

Unstable Angina ve Tedavisine Yeni Bakış

Prof.Dr.Nurettin ÖZCAN, Dr.Fikret ARPACI, Dr.İsmail AVCI

GATA Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Tanım

Unstable angina ilk kez 1923'te Vearn tarafından tarif edilmiştir. Unstable angina klinik bir tanımlama olup, semptom ve bulguları efor anjinasından (stable angina) daha şiddetli ve daha uzun olan fakat akut myokard infarktüsü oluşmayan anginal ağrıdır. Unstable anginada myokard infarktüsünde olduğu gibi şiddetli ve uzun süren anginal ağrı olur ancak klinik ve laboratuvar kriterlere göre hastada akut myokard infarktüsü oluşmaz.

Unstable angina tarif edildiğinden beri preinfarktüs angina, kreşendo angina, akut koroner yetersizliği, intermediate koroner sendrom, status anginosus gibi değişik terimlerle ifade edilmiştir. Günümüzde kullanılan terim Unstable Angina'dır. Prinzmetal's (Variant) angina, unstable anginadan fizyopatolojik ve klinik olarak farklı bir tablodur. Bu nedenle bu yazıda sadece unstable anginadan söz edilecektir.

Unstable angina, akut myokard infarktüsünün habercisi olduğu için korkutucu, düzeltilmesi zor ve önemli bir klinik tablodur. Unstable angina koroner arter hastalarının %10'unda görülür.

Fizyopatoloji

Unstable anginanın fizyopatolojisi açık olarak bilinmemekle beraber tablo, tek başına veya beraberce etkili olarak myokardın istirahatte oksijen istem ve sunu dengesini geçici olarak bozan mekanizmalar, aterosklerotik plak ve bu plaktaki

değişiklikler, trombosit agregasyonu veya trombüs formasyonu ile koroner vazomotor tonüsündeki değişikliklerdir.

Stable anginah hastalar sıklıkla konsantrik aterosklerotik plaklara sahip olmalarına karşın, unstable anginah hastaların tipik olarak, irregüler ve eksantrik plaklara sahip oldukları ve bu hastalarda aterosklerozisin daha hızlı geliştiği tesbit edilmiştir (1).

Bir aterosklerotik plağın rüptür veya fissürü, kollageni açığa çıkarır ki bu da trombüs oluşumu için kuvvetli bir stimulustur. Eksantrik plaktaki bir rüptür oluşmasıyla hastanın durumu stabilize olabileceği gibi myokard infarktüsüne yol açan tam bir tıkanma da oluşabilir. Bu durum, hastaların zaman zaman stable anginadan infarktüse kadar olabilen spektrum içinde bir tablo göstermelerini açıklamaktadır.

Unstable anginah hastalarda myokardial iskemi gelişmesine trombosit agregasyonu da katkıda bulunmaktadır. Hatta trombosit agregasyonu vazospazm ve fibrin birikmesinden daha önemli rol oynamaktadır (2). Aterosklerotik plak nedeniyle azalmış koroner kan akımına ek olarak trombositler vasküler endotel ile etkileşerek Tromboksan A₂ gibi vazokonstriksiyon yapan vazoaktif maddeler salgırlar. Bu şekilde koroner kan akımı daha da azalır. Dolayısıyla bu hastalarda efor anjinasının tersine anginanın sebebi artan metabolik ihtiyaç olmayıp, oksijen sağlanmasındaki yetersizliktir.

Unstable anginah hastaların bazılarında trombosit agregasyonu sekonder olarak vazospazma yol açabildiği gibi, bazı hastalarda ise doğrudan doğruya vazospazm oluşabilir.

Unstable anginası olan ve istirahatte göğüs ağrısı gelişen hastaların 2/3'ünde koroner arterlerde

Geliş Tarihi: 13.3.1990

Kabul Tarihi: 18.6.1990

Yazışma Adresi: Prof.Dr. Nurettin ÖZCAN
GATA Kardiyoloji, ANKARA

organik tam olmayan tıkanma olduğu, 1/.Tünde ise koroner kan akımındaki azalmanın fonksiyonel vazospazma bağlı olduğu ortaya konmuştur (3,4,5,6).

Bu 3 faktörün dışında unstable anginalı hastalarda angina patogenezinde kalp yetersizliği, aritmiler, anemi, ateş, anksiyete gibi presipite edici kardiyak ve ekstra kardiyak faktörler de rol oynayabilir.

Özetlemek gerekirse unstable angina patogenezinde rol oynayan etkenler şunlardır:

- Koroner aterosklerozda ilerleme,
- Plak ruptürü veya dissekan hemoraji,
- Trombosit agregasyonu,
- Geçici tromboz,
- Ekstrakardiyak faktörler.

Semptomlar ve Sınıflandırma

Unstable angina bir sendromdur. Anginal ağrı stabl anginadan daha şiddetlidir, süresi uzundur (en fazla 30-45 dakika). Ağrı istirahatte ve uykuda gelebilir. Nitrogliserin kullanımıyla ağrı geçmez veya kısmen geçer. Bu tür ağrı hiçbir anginal şikayeti olmayan hastalarda oluşabileceği gibi, kronik stabil anginası olan hastalarda da görülebilir. Dolayısıyla unstable anginanın belirgin bir özelliği olmayıp net bir sınıflandırma da yapılmamıştır. Braunwald'm unstable anginalı hastaların klinik durumlarına, klinik durumlarının ağırlıklarına ve semptomatik iskemik epizodlarda geçici EKG değişikliklerinin oluşup oluşmamlarına göre yapmış olduğu yeni sınıflandırma oldukça kapsamlı olup bu sınıflandırma Tablo 1'de gösterilmiştir (7).

