

2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes

Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: Christiaan Vrints ^{*†}, (Chairperson) (Belgium), Felicità Andreotti ^{*†}, (Chairperson) (Italy), Konstantinos C. Koskinas [‡], (Task Force Co-ordinator) (Switzerland), Xavier Rossello [‡], (Task Force Co-ordinator) (Spain), Marianna Adamo (Italy), James Ainslie (United Kingdom), Adrian Paul Banning (United Kingdom), Andrzej Budaj (Poland), Ronny R. Buechel (Switzerland), Giovanni Alfonso Chiariello (Italy), Alaide Chieffo (Italy), Ruxandra Maria Christodorescu (Romania), Christi Deaton (United Kingdom), Torsten Doenst ¹ (Germany), Hywel W. Jones (United Kingdom), Vijay Kunadian (United Kingdom), Julinda Mehilli (Germany), Milan Milojevic ¹ (Serbia), Jan J. Piek (Netherlands), Francesca Pugliese (United Kingdom), Andrea Rubboli (Italy), Anne Grete Semb (Norway), Roxy Senior (United Kingdom), Jurrien M. ten Berg (Netherlands), Eric Van Belle (France), Emeline M. Van Craenenbroeck (Belgium), Rafael Vidal-Perez (Spain), Simon Winther (Denmark), and ESC Scientific Document Group

Kronik koroner sendromların yönetimine ilişkin 2024 ESC Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) kronik koroner sendromların yönetimi görev gücü tarafından geliştirilmiştir

Avrupa Kardiyo-Toraksik Cerrahi Derneği (EACTS) tarafından onaylanmıştır

1. Önsöz

Kılavuzlar, sağlık profesyonellerine belirli bir rahatsızlığı olan bir hasta için en iyi tanı veya tedavi yaklaşımını önermede yardımcı olmak amacıyla mevcut kanıtları değerlendirir ve özetler. Kılavuzlar sağlık profesyonelleri tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarını serbestçe kullanıma sunar.

ESC Kılavuzları, sağlık profesyonellerinin her hastanın sağlık durumunu göz önünde bulundurarak ve uygun ve/veya gerekli olduğu durumlarda o hasta veya hastanın bakıcısıyla istişare ederek uygun ve doğru kararlar alma konusundaki bireysel sorumluluğunu geçersiz kılmaz. Ayrıca, reçete sırasında her ülkede ilaçlar ve cihazlar için geçerli olan kuralları ve

düzenlemeleri doğrulamak ve mesleklerinin etik kurallarına saygı göstermek de sağlık profesyonelinin sorumluluğundadır.

ESC Kılavuzları, ESC'nin belirli bir konu hakkındaki resmi pozisyonunu temsil eder ve yeni kanıtlarla desteklendiğinde düzenli olarak güncellenir. ESC Kılavuzlarını formüle etme ve yayınlamaya ilişkin ESC Politikaları ve Prosedürleri ESC web sitesinde bulunabilir

([https://www.escardio.org/Guidelines/](https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines) Clinical-Practice-

Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines). Bu kılavuzlar 2019'daki önceki sürümü günceller ve değiştirir ve 2018'deki miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzlarını kısmen değiştirir.

Bu görev gücünün Üyeleri, ESC tarafından bu patolojiye sahip hastaların tıbbi bakımında yer alan profesyonellerin yanı sıra hasta temsilcileri ve metodologları da içerecek şekilde seçildi. Seçim prosedürü yazarlar için açık bir çağrı içeriyordu ve ESC bölgesinin tamamından ve ilgili ESC Alt Uzmanlık Topluluklarından üyeleri dahil etmeyi amaçlıyordu. Çeşitlilik ve kapsayıcılığa, özellikle cinsiyet ve menşe ülke açısından dikkat edildi. Görev gücü, risk-fayda oranının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere tanı ve tedavi yaklaşımları üzerine yayınlanmış literatürün eleştirel bir incelemesini ve değerlendirmesini gerçekleştirdi. Her önerinin gücü ve bunları destekleyen kanıt düzeyi, aşağıdaki

Tablo 1 ve 2'de özetlenen önceden tanımlanmış ölçeklere göre tartıldı ve puanlandı.

Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri (PROM'lar [*Patient-reported outcome measures*]) ve hasta tarafından bildirilen deneyim ölçümleri (PREM'ler [*Patient-reported experience measures*]) de bu kılavuzlardaki öneriler ve/veya tartışmaların temeli olarak değerlendirildi. Görev grubu ESC oylama prosedürlerini izledi ve onaylanan tüm öneriler oylamaya tabi tutuldu ve oy kullanan üyeler arasında en az %75 mutabakat sağlandı. Belirli konularda beyan edilmiş çıkarları olan görev grubu üyelerinden ilgili önerilere oy vermekten kaçınmaları istendi.

Yazma ve inceleme panellerinin uzmanları, gerçek veya potansiyel çıkar çatışması kaynakları olarak algılanabilecek tüm ilişkiler için çıkar beyanı formları sağlandı. Çıkar beyanları, ESC web sitesinde (<http://www.escardio.org/guidelines>) bulunabilen ESC çıkar beyanı kurallarına göre incelendi ve kılavuzlarla birlikte bir ek belgede yayınlanan bir raporda derlendi. ESC kılavuzlarının geliştirilmesi için finansman, sağlık sektörünün hiçbir katılımı olmaksızın tamamen ESC'den sağlanmaktadır.

ESC Klinik Uygulama Kılavuzları (CPG) Komitesi, yeni kılavuzların hazırlanmasını denetler ve koordine eder ve onay sürecinden sorumludur. CPG (*Clinical Practice Guidelines*) Komitesi tarafından yapılan incelemeye ek olarak, ESC Kılavuzları, ESC bölgesinin tamamından üyeler, ESC'nin tüm Ulusal Kardiyak Toplulukları ve ilgili ESC Alt Uzmanlık Toplulukları dahil olmak üzere, harici uzmanlar tarafından yapılan birden fazla çift kör akran incelemesinden geçer. Uygun revizyonlardan sonra, kılavuzlar görev gücündeki tüm uzmanlar tarafından imzalanır. Sonlandırılmış belge, Avrupa Kalp Dergisi'nde yayınlanmak üzere CPG Komitesi tarafından imzalanır.

ESC Kılavuzları, esas olarak klinik çalışmalarda ve çalışmaların meta-analizleri olmak üzere yayınlanmış kanıtların analizlerine dayanır, ancak potansiyel olarak diğer çalışma türlerini de içerir. İlgili çalışmalardan

önemli bilgileri özetleyen kanıt tabloları, kılavuz geliştirme sürecinin başlarında, önerilerin formüle edilmesini kolaylaştırmak, yayımlandıktan sonra önerilerin anlaşılmasını artırmak ve kılavuz geliştirme sürecinde şeffaflığı güçlendirmek için oluşturulur. Tablolar ESC Kılavuzlarının kendi bölümlerinde yayınlanmıştır ve özellikle tavsiye tablolarıyla ilişkilidir.

Bu kılavuzlarda, yeterli düzeyde kanıtın belirli bir durum için tıbbi olarak uygun kabul edilebileceğini göstermesi durumunda, ilacın etiket dışı kullanımı sunulabilir. Ancak, belirli bir hastayla ilgili nihai kararlar, sorumlu sağlık uzmanı tarafından, aşağıdakilere özel önem verilerek verilmelidir:

- Ulusal düzenlemelerle aksi belirtilmediği sürece, ilacın etiket dışı kullanımı, bakımın kalitesi, güvenliği ve etkinliği açısından hastanın çıkarına olduğu durumlarla ve yalnızca hasta bilgilendirildikten ve onay verdikten sonra sınırlandırılmalıdır.
- Ülkeye özgü sağlık düzenlemeleri, hükümetin ilaç düzenleme kurumlarının endikasyonları ve varsa sağlık profesyonellerinin tabi olduğu etik kurallar.

