.

PKG Uygulanan Hastalarda Farmakoperapi

Dr. İrem Müge Akbulut Koyuncu

8. PKG UYGULANAN HASTALARDA FARMAKOTERAPİ

8.1. PKG Uygulanan Hastalarda Aspirin ve Oral P2Y12 İnhibitörleri

PKG Uygulanan Hastalarda Aspirin ve Oral P2Y12 İnhibitörlerinin Kullanımına Dair Öneriler

Klas 1	PKG uygulanacak olan hastalarda, iskemik olayları azaltmak için, yükleme dozunu takiben günlük aspirin tedavisi önerilmektedir.
Klas 1	PKG uygulanacak olan akut koroner sendrom hastalarında, iskemik olayları azaltmak için, yükleme dozunu takiben günlük P2Y12 inhibitörü tedavisi önerilmektedir.
Klas 1	PKG uygulanacak olan stabil iskemik koroner arter hastalığı olan hastalarda, iskemik olayları azaltmak için, yükleme dozunu takiben günlük klopidogrel tedavisi önerilmektedir.
Klas 1	Fibrinolitik tedavi sonrası ilk 24 saat içerisinde PKG uygulanacak olan hastalarda, iskemik olayları azaltmak için, 300 mg yükleme dozunu takiben günlük klopidogrel tedavisi önerilmektedir.
Klas 2a	PKG uygulanacak olan akut koroner sendrom hastalarında, stent trombozu dahil olmak üzere iskemik olayları azaltmak için, klopidogrel yerine tikagrelor veya prasugrel kullanılması mantıklıdır.
Klas 2b	Fibrinolitik tedavi sonrası ilk 24 saat içerisinde PKG uygulanacak olan <75 yaş hastalarda, iskemik olayları azaltmak için, klopidogrel yerine tikagrelor mantıklı bir alternatif olarak kullanılabilir.
Klas 3: Zarar	İnme veya geçici iskemik atak öyküsü olan ve PKG uygulanacak olan hastalarda, prasugrel verilmemelidir.

Tikagrelor kontra-endikasyonları: daha önceden geçirilmiş intra-kranial kanama öyküsü veya devam etmekte olan kanama. **Prasugrel kontra-endikasyonları:** daha önceden geçirilmiş intra-kranial kanama öyküsü, daha önceden geçirilmiş iskemik inme veya geçici iskemik atak öyküsü veya devam etmekte olan kanama. 75 yaş ≤ veya <60 kg hastalarda prasugrel dikkatli bir şekilde, daha düşük dozlarda kullanılmalıdır.

Aspirin ve oral P2Y12 inhibitörleri, PKG ile ilişkili trombotik komplikasyonların önlenmesinde tedavinin esasını oluşturmaktadır. Aspirin, PKG sonrası iskemik komplikasyonların sıklığını azaltmakta olup, peri-prosedürel dönemde mutlaka verilmelidir. Benzer şekilde, P2Y12 inhibitörlerinin de, PKG sırasında ya da öncesinde muhakkak kullanılması gerekmektedir. Bu ajanlar kullanılırken, platelet inhibisyonu için gereken süreyi minimuma indirmek için yükleme dozu önerilmektedir. Öte yandan gerek stabil anginalı gerekse STYz- AKS'lu hastalarda, koroner anjiyografiden (koroner anatomi görülmeden) önce rutin P2Y12 inhibitörü kullanılmasını destekleyen güçlü kanıtlar yoktur. Günümüzde çoğu akut koroner sendrom hastasının erken dönemde anjiyografiye alındığı göz önünde bulundurulduğunda, koroner anatomi görüldükten sonra P2Y12 inhibitörü yüklemesi yapılmasının, önceden yükleme yapılması ile benzer fayda sağladığı bilinmektedir.

Elektif PKG öncesi yükleme dozunu takiben, PKG sonrası 9. aya kadar uygulanan klopidogrel tedavisi, ölüm, myokard enfarktüsü ve inme gibi iskemik olaylarda azalma sağlamaktadır. Öte yandan, stabil iskemik koroner arter hastalığı nedeniyle PKG uygulanacak olan hastalarda tikagrelor ve prasugrel kullanımının uzun dönem klinik sonlanımlara etkisine dair ise veri bulunmamaktadır.