Klas I hastalarda ya yeni başlamış şiddetli bir angina vardır (2 aydan daha kısa süre içinde başlamıştır) ya da stabl anginası olan kişilerde angina gittikçe daha uzun ve şiddetli bir karakter kazanmıştır. Yeni başlamış şiddetli anginadan kasıt egzersizle oluşan şiddetli veya yine egzersizle oluşan ve günde 3 veya daha fazla gelen anginadır. Klas I hastalarda istirahat ağrısı yoktur. Akselere anginası olan hastalarda daima birden fazla damar hastalığı, buna karşılık yeni başlayan unstable anginalı hastalarda hemen her zaman tek damar hastalığı ve vazokonstriksiyon saptanmıştır (8).

Klas II hastalarda ağrı istirahatte olup bu ağrı subakut olarak gelişmiştir. Bu hastalarda son 48 saat içinde hiç istirahat ağrısı gelişmemiş olup en yakın istirahat ağrısı veya ağrıları bir önceki aya aittir.

Tablo 1. Unstable Anginanın Sınıflandırılması*

Klinik Ağırlık	Klinik Durumlar		
	A.Sekonder	B.Primer	C.Postinf
	U.A	U.A	U.A
I. Yeni başlayan şiddetli angina veya akselere angina. (İstirahatte ağrı yok)	IA	IB	IC
II. Subakut istirahat anginası. (48 saat içinde angina yoktur)	IIA	IIB	HC
III. Akut istirahat anginası. (Angina son 48 saat içinde gelişmiştir)	IHA	IIB	IIIC

Unstable angina ayrıca ağrının olduğu duruma göre üç gruba ayrılır.

- Tedavi altında olmayan kronik stabl anginalı hastalarda oluşan
- Kronik stabl anginalı hastaların tedavileri sırasında oluşan U.A
- Maksimal antiiskemik tedavi uygulanmasına rağmen oluşan U.A

Unstable anginalı hastalar, ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olup olmamasına göre de ayrıca ayrılabilirler.

U.A: Unstable Angina

* Braunwald II Unstable Angina. A Classification Circulation Vol 80, No.2 August 1989; 410-414.

Klas III hastalarda ağrı yine istirahattedir ve akutdur. Bu hastalarda son 48 saat içinde bir ya da daha fazla angina nöbeti bulunmaktadır.

Klinik Duruma Göre Unstable Angina Oluşumu

A klasına giren hastalar sekonder unstable anginası olan hastalardır. Bu hastalarda angina anemi, ateş, enfeksiyon, hipotansiyon, hipertansiyon, taşiaritmi, emosyonel stres, tirotoksikoz ve solunum yetersizliğine bağlı hipoksemi gibi durumlara bağlı olarak oluşmaktadır.

Klas B hastalar primer unstable anginalı hastalardır. Bu hastalarda angina kalp dışı faktörler olmaksızın oluşmaktadır.

C klasında yer alan hastalar ise infarktüs sonrası unstable angina gelişmiş olan hastalardır. Oldukça tehlikeli ve kötü bir prognoza sahip olan bu hastalarda ya infarktüs sahası gelişmekte ya da rekürren bir infarktüs oluşmaktadır. Bu grup has-

talarda unstable angina akut infarktüsü takiben ilk iki hafta içinde ortaya çıkmaktadır.

Unstable anginalı hastalarda iskemik epizod sırasında geçici EKG değişiklikleri (ST-T anormallikleri) varsa bu hastaların durumu olmayanlara göre daha ciddidir.

Unstable angina dinamik bir durumdur. Hasta değişik faktörlere bağlı olarak bir sınıftan diğer bir sınıfa geçebilir. Örneğin klas IIIC₁ deki bir hasta (Akut infarktüs sonrası, son 48 saat içinde gelişen istirahat ağrısı olan ve hiçbir antiiskemik tedavi altında olmayan hasta) intravenöz nitrogliserin tedavisiyle ağrısı yok edilebilir ve klas IIC₃ bir hasta durumuna geçebilir. Ya da hasta bu tedaviden yarar görmez ve klas IIIC₃ te yer alabilir.

Fizik Muayene Bulguları

Hastalarda anginal ağrı sırasında veya ağrı geçtikten hemen sonra geçici olarak mitral kapak yetersizlik üfürümü duyulabilir veya sol ventrikül disfonksiyonu gösteren diastolik üçüncü, dördüncü kalp sesi ve diskinetik apikal vuru duyulabilir. Bu bulgular nonspesifik olup, kronik anginalı hastalarda ve akut myokard infarktüsünde de duyulabilir.

Laboratuvar Bulguları

A. Noninvasiv yöntemler

1. **Elektrokardiyografi:** Hastalarda genellikle geçici ST segment değişiklikleri (depresyon veya elevasyon) ile T dalga inversiyonu oluşur. Olguların %67'sinde ST depresyonu, %33'ünde ST elevasyonu görülmektedir. Genellikle elektro değişiklikleri ağrının geçmesi ile düzelir. Ancak O dalgası hiçbir zaman oluşmaz. Bazı otörler elektro değişikliklerinin 6-12 saatten daha fazla devam etmesini Q dalgasız infarktüs olarak kabul ederler. Unstable anginalı olgulara eforlu EKG uygulanması kontrendikedir.