Tablo 1 Öneri sınıfları

[Sınıflar: Tanım (Kullanılacak kelimeler)]

Sınıf I: Belirli bir tedavi veya prosedürün yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel mutabakat (Tavsiye edilir veya indikedir).

Sınıf II: Verilen tedavi veya işlemin yararlılığı/etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı.

Sınıf IIa: Kanıt/görüş ağırlığı yararlılık/etkinlik yönündedir (Dikkate alınması gerekir; düşünülmelidir).

Sınıf IIb: Yararlılık/etkinlik kanıt/görüşle daha az belirlenmiştir (Düşünülebilir).

Sınıf III: Verilen tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine dair kanıt veya genel mutabakat (Tavsiye edilmez).

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

[Kanıt düzeyi: Tanımı]

Kanıt düzeyi A: Birden fazla randomize klinik çalışmadan veya meta-analizden elde edilen veriler.

Kanıt düzeyi B: Tek bir randomize klinik çalışmadan veya büyük randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler.

Kanıt düzeyi C: Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar.

2. Giriş

2019 ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) Kronik Koroner Sendromların Tanı ve Tedavisi Kılavuzu, özellikle akut koroner sendromu (AKS) öncesinde veya sonrasında stabil dönemlerde koroner arter hastalığının (KAH) klinik sunumlarını tanımlamak için kronik koroner sendromlar (KKS)¹ terimini ortaya koymuştur. KAH, obstrüktif veya obstrüktif olmayan epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize patolojik süreç olarak tanımlandı. Genişletilmiş patofizyolojik kavramlara dayanarak, KKS'nin yeni ve daha kapsamlı bir tanımı tanıtıldı:

- KKS, koroner arterlerin ve/veya mikro dolaşımın kronik hastalıklarıyla ilişkili yapısal ve/veya işlevsel değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan bir dizi klinik sunum veya sendromdur. Bu değişiklikler, geçici, geri dönüşümlü, miyokardiyal kan sunumuna karşı miyokardiyal talep ile uyumsuzluğuna yol açabilir ve genellikle (ancak her zaman değil) efor, duygu veya diğer streslerle tetiklenen hipoperfüzyona (iskemi) neden olabilir ve angina, diğer göğüs rahatsızlığı veya dispne olarak ortaya çıkabilir veya asemptomatik olabilir.
- Uzun süreler boyunca stabil olsalar da, kronik koroner hastalıklarsıklıkla progresiftir ve AKS'nin gelişmesiyle birlikte her an istikrarsızlaşabilir (destabilize).

Dikkat edilmesi gereken nokta, '**hastalık**' altta yatan koroner patolojiyi ifade ederken, '**sendrom**' klinik tabloyu ifade eder.

2.1. Kronik koroner sendromların patofizyolojik kavramlarının evrimi

KKS'nin patofizyolojisine ilişkin anlayışımız basit bir modelden daha kompleks ve dinamik bir modele doğru geçiş yapıyor. Oysaki eski kavramlar, büyük veya orta büyüklükteki bir koroner arterin sabit, fokal, akışı sınırlayan aterosklerotik stenozunu indüklenebilir miyokardiyal iskemi ve iskemik göğüs ağrısı (angina pectoris) için olmazsa olmaz bir koşul olarak değerlendiriyordu.

- Mevcut kavramlar, koroner ağacın hem makro hem de mikro vasküler bölmelerdeki yapısal ve işlevsel anormallikleri kapsayacak şekilde genişledi ve bu da geçici miyokardiyal iskemiye yol açabilir. Makrovasküler düzeyde, yalnızca sabit, akışı sınırlandıran stenozlar değil, aynı zamanda tanımlanabilir lüminal daralma olmaksızın yaygın aterosklerotik lezyonlar da stres altında iskemiye neden olabilir^{2,3}; miyokardiyal köprüleme⁴ ve konjenital arteriyel anomaliler⁵ veya dinamik epikardiyal vazospazm gibi yapısal anormallikler geçici iskemiden sorumlu olabilir.

