

## AHA Yıllık Bilimsel Toplantısı, 200: Koroner Arter Hastalığının Tedavisinde İlerlemeler

**N.Danchin-Paris, France**

Amerika Birleşik Devletleri'nin New Orleans şehrinde Kasım 2000 tarihinde düzenlenen 73. American Heart Association'un yıllık bilimsel toplantısında birçok yeni bilimsel çalışmanın ışığında koroner arter hastalığının tedavisindeki en son yenilikler tartışıldı. Bu çok önemli tartışmanın temel odak noktaları şöyledir:

### MIRACL

Birçok önemli randomize çalışma koroner arter hastasında statin tedavisinin yararlı etkilerini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bütün bu çalışmaların hepsi de çalışmaya hastaların katılmasından 3-6 ay önce oluşan akut koroner sendromları (AKS) dışlamışlardır. "The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering" (MIRACL) çalışması Aks (anastabl angina ya da non-ST yüksekliliği olan miyokard infarktüsü (MI) olgularında erken statin tedavisinin olası yararlarını sorgulamıştır: hastaneye yatıştan 24-96 saat sonra 3086 hasta yüksek doz (80 mg) atorvastatin ya da pleseboya randomize edildi. Çalışmanın birincil son noktası; ölüm, non-fatal MI, canlandırılan kardiyak arrest ya da 16 hafta içinde anjin dolaşımı ile yeniden acil yatışın toplamı idi. İzlemenin en sonunda atorvastatin grubunda düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol % 40 azaldı. Atorvastatin tedavi grubunda birincil son noktalarda % 16 azalma vardı (% 14.8 karşılık % 17.4, p=0.048). Birincil son noktanın her bir bileşeninde de yararlı etki gözlemlendi. Yukarıdaki sonuçlar statinlerin akut koroner olayların çok erken dönemlerinde bile faydalı olabileceğini gösterdi. Önemli olan, statinlerin bu olgularda erkenden verilmesinin zararlı olmadığını öncelikle gösterilmiş olmasıdır. Gerçeten, hastaneden çıkarken hastaların pek çoğuna statin vermek düşünülmemekte, aylar sonra da düşük bir oranda uygulanmaktadır. Yukarıdaki veriler ışığında statinlerin optimal dozunun ne olacağı sorusu henüz cevaplandırılmamaktadır. Aynı sonuçların atorvastatinin daha düşük dozları ile elde edilip edilemeyeceği sorusu ilerde cevaplanabilecektir.

### TACTICS-TIMI18

Halen AKS'lu hastalara hastaneye ilk yatışlarında nasıl bir tedavi uygulanacağı tartışma konusudur. "Thrombolysis in Myocardial Infarction" (TIMI) IIIB ve "Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital" (VANQWISH) gibi önceki çalışmalarda erken