2. **Enzim Değişiklikleri:** Hastalarda kardiyak enzimlerde anormal yükselmeler genellikle olmaz. Yükselmeler varsa bile myokard infarktüsü tanısı konulmayacak derecede (enfazla %40 artış) dir.

3. Sintigrafik Yöntemler:

a) **Teknesyum-99 m Pirofosfat Sintigrafisi:** EKG ve enzim değişikliği olmayan olguların %30'unun Tc-99 m ile yapılan sintigrafilerinde

yaygın olarak subendokardial nekroz bulguları tesbit edilmiştir. Bu nedenle şüpheli olgularda tanıya yardımcı olabilir. EKG değişiklikleri olan olguların ise çoğunda sintigrafik bulgular bulunmaktadır. Ağrıları uzun süren, EKG değişiklikleri olan ve Tc-99 m sintigrafilerinde nekroz saptanan olgularda mortalité ve myokard infarktüs oluşma insidensi belirgin bir şekilde yüksek olmaktadır (9).

b) **Talyum sintigrafisi:** Unstable anginalı ve özellikle istirahat anginası olan hastaların çoğunda geçici myokard perfüzyon defektleri görülmektedir. Unstable anginalı hastalarda sık olarak görülen diffüz hipoperfüzyon olguları geçici olup, infarktüs olarak değerlendirilmemelidir, ancak sebat eden perfüzyon defektleri belirginse infarktüs olarak kabul edilmelidir.

4. **Ekokardiografi:** Hastalarda ağrı sırasında iki boyutlu ekokardiografide geçici ventrikül duvar hareket bozuklukları gösterilebilir. Devamlı duvar hareket bozuklukları prognozun kötü olduğunu gösterir.

5. **Diğer Laboratuvar Bulguları:** Hastalarda M. infarktüsünde gördüğümüz lökositoz, hiperglisemi genellikle görülmez. Göğüs filmi, serum kolesterol seviyesi kronik stable anginadan farklılık göstermez.

B. İnvaziv Yöntemler

Kardiyak Kateterizasyon ve Koroner Angiografi: Unstable anginalı hastaların hangilerine ve ne zaman koroner angiografi yapılmalıdır sorusuna bugün henüz net bir cevap vermek mümkün değildir. Bununla beraber unstable anginalı hastaların çoğunda tedavinin yönlendirilmesi bakımından koroner angiografi yararlı olmaktadır. Tıbbi tedaviye cevap alınamayan hastalarda koroner bypass cerrahisi ve angioplasti için kontrendikasyon durumu yoksa angiografi yapılmalıdır. Tıbbi tedaviye cevap alınan unstable anginalı hastalarda ise kateterizasyon ertelenmeli semptomlar stabilize olduktan sonra daha uygun bir durumda yapılmalıdır.

Unstable anginalı hastaların %3-5'inde koroner angiografide hiçbir bulgu görülmez. Bu hastalarda geçerli patofizyolojik olay saf koroner vazospazmdır. Hastaların yaşının ileri olması koroner angiografi için bir kontrendikasyon değildir.

Unstable anginalı hastalarda anjiyografi riski, kronik stabil anginalı hastalara göre daha fazladır. Bu hastalarda koroner anjiyografi yaparken intraaortik konitürpulsasyon uygulandığı takdirde ölüm oranının sifira kadar düşürülebileceği bazı otörler tarafından ileri sürülmektedir (10).

Unstable anginalı hastalarda koroner anjiyografi için başlıca kontrendikasyon bu hastalarda kötü prognozlu başka önemli bir hastalığın da bulunmasıdır.

Unstable anginalı hastaların koroner anjiyografik bulguları kronik stable anginası olan veya miyokard infarktüsü geçiren hastalarda olduğu gibidir. Ancak unstable anginalı hastalarda sol ana koroner arter hastalığı daha sıktır. Unstable anginalı hastaların %7-10'da bulunur (11-12).

Gerek stable gerek unstable anginalılarda en sık olarak (hastaların %70'de) sol ön koroner arterin daralmış olduğu saptanmaktadır (12-13). Unstable anginalı hastalarda kolletaral dolaşımı stabil anginalı hastalara göre daha az gelişmiştir. Bazı otörler koroner angiografi ile koroner anjiyografide tesbit edilemeyen aterosklerotik plaklarını ve trombüsleri göstermişlerdir (14).

Daha önce infarktüs geçirmemiş hastalarda, akut anginal ataklar dışında sol ventrikül duvar hareketleri ve sol ventrikül fonksiyonları ventrikülografide genellikle normal bulunmaktadır. Anginal ataklar sırasında ise sol ventrikül duvar hareketlerinde lokal bozukluklar, stroke volum ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma, end-sistolik ve end-diastolik volümlerde, sol ventrikül dolma basıncında artma saptanabilir.

Unstable Anginada Sessiz İskemiler

Unstable anginalı hastalarda elektrokardiogram değişiklikleri devam ettiği halde semptomuz sessiz iskemik durumlar sık sık oluşur. (Hastaların %50'sinde). Sessiz iskemik devrelerde geçici miyokard perfüzyon bozukluğu ve ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanabilir.

Koroner ünitede 48 saat tıbbi tedaviye rağmen ST segment değişiklikleri devam eden unstable anginalı olgularda, çoğunlukla akut miyokard infarktüsü gelişmekte veya koroner bypass operasyonu ya da angioplasti uygulanmakta veya semptomlar geçse bile bir ay sonra tekrar

semptomatik unstable angina oluşmaktadır. Bu olguların çoğu ise sessiz iskemik saptanan hastalardır.

