halinde klopidoğrel ile ön tedavi verilebilir (Sınıf 2b). KKAH'de klopidoğrel dışındaki diğer P2Y₁₂ inhibitörleri şu durumlarda tercih edilebilir (Sınıf 2b): Yüksek iskemik risk (yüksek SYNTAX skoru), stent trombozu öyküsü, iki stent ile bifurkasyon işlemi yapılmış olması, toplam stent uzunluğu >60 mm, kullanılan stent sayısı ≥3 olması ve kronik böbrek yetersizliği varlığı. Trombolitik alan 75 yaş ve altı STYME hastalarında 300 mg yükleme ve 75 mg idame dozunda klopidoğrel verilir.

İkili antiplatelet tedavi alınırken kanamaları azaltmak için gerekli önlemler

2017 Avrupa İAPT Kılavuzu'nda³ uzman bir radyal operatör tarafından yapılması koşuluyla koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişimde, radyal girişim femoral yaklaşıma tercih edilmelidir (Sınıf 1). İAPT'de ASA 75-100 mg önerilir (Sınıf 1). İAPT alan hastalarda proton pompa inhibitörü önerilir (Sınıf 1). Stentleme işleminden önce ve sonra rutin platelet fonksiyon testi önerilmez.

P2Y₁₂ inhibitörleri arasında geçiş tedavisi

AKS hastalarda klopidoğrel'den tikagrelora geçişin

faydalı ve güvenli olduğunu gösteren PLATO çalışmasında¹² hastaların yaklaşık %50'sinde klopidoğrel yüklemesi yapılarak tikagrelora geçilmiştir. Ancak TRITON TIMI-38 çalışmasında¹³ önceden P2Y₁₂ inhibitörü alanlar çalışma dışı bırakıldığından ilaçlar arası geçişlere dair veri yoktur. Küçük randomize çalışmalar ve kayıt çalışmalarına dayanarak klopidoğrel'den tikagrelora geçiş haricindeki geçişler Sınıf 2b düzeyinde kalmıştır.³ Kanama riski yüksekse prasugrel ve tikagrelor'den klopidoğrel'e geçilebilirken, iskemi riski yüksekse klopidoğrel'den prasugrel ve tikagrelora geçilebilir. Bu geçişlerde dikkat edilmesi gereken husus AKS'de geçiş yapılırken ilaçların yükleme dozunda verilmesidir. KKAH'de ise tikagrelor'den klopidoğrel'e geçerken benzer şekilde klopidoğrel'in yüklemesi yapılırken, diğer ilaçlar arası geçişlerde yükleme yapılmadan (idame dozda) tedavi verilir.

Kararlı koroner arter hastalarında ikili antitrombosit tedavi kullanımı

2017-Avrupa İATT kılavuzunda KKAH'lı hastalarda stent implantasyonu yapılmışsa stent tipinden bağımsız olarak 6 ay İATT kullanılması (klopidoğrel ve aspirin) önerilir (Sınıf 1). PRECISE-DAPT skoru 25 üzerinde, yani kanama riski yüksekse, KKAH'lı hastalarda İATT 3 ay verilebilir (Sınıf 2a). İlaç kaplı balon kullanılan KKAH'lı hastalarda İATT 6 ay kullanılır (Sınıf 2a). Öte yandan, yüksek iskemik risk ve düşük kanama riski varsa, İATT 6 aydan 30 aya kadar kullanılabilmesi Sınıf 2b'dir. KKAH'lı hastalarda İATT'nin 3 ay verilmesi güvenlik endişesi nedeniyle Sınıf 2b'de kalmıştır. Zotarolimus kaplı stent çalışmalarında yeniden girişim, stent trombozu ve miyokard enfarktüsü riski daha düşük olduğundan bu içerikte stent kullanılan KKAH'lı hastalarda 1 ay İATT kullanımı yeterli olabilir (Sınıf 2b).

2016-Amerikan İATT Kılavuzu'nda çıplak stentlerde en az 1 ay, ilaç kaplı stentlerde ise en az 6 ay klopidoğrel kullanımı gerekmektedir (Sınıf 1). Oral antikoagülan. (OAK) alan veya intrakranyal hemoraji geçiren yüksek riskli hastalarda 3 aydan sonra klopidoğrel kesilebilir (Sınıf 2b).