invazif stratejilerin semptom ve non invazif testlere dayalı konvansiyonel stratejilerle karşılaştırılmasında özel bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir. "Fragmin During Instability in Coronary artery disease" (FRISC-2) çalışmasında randomize edilmeden önc edüşük-molekül-ağırlıklı heparinin birkaç gün uygulandığı olgulara göre invazif staretjinin bu konservatif stratejiye üstün olduğu bildirildi. The Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invazive or Conservative Strategy" (TACTICS)-TIMI18 çalışması anastabl angina pektoris ya da non-ST yükselmeli MI için glikoprotein Iıb/IIIa inhibitörü (tirofiban) ile tedavi edilmiş hastalarda en iyi takibin araştırılması sorusuna yanıt aramıştır. Göğüs ağrısının son 24 saati içinde yatırılan ve intravenöz tirofiban ile tedavi edilen toplam 4750 hasta yatırıldıklarının ilk 48 saati içinde invazif strateji (koroner anjiyografi ve erken miyokard revaskülarizasyonu) ya da konvansiyonel stratejiye randomize edildiler. Konvansiyonel izlenen hastalarda semptomların tekrarlama ya da miyokard iskemisinin noninvazif testlerle ortaya konması halinde koroner anjiyografi yapıldı. İlk grupta % 97 erken anjiyografi ve % 60 miyokardiyal revaskülarizasyon yapıldı (PTCA: % 41, CABG: % 19); ikinci grupta % 51 anjiyografi ve % 37 miyokardiyal revaskülarizasyon (PTCA % 24, CABG % 13). CABG'li hastaların toplam 30 günlük mortaliteleri % 3.6 idi. Altı ay sonra çalışmanın birincil son noktası (ölüm, MI ya da istemik semptomlarla tekrar yatış) invazif grupta % 15.9; noninvazif grupta % 19.4 (olaylarda % 22 azalma, p=0.025). Subgrup analizleri erken invazif stratejinin esas olarak yatışa troponinleri yüksek olanlarda yarar sağladığını ortaya koydu (risk azalması % 48: % 14.3'e karşılık % 24.2, p<0.001). Buna karşılık, normal troponinli hastalarda her iki strateji de eşit sonuç verdi. TIMI IIIB ve VANQWISH çalışması sonuçları ile karşılaştırıldığında bu ayrıklığın en olası açıklaması, bu iki çalışmanın randomizasyon sorunlarıdır. Gerçekten uygulanan miyokard revaskülarizasyon işlemlerinin oranlarındaki farklar son derece küçüktür (% 12 TIMI IIIB ve % 11 VANQWISH). Böylece invazif stratejinin AKS'lu hastalarda konservatif stratejiye üstünlüğü ortaya çıkar (mı?).

### TARGET

GP Iıb/IIIa inhibitörlerinden abciximab'ın perkütan koroner girişimlerde intravenöz kullanımı uzun yıllardan beri başarı ile uygulanmaktadır. "Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications" (EPIC) çalışmasında pozitif sonuçları; "Evaluation of PTCA to Improve hlong-term Outcome by c7E3 GP Iıb/IIIa receptor blockade (EPILOG) çalışma sonuçları; "Chimeric 7E3 Anti Platelet in Unstable angina Ref-

ractory to standart treatment" (CAPTURE) çalışması ile en son "Evaluation of platelet Iıb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial" (EPİSTENT) çalışma sonuçları bu konudaki ilk bilgilerin doğruluğunu göstermiştir. Birbirine rakip olan iki etken madde, eptifbatide ve tirofiban girişimsel kardiyolojideki AKS'larda etkinliklerini kanıtlamışlardır: "Platelet glycoprotein Iıb/IIIa in Unstable anginaX Receptor Suppression Using Integrilin Therapy Trial" (PURSUIT) ve "Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management" (PRİSM). Bu noktada farklı stratejiler ortaya çıkmıştır: "Enhanced suppression of the Platelet Iıb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy" (ESPRIT) çalışması ve eptifbatide ile EPİSTENT'in tekrarı. PTCA ve intrakoronar stent uygulanan hastalarda yukardaki iki ilacın karşılaştırıldığı bu çalışmalarda plaseboya göre yan etkilerin biraz daha azaldığı ortaya çıkmıştır. Tirofiban doğrudan kafa-kafaya koroner anjioplasti ve stent uygulanan hastalarda abciximab ile karşılaştırılmıştır: "The do Tirofiban And Reopro give msimilar Efficacy Trial" (TARGET) çalışmasında perkütan koroner girişim yapılacak 4750 hastada "Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis" (RESTORE) protokoluna göre abciximab 12 saat ve tirofiban 18 saat verilerek relatif etkinlikleri karşılaştırıldı. Tüm hastalar işlem sırasında heparin ve aspirin aldılar, clopidogrel ise önceden verildi. Uygulamanın 30. gününde, çalışmanın toplam birincil son noktası (ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon) abciximab verilen hastalarda % 6.0, tirofiban verilen hastalarda % 7.55 bulundu (tirofiban verilen hastalar için relatif risk: 1.26, p<0.05). Bu sonuçlar önceden tanımlanan tüm subgruplar için geçerli idi. Bununla beraber yapılan post-hoc analizlerde abciximab yalnızca AKS'lularda üstünlük gösterdi. Abciximab grubunda daha çok minor kanamanın görülmesi tirofiban rejiminin dozunun yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Böylece her iki abciximab ve eptifbatide rejimlerinin PTCA olgularında plaseboya üstünlüğü ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, eptifbatide'in abciximab kadar etkin olduğunu söylemek zordur. Aksine, RESTORE protokolüne göre verilen tirofiban abciximab'den daha az etkilidir. Yine de bu plaseboya göre üstün olmadığı anlamına gelmez. Konuyu biraz dah akarıştırırsak AKS'lu hastalarda abciximab tıbbi tedavi kolundan etkin değildir (Global Utilaziton of Strategies To Open occluded arteries: GUSTO IV ACS çalışması).