Teşhiste Yanılma

Unstable angina koroner arter hastalığının ilk bulgusu olduğu zaman, efor anginası anamnezi olmadığı için teşhiste zorluk hatta yanılma olabilir. Bu tür hastalar sınıflandırmanın 1. ve 2. kategorisinde yer alan hastalardır. Hastalar ilk defa ortaya çıkan anginal ağrının eforla oluşmadığını ancak istirahat esnasında beklenmedik bir zamanda olduğunu ifade ederler. Bununla beraber anginal ağrının karakteri iskemik ağrı için tipiktir.

Bu tür hastaların prognozları diğer Unstable anginalı hastalara göre iyi olmasına rağmen hastaneye yatırarak araştırmakta büyük yarar vardır.

Unstable Angina ve Myokard İnfarktüsü

Unstable angina sıklıkla miyokard infarktüsü ile sonuçlanmaz (3,4,5). Ancak bu hastalarda bir kaç saat, gün, hafta içinde miyokard infarktüsü oluşma olasılığı stable anginalı olgulara göre çok daha yüksektir. Hastaneye yatırılan Unstable anginalı hastalarda %7-9 oranında fatal olmayan miyokard infarktüsü oluşmaktadır. Bu oran 3 ayda %16-21'e, 1 yılda %14-22'ye ulaşmaktadır (15).

Son yıllarda Unstable anginalı olgularda (klinik olarak miyokard infarktüsü oluşmamış) transmural olmayan veya subendokardiyal küçük miyokard infarktüslerinin olduğu fikri kabul edilmektedir (4).

Tedavi

Unstable angina tanısı konan veya düşünülen hastalar mutlak surette hastanede koroner bakım merkezlerinde aynı akut miyokard infarktüsü gibi monitorize edilerek izlenmelidir.

A. Tıbbi Tedavi

1. Genel Prensipler:

— Hastalar tam bir yatak istirahatine alınmalıdır.

— Sedasyon sağlanmalıdır. Bunun için orta derecede sedatif etkileri olan diazepam veya klor-diazopoksid kullanılabilir.

— Ağrı geçinceye kadar gerekirse destekleyici oksijen verilebilir. Oksijen kullanımı için kesin endikasyon hipoksemi saptanmasıdır.

— Ağrı önlenmelidir. Bu amaçla sublingual nitrogliserin, opioid türevleri ve gerekirse İV. nitrogliserin kullanılmalıdır.

— Hafif bir diyet uygulanmalıdır (Örneğin, 1500 kalorilik düşük kolesterolü diyet).

— Laksatif kullanılarak defakasyon sırasında oksijen tüketimini artıracak Valsalva manevraları önlenmelidir.

— Myokardın oksijen ihtiyacını artıran ateş, infeksiyon, anemi, öksürük, kusma, bulantı, taşiaritmi gibi durumlar mutlaka tedavi edilmelidir. Araştırmalara göre unstable anginayı ağırlaştır eden bu durumların tedavisiyle hastaların %10-15 inde ağrı önlenmektedir.

— Muhtemel oluşabilecek myokard infarktüsü için belirli aralıklarla CK-MB enzim tayini yapılmalıdır.

— Hastalarda ciddi hemodinamik bozukluklar tesbit edildiğinde noninvaziv monitorizasyon bırakılarak invaziv monitorizasyona geçilmelidir.

2, Nitratlar: Nitratlar unstable anginanın tedavisinde temel ilaç grubunu oluşturur. Nitratlarla tedaviye başlamak en doğru yoldur. Kısa etkili nitratlar sublingual, intravenöz; uzun etkili nitratlar oral veya transdermal uygulanabilir. Uzun ve kısa etkili nitratların beraber kullanılması uygun olur. Nitratlar hem preload hem de afterload'u azaltarak koroner damarlarda kan akım hızını artırarak, ventriküllerde enddiastolik volüm ve basınçları azaltarak etkili olurken istenmeyen etki olarak hipotansiyon ve taşikardi de yapabilirler. Isosorbîd mononitrat veya isosorbîd dinitrat 30-60 mg/gün üç bölünmüş dozda kullanılabilir.

3. İ.V. Nitrat Kullanımı: Son yıllarda özellikle sık ve tekrarlayan Unstable anginalı olgularda intravenöz nitrogliserin ilk 24 saat içinde kullanılması önerilmektedir (3,16,17). Bu amaçla nitrogliserin 5 mg/dak başlangıç dozunda başlanır ve 2-5 dakikalık intervallerde 5 mg. lık artışlarla ağrı geçene kadar ortalama arter basıncı %10 azalacak şekilde doz artırılır. Maksimum infüzyon hızı 50 mg/dakikadır. Sistolik basınç 120 mmHg dan düşük olan olgularda I.V. nitrogliserine başlamadan önce intraarteryel basınç monitorize edilmelidir.

Nitratlar plastik kutularda absorbe olduklarından bu ilaçlar cam şişelerde saklanmalı, in-

travenöz uygularken de polivinilklorid'den yapıları setler kullanılmalıdır. Ayrıca intravenöz nitrat preparatları 0.01-0.14 ml/mg alkol içerdiklerinden yüksek dozda İV nitrat uygulamalarında verilen alkol miktarı önemli olabilir.