Fibrinolitik tedavi uygulanan STYME hastalarında, fibrinolitik tedavinin hemen sonrasında kullanıma dair verisi olan tek P2Y12 inhibitörü ajan; klopidogreldir. Öte yandan, STYME nedeniyle fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda tikagrelor kullanımına dair yapılan bir çalışmada, tikagrelorun majör kanama açısından klopidogrel ile benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir.

Klopidogrel ile kıyaslandığında prasugrel ve tikagrelor, vasküler nedenlere bağlı ölüm, myokard enfarktüsü, inme ve stent trombozunu azaltmaktadır. Öte yandan, kanama riski klopidogrele kıyasla daha fazla olan bu daha potent ajanlar, yaşlı hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Tablo 1. PKG Uygulanan Hastalarda Kullanılan Oral ve Parenteral Antiplatelet Ajanlar

İlaç	Yükleme Dozu	İdame Dozu
Oral antiplatelet ajanlar		
Aspirin	162-325 mg oral yükleme dozu Daha hızlı etki için çiğnenebilir	75-100 mg/gün oral idame dozu
Klopidogrel	600 mg oral yükleme dozu Fibrinolitik tedavi sonrası, 300 mg'lık daha düşük yükleme dozu düşünülmeli	75 mg/gün oral idame dozu
Prasugrel	60 mg oral yükleme dozu	10 mg/gün oral idame dozu <60 kg hastalarda, 5 mg/gün oral idame dozu önerilir ≥75 yaş hastalarda, gerekli görülürse 5 mg/gün oral doz kullanılabilir
Tikagrelor	180 mg oral yükleme dozu Daha hızlı etki için çiğnenebilir	Günde 2 kere 90 mg oral idame dozu
İntravenöz antiplatelet ajanlar		
Absiksimab (GPI)	0.25 mg/kg bolus	12 saat süreyle 0.125 µg/kg/dk idame infüzyon (maksimum 10 gr/gün)
Eptifibatid (GPI)	180 µg/kg çift bolus (10 dk aralıkla verilir)	18 saate kadar 2.0 µg/kg/dk idame infüzyon
Tirofiban (GPI)	3 dakika içerisinde 25 µg/kg bolus	18 saate kadar 0.15 µg/kg/dk idame infüzyon
Kangrelor	30 µg/kg bolus	En az 2 saat süreyle veya prosedür boyunca (hangisi daha uzunsa) 4 µg/kg/dk idame infüzyon

GPI: glikoprotein 2b/3a inhibitörü.

8.2. PKG Uygulanan Hastalarda İntravenöz P2Y12 İnhibitörleri

PKG Uygulanan Hastalarda İntravenöz P2Y12 İnhibitörlerinin Kullanımına Dair Öneriler

Klas 2b	PKG uygulanacak olan ve P2Y12 inhibitörü kullanmayan hastalarda, peri-prosedürel iskemik olayları azaltmak için intravenöz kangrelor verilebilir.

Kangrelor; potent, reversibl ve kısa etkili bir intravenöz P2Y12 inhibitörüdür. Daha önceden P2Y12 inhibitörü almamış hastalarda, intestinal absorpsiyonunun bozulduğu hastalarda veya oral ilaç alamayan hastalarda stent trombozunu önlemek amacıyla kullanılabilir.

8.3. PKG Uygulanan Hastalarda İntravenöz Glikoprotein 2b/3a İnhibitörleri

PKG Uygulanan Hastalarda İntravenöz Glikoprotein 2b/3a İnhibitörlerinin Kullanımına Dair Öneriler

Klas 2a	PKG uygulanacak olan ve büyük trombüs yükü, no-reflow veya yavaş akım olan akut koroner sendrom hastalarında, işlem başarısını arttırmak için intravenöz glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin kullanılması mantıklıdır.
Klas 3: Fayda yok	PKG uygulanacak olan stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalarda, rutin olarak intravenöz glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir.

Akut koroner sendromlu hastaların yer aldığı çalışmalarda, glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin kullanımının klinik sonlanımları iyileştirmediği, tam tersine kanamayla ilişkili komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, potent oral P2Y12 inhibitörlerinin yaygın olarak kullanıldığı günümüzde, bu ilaçların kullanımı büyük trombüs yükü olan ve distal trombüs embolizasyonuna bağlı no-reflow veya yavaş akım geliştiği düşünülen hastalar ile sınırlıdır.