Mikrovasküler düzeyde, koroner mikrovasküler disfonksiyon (CMD [*Coronary microvascular dysfunction*]) giderek KKS'nin tüm spektrumunu karakterize eden yaygın bir faktör olarak kabul edilmektedir⁶; işlevsel ve yapısal mikrodolaşım anormallikleri, büyük veya orta çaplı koroner arterlerin obstrüktif- olmayan hastalığı olan hastalarda bile angina ve iskemiye neden olabilir [obstrüktif- olmayan koroner arterlerde angina (ANOCA; *Angina with non-obstructive coronary arteries*); obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi (INOCA; *Ischaemia with non-obstructive coronary arteries*)]⁶. Son olarak, anemi, taşikardi, kan basıncı (KB) değişiklikleri, miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis gibi sistemik veya koroner dışı durumlar, akut olmayan miyokardiyal iskeminin karmaşık patofizyolojisine katkıda bulunabilir⁷.

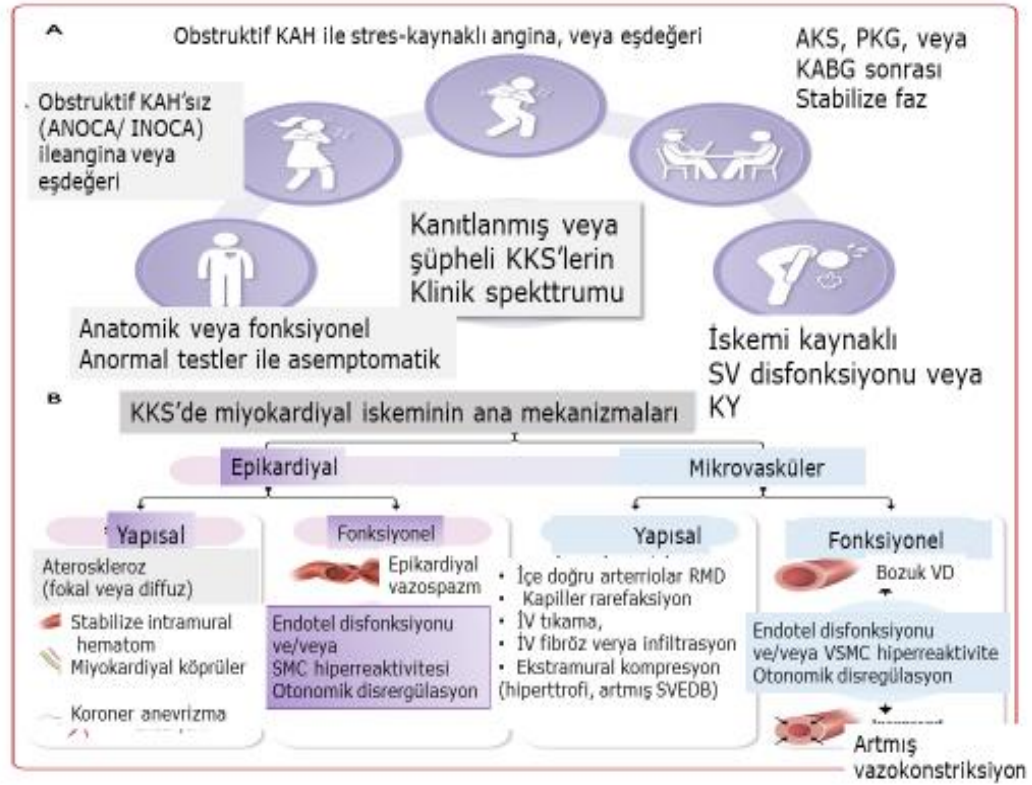
Epikardiyal koroner aterosklerozun gelişimine yatkınlık oluşturan risk faktörleri ayrıca koroner akışı ve direnci düzenleyen arterioller dahil olmak üzere tüm koroner ağaçta endotel disfonksiyonunu ve normal vazomosyonu teşvik eder⁸⁻¹⁰ ve miyokardiyal kapiller damarları olumsuz yönde etkileyerek^{6,11-14} bunların seyrekleşmesine yol açar. Olası sonuçlar arasında epikardiyal iletken arterlerde akış aracılı vazodilatasyonun olmaması⁹ ve makro ve mikro dolaşım vazokonstriksiyonu¹⁵ bulunur. Dikkat çekici olarak, farklı iskemi mekanizmaları eş zamanlı etki edebilir.