4. Beta **Blokerler:** Unstable anginalı hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece betablokerler mutlaka kullanılmalıdır. Betablokerler istirahat ve egzersiz sırasında kalp hızını, myokardın kontraktilesini ve arteryeî kan basıncını azaltarak myokardın iş gücünü azaltırlar. Bu sayede myokardın oksijen tüketimi azalır ve anginal ağrılar kaybolur. Beta blokerlerin bu şekilde unstable anginası olan hastaların ağrılarını 12 saat içinde hafiflettiği ve EKG'lerini normalleştirmediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,5,6). Genellikle günde 20-300 mg propranolol veya buna eşdeğer dozda diğer beta blokerler kullanılabilir. Beta blokerler koroner arterleri diate etmezler. Özellikle vazomotor tonusun arttığı spazma bağlı olan, EKG de ST segment yükselmesi gösteren olgularda betabloker kullanılmamalıdır. Beta bloker kullanırken unstable angina gelişen hastalarda betabloker kesilmemelidir. Beta bloker kullanırken hastanın istirahat halindeki nabız sayısı 50-55, sistolik kan basıncını ise 90-100 mmHg arasında tutmalıdır. Beta blokerler nadiren kalp yetersizliğini presîpite ederler. Bu durumda beta bloker kesilmeli veya azaltılmalıdır.

5. Kalsiyum Kanal **Blokerleri:** Kalsiyum kanal blokerleri koroner arterlerde dilatasyon yaparak, spazmı çözümlenerek etkili olurlar. Kalsiyum kanal blokerleri unstable anginalı hastalarda betablokerler kadar etkilidir. Hatta özellikle istirahat anginasında kalsiyum kanal blokerleri çoğu araştırmacı tarafından beta blokerlerden daha üstün bulunmaktadır. Bununla beraber kalsiyum kanal blokerleri özellikle koroner arter spazmına bağlı olduğu düşünülen olgularda ve nitratlarla betablokerlerden yarar görmeyen olgularda sıklıkla kullanılmaktadır (18).

Bugün 3 değişik kalsiyum kanal bloker kullanılmaktadır. Bunlar Nifedipin, Verapamil ve Diltiazemdir. Periferik rezistansı düşürmede en etkili olan nifedipindir. Nifedipin hafif refleks taşikardi ü "âf l: r. Verapamil ise kalp hızını ve kontrak-

litesini diğerlerinden farklı olarak belirgin şekilde düşürür. Bu nedenle kalp yetersizliği varsa verapamil tercih edilmemelidir. Diltiazemin ise periferik rezistansı düşürücü etkisi nifedipinden daha az, kalp hızı ve kontraktilitesini azaltıcı etkisi de verapamilden daha azdır. Bazı araştırmacılar istirahat anjinalı hastalarda kalsiyum antagonistlerinden en fazla diltiazemin iskemik atakları önlediğini savunmaktadırlar (19). Verapamil ve diltiazemin kan digoksin düzeyini yükseltici etkileri bulunmasına rağmen, nifedipinde böyle bir etki yoktur. ;Unstable anjinalı hastalarda verapamil 240-360 mg/gün, diltiazem 180-360 mg/gün, nifedipin 30-320 mg/gün üç bölünmüş dozda kullanılabilir.

6. Kombine Tedaviler: Unstable anjinalı hastalarda betablokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratları birbirleriyle kombine ederek kullanmak bu ilaçları tek tek kullanmaya göre hem iskeminin azaltılmasında daha etkin, hem de istenmeyen yan etkilerin ortadan kaldırılmasında yararlıdır. Bugüne kadar çok değişik kombinasyonlar yapılmıştır. Betabloker + nitrat kombinasyonunun tek başına nifedipin veya nitrat veya betablokerden daha etkin olduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir. Betablokerlerin nitratlarla veya nifedipinle kombine kullanımı semptomatik ve sessiz iskemik periyodların süresini kısalttığı ve sıklığını da azalttığı ifade edilmiştir (20). Betabloker + nitrat veya Betabloker + Nifedipin kombinasyonu iyi bir kombinasyon olup burada nitrat ve nifedipin tarafından oluşturulan istenmeyen yan etki taşikardi betablokerler tarafından önlenir. Daha önce betabloker ile tedavi edilip buna rağmen Unstable angina gelişmiş olanlarda tedaviye nifedipin eklenmesinin oldukça önemli yarar sağladığı gösterilmiştir (21). Nitrat + kalsiyum kanal bloker kombinasyonu özellikle sadece kalsiyum kanal blokerlerinin yetersiz kaldığı Prinzmetal'in varyant anjinasında etkin olabilir. Ancak organik arter hastalığı olanlarda nitrat + nifedipin kombinasyonunun taşikardi ve hipotansiyonu ağırlaştırarak durumu kötüleştirebileceği unutulmamalıdır. Bunun dışında betabloker ve verapamil kombinasyonunun anjinal atakları azaltmada oldukça etkin olmasına karşın aynı yan etkilerinden dolayı kalp yetersizliğini ve bradikardiyi presipite ettikleri için zorunlu olmadıkça kullanılmamalı veya dikkatli kullanılmalıdır. Bugün kombinasyon konusunda en yaygın olan görüş; unstable anjinalı

hastalarda tedavinin nitrat + betablokerle yapılmasını, eğer bu başarısız kalırsa bir kalsiyum kanal blokerinin birisinin yerine kullanılması veya eklenmesidir (17).