Akut koroner sendromlu hastalarda ikili antitrombosit tedavi kullanımı

2017-Avrupa İATT Kılavuzu'na göre düşük kanama riskine sahip AKS'li hastalarda stentleme sonrası 1 yıl süreyle İATT verilmelidir (Sınıf 1). PRECISE-DAPT skoru >25 ise İATT süresi için 6 ay uygundur (sınıf 2a). AKS'li hastalarda İATT'ye 1 yıl sonrasında da devam edilebilir

(Sınıf 2a). Miyokard enfarktüsü geçiren ve yüksek iskemik riski olanlarda (> 65 yaş, diabetes mellitus, çok damar koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı varlığı ya da spontan miyokard enfarktüsünün tekrarlama) PEGASUS çalışmasının verileriyle, klopidoğrel ve prasugrel yerine 2x60 mg/gün tikagrelor tercih edilebilir (Sınıf 2b). 2016 Amerikan İATT Kılavuzu'nda da Avrupa Kılavuzu'na benzer öneriler mevcuttur, ancak Avrupa Kılavuzu'nda kanama riski için PRECISE-DAPT skoru ön plana çıkmıştır.

2017- Avrupa İATT Kılavuzu, medikal tedavi planlanan AKS'li hastalarda İATT'ye 12 ay süreli devam etmeyi Sınıf 1 düzeyiyle önerir (tikagrelor klopidoğrelle tercih edilir). Yüksek kanama riskinde 1 ay İATT verilebilir (Sınıf 2a). Önceden miyokard enfarktüsü geçirmiş yüksek iskemik riskli hastalarda ise tikagrelorün 12 aydan 36. aya kadar sürdürülmesi Sınıf 2b'dir. AKS'li hastaların medikal tedavisinde prasugrel yer almaz.

Oral antikoagülan tedavi ile birlikte ikili antitrombosit tedavi kullanımı

2017-Avrupa İATT Kılavuzu'nda, klinik durumdan bağımsız olarak stent uygulanmış hastalarda iskemik olayları önlemek amacıyla OAK tedaviye 1 ay süreyle İATT eklenmesi (klopidoğrel), yani üçlü tedavi Sınıf 2a1B'dir. Kanama riski düşük, iske mi riski yüksekse üçlü tedavi 6 aya çıkarılır (Sınıf 2a). Hem kanama hem de iske mi riski yüksekse üçlü tedavi 1 ay sürer. Yüksek kanama riskli hastalar şöyle tariflenmiştir: Kısa yaşam beklentisi, devam eden malignensi, kötü ilaç uyumu, olumsuz mental durum, son dönem böbrek yetersizliği, ileri yaş, önceki majör kanama veya hemorajik inme, kronik alkol kullanımı, anemi ve İATT alırken klinik olarak önemli kanama olmasıdır. Üçlü tedavi kesildikten sonra

da 1 yıl süreyle klopidoğrel ve OAK kullanılabilir (Sınıf 2a). 1 yıldan sonra sadece OAK kullanılır. Ciddi mitral darlığı veya protez kapak yoksa yeni oral antikoagülanlar (YOAK) etkili ve güvenli olan düşük doz ile tercih edilmelidir. Kanama riski yüksekse WOEST, PIONEER AF-PCI ve REDUAL-PCI çalışmalarına³ göre üçlü tedavi yerine ikili tedavi (klopidoğrel+OAK) seçilmelidir (Sınıf 2a). 2016 Amerikan İATT Kılavuzu'nda üçlü tedaviyle ilgili veri yoktur. Şekil 1'de OAK alan hastalara İATT kullanım önerilerini göstermektedir.

Oral antikoagülan alan hastalarda kanama riskinin azaltılması amacıyla perkütan koroner girişim sonrası üçlü tedavi süresini minimize ederek en kısa sürede ikili tedaviye geçmek (OAK+klopidoğrel) uygundur. Varfarin yerine YOAK'ları kullanmak kanama riskini azaltır. Vitamin K antagonisti kullanıldığında maksimal terapötik aralık INR zamanını >%65-70 tutmak ve düşük doz YOAK kullanmak uygundur. Klopidoğrel kullanılması, ASA'nın 75-100 mg kullanılması kanama riskini düşürecektir. Rutin proton pompa inhibitörü kullanımı uygundur.