2.2. Kronik koroner sendromlar: Klinik olarak prezentasyonlar (*Figure 1*)

Klinik uygulamada, aşağıdakiler, tamamen münhasır (özel) olmamak üzere, KKS hastaları ayaktan tıbbi yardım ister: (i) tekrarlanabilir stres kaynaklı angina veya epikardiyal obstrüktif KAH'lı iskemi olan semptomatik hasta; (ii) epikardiyal obstrüktif KAH yokluğunda epikardiyal vazomotor anormallikleri veya fonksiyonel/yapısal mikrovasküler değişikliklerden kaynaklanan anjin veya iskemi olan hasta (ANOCA/INOCA); (iii) akut olmayan hasta, AKS sonrası veya revaskülarizasyondan sonra; (iv) iskemik veya kardiyometabolik kökenli kalp yetmezliği (KY) olan akut olmayan hasta. Daha da büyüyen bir kategori (v), epikardiyal KAH'ın kardiyovasküler risk değerlendirmesini iyileştirmek için bir görüntüleme testi sırasında¹⁶, kişisel veya profesyonel amaçlar için tarama sırasında veya başka bir endikasyon için tesadüfi bir bulgu olarak tespit edildiği asemptomatik bireylerdir¹⁷. *Hastalar, yaşamları boyunca farklı KKS ve AKS sunumları arasında geçiş yaparak değişken ve öngörülemez bir seyir yaşayabilirler.*

- KKS'nin klinik sunumları her zaman miyokardiyal iskemiye neden olan mekanizmaya özgü değildir; bu nedenle, disfonksiyonel mikrovasküler angina (MVA) semptomları vazospastik veya hatta obstrüktif büyük-orta arter anjinasının semptomlarıyla örtüşebilir. Ayrıca, KKS'nin her zaman klasik angina pectoris olarak ortaya çıkmadığını ve semptomların yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini belirtmek önemlidir.

Cinsiyete göre tabakalandırılmış analizler, angina şüphesi olan kadınların genellikle daha yaşlı olduğunu ve daha ağır kardiyovasküler risk faktörü yükü, daha sık komorbidler, dispne ve yorgunluk gibi angina dışı semptomlar ve erkeklerden daha fazla MVA prevalansı olduğunu göstermektedir¹⁸⁻²¹.



Figür 1 (santral Çizim) Kronik koroner sendromun klinik sunumları ve miyokard iskemisinin mekanizmaları. AKS- akut koroner sendrom; ANOCA (angina with non-obstructive coronary arteries)- obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina; KABG- koroner arter baypas greftleme; KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; INOCA (ischæmia with non-obstructive coronary arteries)- obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi; SV- sol ventrikül; SVEDB- sol ventrikül son diyastozu basıncı; PKG- perkütan koroner girişim; RMD- Remodeling; VSMC- vasküler düz kas hücresi; VD- vazodilatasyon