7. Antiagregan Tedavi: Unstable anjinalı hastalarda koroner arterlerde trombosit agregasyonu fizyopatolojide önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle antiagregan ilaçlar bu hastaların tedavisine eklenmelidir. Bu hastalarda günlük 325 mg. lık aspirin M. İnfarktüsü ve ani ölüm insidensinde %51 lik azaltma yaptığı gösterilmiştir (22). Bu nedenle varyant anjinalı hastalar hariç bütün hastalara kontrendikasyon yoksa günde 325 mg aspirinin 3 ay süreyle verilmesi önerilmektedir (3,5,6,17,23). Aspirin varyant anjinalı hastalarda anjinal epizodları presipite ettiğinden kullanılmamalıdır. Aspirin almayan veya kontrendikasyon bulunan hastalarda aspirin yerine dipridamol kullanılabilir.

8. Antikoagulan Tedavi: Yararı tam olarak ortaya konmamakla beraber unstable anjinalı olgularda heparin tedavisinin yararlı olduğu öne sürülmektedir. Heparin ve daha sonra oral antikoagulan tedavisinin her hastaya önerilmemekle beraber kontrendikasyon yoksa uygulanabileceği belirtilmektedir (24).

9. Trombolitik Tedavi: Unstable anjinalı hastaların çoğunda koroner aterosklerotik plakta taze trombus bulunmaktadır. Bu nedenle bazı kordiyologlar bu hastalarda trombolitik tedavi (Streptokinaz, doku plazminojen aktivatör) bu hastaların çoğunda koroner perfüzyonu düzeltmektedir (25). Trombolitik tedavinin özellikle ST-T değişikliği ve refrakter istirahat ağrısı olan hastalarda uygulanması önerilmektedir (17).

10. İntraaortik Balon ve Konturpulsasyon: Bütün medikal tedavilere rağmen düzelmeyen unstable anjinalı olgulara intraaortik balon ve eksternal konturpulsasyon 24-48 saat süreyle uygulanabilir. Azami tıbbi tedaviye rağmen cevap alınamayan bu hastalar tüm unstable anjinalı olguların %10-20 sini oluşturur. Bu şekilde hemodinami düzeltilerek myokardial iskemii azaltılır ve angina geçirilir. Bu hastalar aynı zamanda acil cerrahi girişim gerekli olacak hastalar olduklarından intraaortik balon bu olguların cerrahi öncesi stabilizasyonu amacını da güder.

B. Cerrahi Tedavi

Cerrahi revaskülarizasyon tedavisi unstable anginal hastalarda başlıca tedavi vasfını korumaktadır. Cerrahi tedavi, bu hastalar tıbbi tedaviye cevap verseler bile sonraki birkaç yıl içinde gelişen anginal ağrılar nedeniyle hayat kalitelerini artırmak amacıyla yapılmak zorunda kalınacaktır.

Tıbbi tedaviye cevap veren hastalarda eğer cerrahi operasyona bir kontrendikasyon bulunmuyorsa iki hafta içinde koroner angiografi yapılarak ardından efektif olarak endikasyonlarına göre aortakoroner bypass veya angioplasti uygulanır.

Başlangıçta tıbbi tedaviye cevap veren hastalarda operasyonun geciktirilmesi hastaların hayatlarını tehlikeye atmamaktadır. Revaskülarizasyon sırasında ölüm oranı en iyi merkezlerde bile %1.7'dir (5). Revaskülarizasyon amacıyla ya perkütantransluminall koroner angioplasti veya koroner arter bypass greft uygulanır. CABG sonrası hastalara betabloker ve antiagregan, P T C A sonrası ise antiplatelet ve kalsiyum antagonisti verilmelidir. Tablo 2'de unstable anginada tedavi basamakları özet olarak, Şekil 1'de ise şematik olarak gösterilmiştir.

C. Cerrahi mi Yoksa Tıbbi Tedavi mi?

Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarda cerrahi tedavi ile hastaların sürvilerinin arttığına dair inandırıcı deliller bulunamamıştır.

ABD de önemli araştırma merkezlerinin yaptıkları geniş epidemiyolojik çalışmalarda hastanede medikal tedavi uygulanan hastalarda mortalitenin %4.1, cerrahi tedavi uygulananlarda %5 olduğu; 2 yıl sonra ise mortalitenin medikal tedavi görenlerde %5, cerrahi tedavi uygulananlarda %5.2, 5 yıl sonra da tıbbi tedavi uygulananlarda %16, cerrahi uygulananlarda ise %15 olarak bulunmuş ve her iki grupta myokard infarktüsü geçirme oranı eşit (%13) olarak tesbit edilmiştir (26). Hatta bir başka çalışmada ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda tıbbi tedavinin mortalitesi cerrahi tedaviye oranla daha düşük bulunmuştur (27).

Prognoz

Unstable anginal hastaların az bir kısmında myokard infarktüsü oluşmaktadır (3,5,6). ABD'de unstable angina tanısıyla yılda 750.000 den fazla hastanın hastaneye yatırıldığı ve bunların 70.000 den

Tablo 2. Unstable Anginada Tedavi

I. BASAMAK

Yatak İstirahatı

Sedasyon

Ziyaret Yasaklanır

Analjezi

-Morfin 25-5 mg., İV/SC4 saatte bir İlaç

Tedavisi

— Betabloker*: Propranolol 3x40]

— Isosorbid mono veya dinitrat 3x10-20 mg | 3'lü tedavi

— Diltiazem 60 mgx3]

— Nitrolingual sprej 0.5 mg.

