

Kardiyovasküler hastalıklarda ilaç ve cihazlarla kişiselleştirilmiş antitrombotik tedavi

Dr. Ayşe İrem Demirtola

Kardiyovasküler hastalıklarda ilaç ve cihazlarla kişiselleştirilmiş antitrombotik tedavi

Yorumlayan: Dr. Ayşe İrem Demirtola

Link: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehab642/6384672?redirectedFrom=fulltext>

Özet

Kardiyovasküler sistem hastalıklarında mortalite ve morbiditenin esas sebebinin altta yatan intravasküler trombüs formasyonu ve embolizasyonu olduğu gösterilmiştir. Staz, genetik veya edinsel koagülasyon bozuklukları ile azalmış antitrombotik mekanizmalar bu gelişimi kolaylaştırmaktadır. Oluşan trombüs formasyonu venöz sistemde venöz tromboza, pulmoner emboliye ve patent foramen ovale varlığında sol sistem kaynaklı embolilere sebep olabilirken, atriyal fibrilasyon ve sol ventrikülü etkileyen geçirilmiş infarktüs varlığında; sol atriyum, apendiks ve sol ventrikülden kaynaklı trombüs gelişimi görülmekte, bu trombüsün embolizasyonu ile hayati organlarda işlev kaybına sebep olabilmektedir. Bu nedenle hayati organlarda ve ekstremelerde fonksiyon kaybını önlemek için trombüs gelişimi ve embolisini engellemek son derece önemlidir. Antitrombotik tedaviler; antiplatelet ve antikoagülanlar ile cihaz tedavileri doğru hastalarda doğru endikasyonla seçilmeli ve bu seçimler hastanın yaşına, ek hastalıklarına, renal fonksiyonlarına ve pek çok kişisel faktöre göre belirlenmelidir. Bu derlemede de hastaya özel kişiselleştirilmiş antikoagülan, antiplatelet tedaviler ve cihaz tedavileri endikasyonlara göre sınıflandırılmış ve özetlenmiştir.

Hemostaz – kanama ve trombüs gelişimi

Evrimsel süreçte hemostaz ve kanama türlerin devamı için denge içinde birbirini izlemiştir. Günümüz dünyasında sedanter hayata geçişle birlikte hem dolaşımında stazın artışı hem de gelişen prokoagülan mutasyonlar bu dengeyi trombüs gelişimi yönünde değiştirmiştir ve karşımıza artmış miyokard infarktüsü, inme ve tromboembolik komplikasyonlarla çıkmıştır.

Trombüs gelişimi temel olarak intravasküler hasar bölgesinde platelet ve koagülasyon aktivasyonu ile başlar. Trombositlerin şekil değişikliğiyle başlayan primer hemostaza von Willebrand faktörün katılması, öte yandan fibrinolizisin fibrin formasyonunu inhibe etmesiyle koagülasyon ve fibrinolizis arası denge nihayi trombüs oluşumunun temel belirleyicisidir. Intravasküler trombüs venöz ve arteriyel yatakta olabilir. Arteriyel trombüslerin dominant elemanı plateletler olduğundan 'Beyaz Trombüs' olarak nitelendirilirken, faktör XII ile stabilize edilen fibrin ve eritrositten zengin trombüsler venöz yatakta hakimdir ve 'Kırmızı trombüs' olarak gruplandırılır. Arteriyel sistemde genellikle endotelial disfonksiyon ve hasar, subintimal yapıların doku yüzeyine çıkması, aterosklerotik plak erozyonu gibi başlatıcı faktörler inflamatuvar kaskadı tetikler. Venöz sistemde trombüs gelişiminde ise daha çok alt ekstremitte venöz havuzunda staz ve koagülasyon aktivasyonuna neden olabilecek bir etken (enfeksiyon, COVID19, infalamsiyon, yara iyileşmesi, çeşitli romatolojik hastalıklar ve kanser vb.) trombüs gelişimine yol açar.

Temel olarak arteriyel yataktaki trombüslerde platelet inhibitörleri tercih edilirken, venöz sistem trombüslerinde oral antikoagülan tedavi major seçenektir. Ancak pek çok hastalıkta her iki yolak birden devrededir ve bu durum hastaya özel tedavi seçimini çok daha da önemli kılmaktadır.