Trombolitik tedavi alan ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsülü hastalarda ikili antitrombosit tedavi kullanımı

Bu hasta grubuyla ilgili detaylı bilgiyi 2016 Amerikan İATT Kılavuzu'nda bulmaktayız. Bu kılavuza göre trombolitik tedaviye ek olarak 1 yıl süreyle İATT verilir (Sınıf 1A). Bu grupta P2Y₁₂ inhibitörlerinden klopidoğrel kullanılır. ASA 75-100 mg arasında (ideali 81 mg) kullanılır. Bu hasta grubunda yüksek kanama riski (İATT alırken önceye ait kanama, koagülopati, OAK) olmayanlarda 12 aydan uzun süreli İATT kullanılabilir (Sınıf 2b).

Şekil 1: Oral antikoagülan altında perkütan koroner girişim yapılan hastalar için ikili antitrombosit tedavi önerisi

Tedavi zamanı	İskemi riski yüksek hastalar	Kanama riski yüksek hastalar	
1. ay	A + K + OAK (1 ay süreyle üçlü tedavi) ↓	A + K + OAK (1 ay süreyle üçlü tedavi) ↓	K + OAK (12 aya kadar ikili tedavi)
6. ay	A + K + OAK (6 ay süreyle üçlü tedavi) ↓	K + OAK veya A + OAK (12 aya kadar ikili tedavi)	
12. ay	K + OAK veya A + OAK (12 aya kadar ikili tedavi) ↓		
12 ay sonrası	OAK ile tedaviye devam edilir		

A: Asetilsalisilik asit, K: Klopidoğrel, OAK: Oral antikoagülan (yukarıdaki her bir tedavi Sınıf 2a öneri düzeyindedir)

Kardiyak cerrahi sonrası ikili antitrombosit tedavi önerileri

2017 Avrupa İATT Kılavuzu'nda elektif kardiyak cerrahi planlanan hastalarda Sınıf 1 öneriyle düşük doz ASA'ya devam edilmelidir. AKS tanısıyla kardiyak baypas cerrahisi yapılan hastalarda 1 yıl boyunca İATT'ye devam edilir (Sınıf 1). Kardiyak cerrahi tikagrelor alanlarda 3 gün, klopidoğrel alanlarda 5 gün, prasugrel alanlarda 7 gün ertelenir (Sınıf 2a). Önceden miyokard enfarktüsü geçiren yüksek kanama riskli hastalarda İATT 6 ay verilir (Sınıf 2a).

P2Y₁₂ inhibitörü alanlarda kardiyak cerrahinin zamanlamasına karar vermek için trombosit fonksiyon testi yapmak veya yüksek iskemik riskli, önceden miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda İATT kullanımını 12 aydan 36 aya çıkarmak Sınıf 2b öneri düzeyindedir.

Kalp dışı cerrahiye giden hastalarda ikili antitrombosit tedavi önerileri

2017-Avrupa İATT kılavuzuna göre perkütan koroner girişim sonrası acil olmayan cerrahi girişimler en az 1 ay ertelenmelidir. Eğer yüksek iskemik riski yoksa elektif kalp dışı cerrahiye gidecek hastalarda 6 ay İATT kullanımından sonra P2Y₁₂ inhibitörünün kesilmesi Sınıf 1 iken, 1-6 ay arasında kesilmesi sınıf 2a'dır (bu hastalarda 1 ay içerisinde P2Y₁₂ inhibitörü kesilmemelidir). Yüksek iskemik risk özellikleri olan hastalarda ise ilk 1 ay ve 6 aydan sonraki öneriler aynıdır. Buradaki fark, perkütan koroner girişimden 1-6 ay sonra elektif kalp dışı cerrahi yapılacak hastalarda P2Y₁₂ inhibitörü kesilmesi önerisinin sınıf 2b olmasıdır. Yüksek iskemik risk özellikleri Avrupa Kılavuzu'nda şu şekilde belirtilmiştir: Yeterli antitrombosit tedavi alırken stent trombozu gelişmesi, son açık kalan koroner arterin stentlenmesi, diyabetik hastalarda diffüz çok damar hastalığı, kronik böbrek hastalığı, en az 3 stent implantasyonu, 2 stent gerektiren bifurkasyon lezyonu, total stent uzunluğu >60 mm olması ve kronik total oklüzyon tedavisidir. 2016 Amerikan Kılavuzu'na göre ise; çıplak stentten sonra 1 ay, ilaçlı stentten sonra 6 ay elektif kalp dışı cerrahi ertelenmelidir (Sınıf 1). Bu kılavuzda ayrıca kalp dışı cerrahi süresince ASA'ya devam edilmesi önerilmektedir. Eğer cerrahinin geciktirilmesi riski stent trombozu riskinden fazlaysa P2Y₁₂ inhibitörü stent implantasyonundan 3 ay sonra kesilebilir

(Sınıf 2b). Bu kılavuzda çıplak stent takılanlarda ilk 1 ay, ilaçlı stent takılanlarda ilk 3 ay elektif kalp dışı cerrahi yapılması ertelenmesinin uygun olduğu yer almıştır.