8.4. PKG Uygulanan Hastalarda Heparin, Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin ve Bivalirudin

PKG Uygulanan Hastalarda Heparin, Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin ve Bivalirudin Kullanımına Dair Öneriler

Klas 1	PKG uygulanacak olan hastalarda, iskemik olayları azaltmak için intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) verilmesi faydalıdır.

Klas 1	PKG uygulanacak olan ve heparinle ilişkili trombositopeni gelişen hastalarda, trombotik komplikasyonları önlemek için UFH yerine bivalirudin veya argatroban kullanılmalıdır.
Klas 2b	PKG uygulanacak olan hastalarda, kanamayı azaltmak için UFH'a alternatif olarak bivalirudin kullanılabilir.
Klas 2b	Unstabil angina veya STYz-AKS nedeniyle önden subkutan enoksaparin tedavisi uygulanmış hastalarda, iskemik olayları azaltmak için PKG sırasında intravenöz enoksaparin kullanımı düşünülebilir.
Klas 3: Zarar	Son dozu PKG'dan önceki 12 saat içerisinde olacak şekilde subkutan enoksaparin tedavisi almış olan hastalarda, PKG sırasında UFH verilmesi kanama riskini artırabilir, bu nedenle tercih edilmemelidir.

UFH yıllardır standard tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olup randomize kontrollü klinik çalışmalarda yeni ajanların karşılaştırıldığı primer antikoagülandır. UFH'a bağlı trombositopeni gelişmesi durumunda argatroban ve bivalirudin gibi direkt trombin inhibitörleri kullanılabilir. Heparin ile bivalirudinin kıyaslandığı randomize kontrollü çalışmalarda, iskemik sonlanım noktalarında anlamlı fark gözlenmezken, bivalirudin kolunda kanama komplikasyonlarında azalma söz konusudur. Öte yandan, bivalirudin kullanımı ile ilişkili bu azalmış kanama riski, glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin kullanılmasına bağlıdır. Bu nedenle radial arter girişimlerinin sıkça tercih edildiği ve glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin kullanımının azaldığı günümüzde, bu azalmış kanama riskinin faydası daha az belirgin hale gelmektedir.

Enoksaparin, UFH'a güvenli bir alternatiftir. Ancak, anjiyografi öncesi önden enoksaparin tedavisi alan ve ardından UFH'ye dönüşüm yapılan hastalarda komplikasyon oranları artmaktadır. Bu nedenle, son 12 saat içerisinde enoksaparin almış olan hastalarda, kanama riskini azaltmak için UFH kullanımından kaçınılmalıdır.

Tablo 2. PCI Sırasında Antikoagülan Dozlaması

PCI Sırasında Parenteral Antikoagülanların Dozlaması		
İlaç	**Daha Önceden Antikoagülan Tedavi Alan Hastada**	**Daha Önceden Antikoagülan Tedavi Almamış Hastada**
UFH	ACT'yi 250-300 sn aralığında tutacak şekilde, gerektiğinde ilave UFH (örn; 2000-5000 U)	ACT'yi 250-300 sn aralığında tutacak şekilde, 70-100 U/kg ilk bolus
Enoksaparin	-Daha önceden enoksaparin tedavisi almış olan hastalarda, son SC doz 8-12 saat önce verilmişse veya yalnızca 1 SC doz enoksaparin verilmişse -Son SC doz, son 8 saat içerisinde verilmişse, ek enoksaparin verilmemeli	0.5-0.75 mg/kg IV bolus
Bivalirudin	-UFH almış olan hastalarda, ACT'yi tekrar et -ACT terapötik aralıkta değilse, 0.75 mg/kg IV bolus ver, ardından 1.75 mg/kg/saat IV infüzyon uygula	0.75 mg/kg bolus, 1.75 mg/kg/saat infüzyon
Argatroban	200 µg/kg IV bolus, ardından 15 µg/kg/dk IV infüzyon	350 µg/kg, ardından 15 µg/kg/dk IV infüzyon

-Akut koroner sendrom veya kronik total oklüzyon varlığında, daha yüksek ACT değerleri hedeflenmeli.

-Eğer IV glikoprotein 2b/3a reseptör inhibitörü kullanımı planlandıysa, hedef ACT: 200-250 sn olmalı.

ACT: aktive pıhtılaşma zamanı.