— Isosorbid veya dinitrat 5 mg, dilaltı, gerekirse

— Aspirin 300 mg'gün. tek doz

— Heparin 1000 Ü/Saat, İnfüzyon

II. BASAMAK

Birkaç saat içinde semptomlar hafiflemese

— Nitrogliserin infüzyonu: 5 µg/dak. ile başlanır.

5 dakikada bir ağrı geçene kadar 5 u.g. tık artışlar yapılır, veya

— Isosorbid dinitrat infüzyonu: 2-10 mg/Saat doz aralığında verilebilir.

III. BASAMAK

Koroner Angiografi Yapılır

— Semptom ve bulgular gerilemezse ilk 24 saat içinde acil olarak.

— Semptom ve bulgular gerilerse 2-14 gün içinde.

IV. BASAMAK

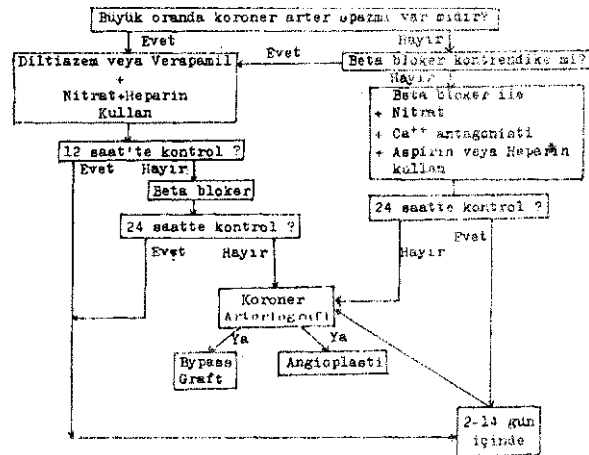
Koroner angiografi bulgularına göre:

— Koroner Arter Bypass Graft (CABG)

— Perkütan Transluminall Koroner Angioplasti (PTCA)

— Medikal Tedavi

Koroner spazmın ön planda olduğu ST yükselmesinin tesbit edildiği olgularda kullanılmamalıdır.



Şekil 1. Unstable Anginada Tedavi Basamakları
T**iar> MG. Cardiac Drug Therapy. Management of unstable
:i in et } j. V B. Saunders. London 1988; p: 109)

daha çoğunda myokard infarktüsünün geliştiği yaklaşık olarak %9-10) bildirilmektedir (7). Kanada'da çok merkezli bir çalışmada unstable anginalı hastalarda nonfatal myokard infarktüsü gelişme oranı aspirin kullananlarda %8.6, kullanmayanlarda %17 olarak bulunmuştur (22). Benzer sonuçlar "Vétérans Administration Coopérative Study" grubunun çalışmalarıyla da alınmıştır (28).

Unstable anginalı hastaların hastane mortalités! %1, 3 aylık mortaliteleri %2-10,1 yıllık mortaliteleri ise %8-18 dir (29). Unstable angina geçici bir fazdır. Çoğu hastada bu faz 3-4 ay sürer ve daha sonra stable anginaya veya semptomatik hale dönüşüm olur ve prognoz artık yeni tablonun prognozu olur. Unstable anginalı hastalarda prognozu etkileyen özellikler şunlardır:

— Başlangıç anginası unstable olan hastalarda prognoz iyidir.

— Sintigrafik bulguları olan, ağrıları devam eden, EKG ve duvar hareket bozukluğu gösterenlerde prognoz kötüdür.

— Koroner angiografide lezyon bulunmayan hastalarda prognoz iyidir.

— Sessiz myokard iskemisi saptanan olgularda prognoz kötüdür.

— Öncesinde stable anginası olanlarda ve atak sırasında ST elevasyonu gösterenlerde mortalité en yüksektir.

— Tıbbi tedaviye rağmen atakları devam edenlerde prognoz kötüdür. Bu hastaların 1 yıllık sürvisi %57 dir. Tıbbi tedaviye cevap verenlerde ise %96 dir (29).

— Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda prognoz kötüdür.

— Koroner arter hastalığı yaygın olanlarda prognoz kötüdür.

— Daha önce myokard infarktüsü geçirenlerde prognoz kötüdür.

— Hipertansiyon, D.Mellitus, kalp yetersizliği ve diğer ek hastalığı olanlarda prognoz kötüdür.

Yeni Tedavi Yöntemleri

1. Bugün perkütan translüminal koroner angioplasti (PTCA) nin etkinliğini kontrol etmek için operasyon sırasında koroner angioskopi yapılmaktadır. Angioskopi şimdi kateter laboratuvarlarında kullanılmaya başlamıştır. Bu yolla PTCA'nın damar duvarındaki etkileri büyük oranda anlaşılacaktır.

2. Lazer Teknolojisi: Koroner damarlarda duvar perforasyonu yapması probleminden dolayı lazer kullanımındaki ilerlemeler halen sınırlıdır. Yeni bir ilerleme olan sıcak balon uygulaması restenoz oluşumunu önlemede yararlı olabilir.

3. Koroner Delici Kullanımı: Kensey delicisi bu amaçla kullanılır. Bu, yüksek hızla sıvı içinde dönen bir kalelerdir. Bu yönde çalışmalar artan bir hızla devam etmektedir.

4. Koroner Aterektomi: Bu yöntemde koroner arterstenozu geçecek şekilde bir kateter yerleştirilir ve aterom plağından dilimler kopararak çıkarılır. Çıkarılan plaktan histolojik inceleme de yapılabilir.

Bu uygulamalar halen çok sınırlıdır. Ancak önümüzdeki yıllarda uygulanabilecek umut veren gelişmelerdir.