Arteriyel ve venöz sistemde major trombüs ve emboli kaynakları ile önerilen temel tedavi seçenekleri Tablo 1 de özetlenmiştir.

Trombüs – Emboli kaynağı	Tedavi seçeneği
Akut ve kronik koroner sendromlar	Dual antiplatelet tedavi <ul style="list-style-type: none">• AF eşlik ediyorsa P2Y12 + YOAK
AF ve LAA trombüs	YOAK / Seçilmiş hastada LAA kapama
Aortik plak ve ülser	Koruyucu tedavi

Aort kapak hastalıkları	Koruyucu tedavi
Patent foramen ovale	PFO kapama / OAK
LV trombus	OAC (Görüntüleme kontrolü)
Pulmoner emboli	YOAK (Başlangıç yüksek doz)
Venöz tromboz	YOAK
Abdominal aort anevrizması	Net değil, ko-morbiditelere göre
Karotis stenozu	Aspirin
Alt ekstremitte arter hastalığı	Asemptomatikse yok, semptomatikse klopidogrel

Tablo1: Arteriyel ve venöz dolaşımda intravasküler trombus ve emboli kaynakları – Tedavi seçenekleri

Özel klinik durumlar ve tedavi seçimi

Patent foramen ovale

Patent foramen ovale (PFO) varlığında embolik inme veya koroner dolaşıma ve diğer organlara tromboemboli gelişimi durumunda genellikle yaşam boyu oral antikoagülan gerekmektedir (1). Perkütan implante edilebilir cihazlar da PFO varlığında gelişen embolide tedavi seçeneğidir ve ikinci emboli riskini azaltmada antiplatelet ajanlarla kıyaslandığında oldukça etkili olduğu ve antikoagülan tedavide de non-inferior olduğu üç büyük randomize çalışmada ortaya konmuştur (2). İnmenin diğer nedenleri dışlanıp, yüksek ROPE (Risk of Paradoxical Embolism) skoru olan hastalarda, (genç yaş, kortikal inme, diyabet, hipertansiyon ve inme öyküsü olmaması) perkütan kapama ön planda düşünülmelidir. Özellikle büyük şantlarda ve atriyal septal anevrimsa varlığında, PFO' nun perkütan kapatılmasının avantajları CLOSE çalışmasının sub-grup analizinde belirtilmiştir (3).

Atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF) kardiyoemboli profilaksisi için yaşam boyu oral antikoagülan kullanımının en sık endikasyonudur ve bilindiği üzere trombus %90 oranda sol atriyal apendiks kaynaklıdır. Yeni oral antikoagülan (YOAK) ajanlar 2020 ESC AF klavuzunda Sınıf 1 endikasyonla AF profilaksisinde önerilmektedir. CHA2DS2-VASc skoru (yaş, kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı, strok, kadın cinsiyet) erkekte 1, kadında 2 ve üzeri olduğunda antikoagülan endikedir. (4) Ancak bu skorlama sisteminde hipertansiyonun ciddiyeti, böbrek yetmezliği, sol ventriküler hipertrofi, sol atriyal büyüme gibi tromboza eğilim yaratan kimi faktör değerlendirmeye alınmadığından skorun endikasyon belirlemede gücü kısmen azalmaktadır.

Yeni oral antikoagülanlar warfarine kıyasla ön planda tercih edilmesi gereken ajanlardır. Warfarinde görülen genetik polimorfizmler (VKORC1 ve CYP2C9) ile ilaç ve besin etkileşimleri ilacın etkinlik ve güvenliğini azaltmaktadır. Bunun yanında YOAK intrakranial kanamalar da dahil olmak üzere kanama güvenlik noktasında warfarine üstünlüğünü göstermekle birlikte renal disfonksiyonda da son dönem böbrek yetmezliği dışında güvenle kullanılabilir. Kreatin klirensi >50mL/dk düzeyinde standart doz kullanılabilir. Dabigatran dominant olarak renal eliminasyona girdiği için renal yetmezlikte kullanımı uygun değildir. Kreatin klirensi 30-49 mL/dk aralığında düşük doz rivoraksaban (15mg) ve düşük doz edoksaban (30mg) kullanılabilir. Serum kreatin düzeyi > 1,5mg/dl, < 60kg ve >80 yaş hastalarda da apiksaban dozu 2.5 mg günde iki doza düşürülmelidir (4). Dabigatran altında gelişecek ciddi kanamalarda monoklonal antikor idarucizumab, faktör Xa inhibitörleri için de andexanet alfa seçilebilecek antidot ajanlardır.