İkili antitrombosit tedavi kullanımında kanama gelişimine yaklaşım

Hemodinamik durumu bozmayan 3 g/dL'nin üzeri hemoglobin düşmesi oluşturan kanamalar orta dereceli kanamalardır. Bu hastalar yatırılır ve bu durumda İATT kesilir, tekrar tedaviye başlanırken tekli P2Y₁₂ inhibitörü ilaçla devam edilir. Tikagrelor veya prasugrel kullananlar da klopidoğrel ile değişim yapılır. Çok yüksek trombotik risk yoksa (mekanik kapak, kardiyak destek cihazı veya CHADVASC skoru puanı ≥ 4) OAK kesilir. Uygun koşullarda OAK tedavisine 1 hafta sonra yeniden başlanır (hedef INR düzeyi 2-2,5) ya da düşük doz YOAK başlanır. Orta dereceli kanamalarda klinik düzelme sağlandıktan sonra mevcut üçlü tedavi ikili tedaviyle (klopidoğrel + OAK) değiştirilir. Gastrointestinal kanama geçirenlerde proton pompa inhibitörü başlanır.

Şiddetli kanama gelişirse (hemodinamik olarak stabil, ≥ 5 g/dL hemoglobin düşmesi ve hastaneye yatış gerektiren kanamalar), orta dereceli kanama yaklaşımlarına ek olarak; hemoglobin ≤ 8 g/dL ise eritrosit süspansiyonu verilmesi ve gerektiğinde trombosit transfüzyonu, kanama odağına yönelik acil endoskopik veya cerrahi tedavi yapılmalıdır.

Hayatı tehdit eden aktif kanamalarda ise tüm antitrombotik ve antikoagülan tedaviler kesilir ve antidot ilaçlar uygulanır. Hipotansiyonda sıvı replasmanı yanı sıra hemoglobin seviyesinden bağımsız olarak eritrosit süspansiyonu ve trombosit transfüzyonu yapılır. İntravenöz olarak proton pompa inhibitörü uygulanır. Kanama odağına yönelik acil cerrahi veya endoskopik girişim yapılır.

Sonuç

Mevcut kılavuzların ışığında İATT'nin hangi hasta grubunda, hangi kombinasyonla ve ne kadar süreyle kullanılacağını bilmek kardiyoloji hastasının uygun tedavisini sağlayacak, morbidite ve mortalite azalmasına katkı sağlayacaktır. İlaven, İATT kombinasyonlarının seçiminde koroner arter hastalığının tipi, kanama ve iskemiye yönelik risk analizi yapılması önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Meng Lee, Jeffrey L. Saver, Keun-Sik Hong, Neal M. Rao, Yi-LingWu, Bruce Ovbiagele. Antiplatelet Regimen for Patients With Breakthrough Strokes While on Aspirin. *Stroke* 2018;49(3).
2. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, et al. (2016) The long-term therapy with low-dose aspirin did not reduce cardiovascular events in patients with type 2 diabetes in primary prevention 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circul* 2017;135(7):659-70.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [published online ahead of print August 26, 2017]. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx419>.
4. Developed in Collaboration with American Association for Thoracic Surgery, American Society of Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. Published on March 29th, 2016, available at: *J Am Coll Cardiol*
5. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?doi=10.1016/j.jacc.2016.03.513>.
6. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA boxed warning: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):321-41.
7. Qaderdan K, Ishak M, Heestermans AA. et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older - rationale and design of the POPular AGE study. *Am Heart J* 2015; 170(5): 981-5.e1.
8. Sherwood MW, Wiviott SD, Peng SA, et al. Early clopidogrel versus prasugrel use among contemporary STEMI and NSTEMI patients in the US: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000849.
9. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015;36:1762-71.
10. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:11-27.
11. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I. et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:193-9.
12. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261-73. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.101.
13. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009;157:599-605.
14. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009;30:1753-63.