KAYNAKLAR

1. Moise A, Theroux P, Taeymans Y, Descoings B, I.espérance J, Waters DD, Pelletier GB, Bourassa MG: Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 1983, 309:685.
2. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA: Platelet activation in unstable coronary disease. N Engl J Med 1986,315:983.
3. Sokolow M, Mc Irey MB: Clinical Cardiology. Fourth Ed. Lange Med. Publ. Los Altos, California 1986, pp:132-208.
4. Özcan N: Unstable Anginada Beta-Adrejenik Bloker Uygulaması. GATA Bülteni 1988.
5. Braunwald E: Heart Disease. Third Ed. Philadelphia. Saunders Company 1988, pp.T314-67.
6. Hurst JW: The Heart. Seventh Ed. Mc. Graw Hill Co. New York 1990, pp:1017-54.
7. Braunwald E: Unstable Angina. A Classification. Circulation 1989,80:410-4.
8. Victor MF, Lokoff MJ, Mintz GS, Likoff W: Unstable Angina pectoris of new onset: A protective clinical and arteriographie study of 75 patients. Am J Cardiol 1981,47:228.
9. Olson HG, Lyons KP, Aronow WS, Stinson PJ, Kuperus J, Waters FLI: The high-risk angina patient. Circulation 1981,64:674.
10. Weintraub BM, Aroesty JM, Paulin S, Levine FH, Markis JE, LaRaia PJ, COhen SI, Kurland GS: Medically refractory unstable angina pectoris. I. Long-term follow-up of patients undergoing intra-aortic balloon counterpulsation and operation. Am J Cardiol 1979,43:877.

11. Alison HW, Russell RO Jr, Mantle Ja, Kouchoukos NT, Rackley CE: Coronary anatomy and arteriography in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1978,41:204.
12. Swanton RH: Packet Consultant Cardiology. Management of Unstable Angina. Black well Scientific Publications. Boston. 1989, p:157-67.
13. Roberts WC, Virmani Z: Quantitation of Coronary Arterial narrowing in clinically fsoled Unstable Angina Pectoris. An Analysis of 22 Necropsy Patients, *Am J Med* 1979, 67:792.
14. Sherman CT, Litvaek F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chau A, Kass R. Blanche C, Matloft J, Morgestern L, Ganz W, Swan BJC, and Forrester J: Coronary ngioscopy in Patients with Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 1986, 315:913.
15. Mulcahy R, Awadhi A H A , de Buitleor M, Tobin G, Jhonson ll. Contoy R: Natural History and Prognosis of Unstable Angina. *Am Heart J* 1985,109:753.
16. Curfinan GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung il: Intravenous Nitroglycerin in the Treatment of Spontaneous Angina Pectoris: A PProspective Randomized Trial. *Circulation* 1983,67:276.
17. Alpert JS: Manual of Coronary Care. Fourth Ed. Little-Brown Co. Boston 1987, pp:117-22.
18. Gerstenblith G, Ouyang P. AchuffSC, Bulkley Bll. Becker LC, Melius ED, Baughman KL, Weiss JL, Flaherty JT, Kallman CH, Llewellyn M, Weisfeldt ML: Nifedipine in Unstable angina: A Double-blind, Randomized Trial. *N Engl J Med* 1982, 306:885.
19. Salerno JA, Parodi O: Comparison in Effects of Diltiazem, Nifedipine and Verapamil in Unstable Angina. Abstract from the 60 th Scientific Sessions. American Heart Association, Part B, Vol. 76, No. 4 Oct. 1987, pp:1097.
20. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, AchuffSC, Baughman KL, Traill T A, Brinker JA, Shapiro EP, Chandra NC, Mellits ED, Townsend SN, Gerstenblith G: Effects of the Addition of Propranolol Therapy with Nifedipine for Unstable Angina Pectoris: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 1986, 73:331.
21. Lubsen J: Efficacy of Nipidipine and Metaprolol in theg Early Treatment of Unstable Angina in the Coronary Care Unit. *Am J Card* 1987,60:18-24,
22. Cairns JA, Gent M, Singer S: Aspirin, Sulfinpyrazone or both in Unstable Angina. *N Engl J Md* 1985,313:1369.
23. Kahn MG: Manual of Crdiae Drug Therapy. Second Ed. W, B. Saunders. London 1988 pp:107-24.
24. Davison R. Green D: Normalisation of Fibiuropeptid A/B Ratio with Heparin in Unstable Angina. Abstract from the 60 th Scientific Sessions. American Heart Association. Part B, Vol. 76, No. 4, Oct 1987, pp:408.
25. Zwaan C, Vermeer F: THrombolytic Therapy in Unstable Angina. Abstrct from the 60 th Ssientific Sessions. American Heart Association. Part B, Vol. 76, No, 4, Oct 1987, pp:1798.
26. National Cooperative Study Group to Compare Surgical nd Mdical TSierapy-H. Unstable Angia Pectoris. In Experience and Initial Follow-u results in Patients with one, two and three Vessel Disease. *Am J Cardiol* 1985,42:839.
27. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. and the Principal Investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study No. 28: Comperasion of Medical and Surgical Treatment for Unstable angina Pectoris. *N Engl J Mde* 1987, 316:977,
28. Ixwis IID Jr, Davis JW, Archibal DG. et al: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl Med* 1983, 309:396-403.
29. Roberts KB, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Pryor DB, Rosati RA: The Prognosis for Patients with new-onset Angina who have Undergone Cardiac Catheterization. *Circulation* 1983.68:970-8.