Atriyal fibrilasyona bağlı tromboemboli profilaksisinde antiplatelet ajanlar yeterli etkinliği sağlamamaktadır. Oral antikoagülan (OAK) kullanımı kontrol edilemeyen kanama riski, ciddi hemorajik inme, ciddi gastrointestinal kanama gibi herhangi bir sebeple kontrendike ise alternatif tedavi seçeneği olarak perkütan veya cerrahi sol atriyal apendiks kapaması düşünülmelidir. LAA perkütan kapamanın warfarinle (PROTECT-AF)] ve YOAK ajanlarla (PRAGUE- 17) karşılaştırmalı çalışmalarında inmenin önlenmesinde non-inferior olarak bulunmuştur (5)(6).

Sol ventrikül trombusü

Sol ventrikül trombusü özellikle transmural anterior infarktüstten sonra gelişen, iskemik veya dilate ve non-kompaktion kardiomyopatilere eşlik eder. YOAK' lar sol ventrikül trombusünün primer korumasında etkili değildir, warfarin kullanımı

uygundur. Warfarin kullanımına görüntüleme yöntemlerinde trombus kaybolana dek devam edilmelidir.

Kapak hastalıkları

Kapak hastalıklarında artmış inme riski birkaç nedenden kaynaklanmaktadır; 1) Dejenere kapak leafletinde trombus 2) Özellikle mitral kapak hastalıklarına sekonder gelişen AF 3) Biyolojik ve mekanik protez kapak trombusü.

Mitral kapak hastalıkları

Mitral darlığı düşük akım ve spontan eko-kontrast yaratarak trombus gelişimi için ortam hazırlar. Bu riskli grupta OAK seçeneği warfarindir ve YOAK kullanımı kontrendikedir. İnme riski balon dilatasyon ve cerrahi rekonstrüksiyon sonrası belirgin oranda azalır. Mekanik kapak sonrası kullanılacak OAK ise yine warfarindir. Mitral yetersizliği de benzer şekilde AF gelişimi ve trombozla ilişkilidir, cerrahi düzeltici tedavide bu risk azalsa da MitraClip ile ilgili veriler yetersizdir.

Aort kapak hastalıkları

Kalsifik aort darlığı trombotik ve kalsifik materyalin embolizasyonu nedeniyle strok riski taşımaktadır ve bu risk aort kapak replasmanı veya transkateter kapak implantasyonu (TAVI) sonrasında da devam etmektedir. Mekanik kapak sonrası kullanılacak OAK warfarindir. Cerrahi biyoprotezler ve TAVI kapaklarda ek endikasyon yoksa rutin OAC önerilmez, 3-6 ay süreyle ikili antitrombotik tedavi (DAPT) ve ardından aspirin kullanımı önerilir ancak bununla birlikte yapılan randomize çalışmalarda 1 yıllık takipte 3 aylık DAPT'ye kıyasla aspirin ile 1. yılda kanama veya tromboembolik olaylar daha az sıklıkta görüldüğü ortaya konmuştur (7).

TAVI sonrası kapaklarda leaflete tutunmuş, kapak açılımını engelleyen ve transvalvüler gradiente sebep olan trombus oluşumu, hipo-attenüe yaprakçık kalınlaşması (HALT) izlenebilir. Strok riski net olarak ortaya konmuş olmasa da spontan olarak rezole olabilir veya OAK kullanılabilir. (8)