Sonuç olarak ACS ve/veya perkütan koroner girişim yapılan hastalarda mevcut üç GP Iıb/IIIa inhibitörünün durumları tam olarak henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

## Editörün Notu

### Kısmi ve Ön Bilgilerin Güvenirliliği

Tıbbi çalışma sonuçları tıbbi dergilerde yayınlanmadan önce hekimlerin bu bilgilerin verilerini kongre sunumlarından alarak pratiğe uygulamaları bazı sorunları beraberinde getirir. Daha sonra hakemli dergilerde yayınlanan detaylı çalışma sonuçları ilk bilgilerin hastalara uygulanmasının bazı zararlı sonuçlara neden olabileceğini akla getirmektedir.

Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde iki ayrı klinik çalışmada karotis endarterektomisinin uygulanması ile ilgili sonuçlar gözden geçirildi. Her iki çalışma da potansiyel hayat kurtarıcı sonuçlara erkenden vardıkları için araştırmancının gözlemcileri tarafından erkenden etik nedenlerle durduruldu. Bu sonuçlar henüz yayınlanmadan doktorlara çok önemli bilgi olarak dağıtıldı. Bu uyarı ile birlikte çalışmanın o aşamadık osnuçları da sunuldu. Daha sonra bazı dikkatli doktorlar çalışmanın yalnızca 80 yaş altındakilerde yürütüldüğünü ve karotis endarterektomi tekniği açısından yalnızca çok üst düzey deneyimi olan kliniklerde uygulandığını fark ettiler.

İlk sonuçlar sunumdan sonra pratiğe uygulandığında ilk 6 ayda % 18'lik endarterektomi artışı saptandı; çalışma dergilerde yayımlandıktan sonra ise %: 0.5'e indi.

İkinci çalışmanın ilk sonuçları sonraki 7 ayda tekrar % 42 bir artışa neden olmakla birlikte; bir yıl sonra sonuçlar ayrıntıları ile dergide yayınlandığında mbu %: 0.3 ile sınırlandı. Dikkat edildiğinde uygulama artışının 80 yaşın üstündeki kişilere de yüksek oranda karotis endarterektomisi yapılmasından kaynaklandığı anlaşıldı. Bu olguların çalışmaya göre gerekli vakalar olmaması uygulamanın en sıkı tarafı idi. Çalışma yayın olarak uygulayıcıların eline geçtikten sonra ise 80 yaş üzerindeki girişimler son derece azaldı. Duyurudaki ikazlara rağmen, pek çok hasta endarterektomi tecrübesi çok az olan yerlere refe edilmeye devam edildi.

Yayınlanmış çalışmalardaki olumlu sonuçları değerlendirirken özellikle relatif riskten ziyade absolu rimske dikkat edilmeli. Ayrıca güven aralığı çok geniş dağılımlı çalışma sonuçları şüphe ile karşılanmalı; istatistiksel değerleri örneğin p=0.048 gibi sınırda değil de p=0.01 gibi önemde olanlar daha ciddiye alınmalıdır. Özellikle olgu sayısı ile izlem süresi fazla olanlar az olanlardan çok daha inanılır sonuçlar verecektir.

**Servier A.Ş. Türkiye mümessilliği tarafından  
(The European Cardiologist-Journal by Fax)'ın  
yayınına olur verilmiştir.**