Akut ve kronik koroner sendromlar

Akut koroner sendrom

Plak rüptürü ve endotel hasarına sekonder gelişen trombus formasyonu ile oluşan, major koroner arterlerin total veya subtotal oklüzyonu ile gelişen iskemik akut koroner sendromun altında yatan sebebidir. NSTEMI de agregre olan plateletler mikrosirkülasyona embolize olup troponin yüksekliği oluşturur, STEMI'de agregre olan plateletler ile fibrinde oluşan trombus oklüzyonu temel faktördür. DAPT akut koroner sendromda, külpit ve non-külpit arterde MI ve stent trombozu riskini belirgin oranda azaltır. Daha önceki verilerin aksine, STEMI hastalarında yapılan ATLANTIC ve NSTEMI hastalarıyla yapılan DUBIUS çalışmalarına dayanarak PCI öncesi DAPT ön tedavisi rutin olarak önerilmemektedir (9)(10). PCI sonrası 1 yıl 75-100 mg aspirine ek olarak 10mg prasugrel, 90 mg günde iki kez tikagrelor ve klopidogrelle kıyasla ön planda önerilmektedir (11). Bununla birlikte uzun süreli DAPT kullanımı gereken kanama riski yüksek kişilerde prasugrel ve tikagrelor yerine klopidogrel seçilmesi veya tikagrelorun 60mg dozuna azaltılması da tercih edilebilir.

Akut koroner sendrom sonrası uzamış DAPT kullanımı tedavi edilmemiş koroner segmentler de dahil olmak üzere iskemik olayları azaltmaktadır ancak DAPT süresinin hasta özelinde kanama risk faktörleri de göz önüne alınarak seçilmesi (PRECISE-DAPT skoru) önerilmektedir.

Kronik koroner sendrom

Kronik koroner sendromlarda yüksek kanama riski halinde 1 ay, bu durumların dışında DAPT süresini 6 aya tamamlanması önerilmektedir. YOAK'lardan rivaroksaban ile kronik koroner sendrom hastalarından yapılmış COMPASS çalışmasında rivaroksaban 2.5 mg günde iki kez ve 100 mg aspirin MACE'yi %10 azalttığı, ancak tek başına aspirine kıyasla kanama artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

AF eşlik ettiği koroner sendromlar

Kronik koroner sendromlarda AF eşlik eden vakalarda YOAK ile yapılmış dört büyük çalışmadan [Apiksaban (Augustus), Dabigatran (Redual PCI), Edoksaban (Entrust AF PCI), Rivaroksaban (Pioneer AF PCI)] oluşan meta analiz sonucuna göre DAPT'nin, YOAC ve bir P2Y12 inhibitörü ile karşılaştırıldığında, majör ve intrakraniyal kanamanın azalmasıyla ilişkili olduğu ancak bu durumun stent ilişkili komplikasyonlar göz önüne alındığında daha yüksek bir kardiyak risk ile dengelendiği sonucuna varılmıştır(13).

Koroner arter hastalığında primer koruma

Aspirinin primer korumada kullanımı ile ilgili yaklaşım yıllar içinde değişiklik göstermiştir. Yapılan meta-analizde aspirin birincil korunmada kontrolsüz hipertansifler ve yüksek koroner arter risk grubunda olan hastalar dışında koruyucu olmadığı, artmış kanama riskiyle ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (14).

Aortik plak – ülserler

Aortik plak ve ülserler trombus oluşumuna ve embolizasyona yatkınlık oluştururlar. Aortik plaklar Evre1 (minimal intimal kalınlaşma az veya yok), Evre2(intimal kalınlık 1-3,9mm), Evre3 (athoerom plağı <4mm) ve Evre 4 (atherom plağı >4mm) ve Evre5 (mobil veya ülser atherom plağı) olmak üzere ciddiyetine göre sınıflandırılır. Aortik plaklarda antitrombotiklerin

kullanımına dair sağlam bir kanıt yoktur, bu nedenle, ESC klavuzları yaşam tarzı değişikliği gibi önleyici tedbirler ile hipertansiyon ve hiperkolesterolemiyi kontrol eden ilaçları önermektedir. (Sınıf I, Düzey C). Periferik arter hastalığı gibi komorbiditesi olan grupta ise aspirin düşünülebilir.

Karotis arter hastalığı

Karotis arter hastalığında tekli antiagregan tedavi önerilir, DAPT'nin kesin olarak üstün olduğu gösterilmemiştir, ancak stentlemeden sonra kullanımı uygundur. Aspirin ile düşük doz YOAC, karotis hastalığı ve PAH olanlarda tek başına aspirinden üstündür (15). Akut trombotik hastalığı olan seçilmiş hastalarda mekanik trombektomi düşünülebilir.

Geçici iskemik atak ve inme

Geçici iskemik atak (<1 saat nörolojik defisit) ve inmenin kardiyak, aortik veya karotis emboli, küçük damar hastalığı gibi birçok nedeni vardır. Geçici iskemik atak veya minör inme sonrası DAPT 10-21 gün süreyle önerilir. Tekrarlayan inmenin uzun süreli önlenmesi için aspirin veya klopidogrel ile tekli antiagregan tedavi önerilir. Yarar ve zarar neredeyse eşit olduğundan, inmede uzun süreli DAPT hasta bazında düşünülmelidir.

Abdominal aort anevrizması

Torakal ve abdominal aort anevrizması sıklıkla ileri yaş, erkek, sigara öyküsü olan grupta izlenirken, antiplatelet tedavi anevrizma gelişimine ve rüptür riskine net katkı sağlamadığından kullanımı tartışmalıdır. Antitrombotik tedavi endikasyonu daha ziyade komorbiditelere dayandırılmalıdır. Örneğin; eşlik eden PAD'de veya alt ekstremitte arter hastalığında aspirin, AF varlığında OAK dikkatli kullanılmalıdır.

Alt ekstremitte arter hastalığı

Asemptomatik alt ekstremitte arter hastalığında rutin antitrombotik önerilmezken, semptomatik durumda klopidogrel önerilen antitrombotik ilaçtır. Düşük doz YOAC ile birlikte aspirin, kanama riskini önemli ölçüde artırmadan major kardiyak olayları ve majör amputasyonları azaltır. Bypass cerrahisi sonrası OAK sadece eşlik eden bir komorbidite varsa düşünülmelidir.

Venöz tromboemboli – Venöz tromboz, Pulmoner Emboli

Venöz tromboz alt ekstremitelerde şişmeye, ağrıya ve trofik cilt değişikliklerine neden olmakla birlikte, pulmoner sirkülasyona embolize olarak pulmoner emboliye, sekonder olarak da akut pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetmezliği, dispne, senkop, hemodinamik şok ve ani ölüme sebep olabilir. VTE'nin başlıca tetikleyicileri cerrahi veya travmatik vasküler yaralanma, immobilizasyon, inflamasyon ve enfeksiyon, kanser ve/veya genetik yatkınlık olarak bilinmektedir.

Komplike olmayan PE'de, yüksek başlangıç değerine sahip tek oral ilaç YOAK stratejisi (3 hafta rivaroksaban 30 mg, 7 gün apiksaban 10 mg) ön planda önerilir. Ölüm veya komplikasyon riski düşükse ve komorbiditeler veya ağırlaştırıcı koşullar yoksa, ayakta tedavi önerilir. Tüm PE hastaları en az 3 ay süreyle antikoagüle edilmelidir ve ikinci bir PE'si olan veya belirgin tetikleyici olmayanlarda uzun süreli OAK düşünülmesi önerilir.

Sonuç

Kişiselleştirilmiş antitrombotik tedavi seçiminde en önemli nokta, beklenen etkililiğe karşı farklı kanama risklerini hasta bazında dikkate almaktır. Birçok hastada AKS, KAH, AF, kalp kapak hastalığı ve/veya PAH gibi başka klinik durumların da birlikte mevcut olabileceği gerçeği bu klinik kararları zorlaştırmaktadır. Ne yazık ki, birçok çalışma bu tür multimorbid hastaları dışlamıştır ve bu nedenle bu konudaki kanıtlar oldukça sınırlıdır. Özellikle serebral kanaması olan ve PKG uygulanan AKS hastaları bu gri alandaki bir gruptur. Benzer şekilde, özellikle ileri yaş hastalarda TAVI kapaklar, LAA ve PFO cihazları veya MitraClip gibi karmaşık işlemlerin birlikte endike olması hem presedürü hem de işlem sonrası antitrombotik tedavi düzenlenmesini daha da zorlaştırmaktadır.

Hasta merkezli yaklaşımda özellikle ömür boyu antitrombotik ilaçların riskleri ile implante edilebilir cihazların etkinliği ve güvenliği açısından hastanın doğru şekilde bilgilendirilmesi ve hasta tercihlerini göz önünde bulundurulması son derece önemlidir. Yani kişiselleştirilmiş antitrombotik tedavi kararı, hastaya özel olarak, her merkezde deneyimli bir kalp ekibi tarafından, iyi bir klinik muhakeme içinde, komplikasyon ve kanama riski detaylı şekilde değerlendirilerek verilmelidir.