2.3. Değişen Epidemiyoloji ve yönetim stratejilerini

- Yaşam tarzı değişiklikleri ve kılavuz yönlendirmeli tıbbi tedavi (KYTT) de dahil olmak üzere çağdaş primer korunma¹⁶, KKS'den şüphelenilen hastalarda obstrüktif epikardiyal koroner aterosklerozun yaşa göre standardize edilmiş yaygınlığının^{22,23} azalmasına yol açmıştır²⁴⁻²⁸. Sonuç olarak, geçmişte angina pectoris şüphesi olan hastalarda obstrüktif epikardiyal KAH'yi tanımlamak için

uygulanan tanısal ve prognostik risk tahmin modelleri güncellenmek ve üzeltmek gerektirmiştir^{27,29,30}. *Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisinin* (KBTA)^{31,32} epikardiyal koroner aterosklerozu tespit etmek ve değerlendirmek için ilk kullanımı, segmental miyokardiyal iskemiye tespit etmek için invaziv olmayan stres testine benzer performans gösterdiğinden giderek daha fazla benimsenmektedir³³⁻³⁵.

- Anatomik olarak önemli stenozları tespit etmek için klasik olarak kullanılan *invaziv koroner anjiyografi* (İKA), epikardiyal stenozların rafine hemodinamik değerlendirmesini, epikardiyal veya mikrovasküler spazmların tespiti için provokatif testleri³⁷⁻⁴⁰ ve kapiller mikrovasküler disfonksiyon (KMD)'nin fonksiyonel değerlendirmesini⁴¹⁻⁴³ içeren fonksiyonel bir test³⁶ haline gelmiştir. Ayrıca, koroner mikrosirkülasyonun kantitatif bir şekilde doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak *tanıyan stres Pozitron emisyon tomografisi* (PET)^{44,45} veya stres *Manyetik rezonans görüntüleme* (MRG)⁴⁶ gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerine olan ilgi artmaktadır.

Antitrombotik stratejiler, antiinflamatuvar ilaçlar, statinler ve yeni lipid düşürücü, metabolik ve anti-obezite ajanları da dahil olmak üzere KKS hastalarına yönelik tıbbi tedavi, konservatif tedaviden sonra sağ kalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir ve bu durum erken invaziv tedavinin yararlarını göstermeyi zorlaştırmaktadır⁴⁷.

Ancak, revaskülarizasyon, sadece semptomların hafifletilmesi için değil⁴⁸⁻⁵² aynı zamanda spontan miyokard enfarktüsünü (MI) ve kardiyak ölümü önlemek ve bazı gruplarda uzun vadeli takip sırasında genel sağkalımı düzeltmek için⁵³⁻⁵⁶ yüksek olumsuz olay riski taşıyan obstrüktif koroner arter hastalığı hastalarında fayda sağlayabilir. Son zamanlarda, perkütan koroner girişim (PKG) yoluyla revaskülarizasyonun, minimal veya hiç antianginal tedavi görmeyen stabil anginası ve iskemi kanıtı olan hastalarda plasebo prosedüründen daha fazla angina rahatlaması sağladığı gösterilmiş olup, revaskülarizasyonun faydalı etkilerini doğrulamıştır⁵².

- Mevcut kılavuzlar, KKS'den şüphelenilen semptomları olan hastalarda değerlendirme ve tanı algoritması (*Bölüm 3*) ve bunların tedavisi (*Bölüm 4*); KKS hastalarının özel alt grupları (*Bölüm 5*) ve son olarak uzun vadeli takip ve bakım (*Bölüm 6*) ile ilgilidir.

2.4. Yeni ne?

2024 *Kılavuzları* *Tablo 3 ve 4*'te özetlenen bir dizi yeni ve revize edilmiş öneri içerir.

Tablo 3 2024'teki yeni önemli öneriler

[Öneriler (Sınıf^a - Düzey^b)]

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerde öykü alma ve risk faktörü değerlendirmesi ve istirahat elektrokardiyogramı— *Bölüm 3*

- Şüpheli miyokardiyal iskemik kökenli semptomlar bildiren bireylerde, kardiyovasküler risk faktörlerinin, tıbbi öykünün ve semptom özelliklerinin (başlangıç, süre, tip, yer, tetikleyiciler, rahatlatıcı faktörler, günün saati dahil) ayrıntılı bir değerlendirmesi önerilir (I- C).
- Duygusal stresle tetiklenen göğüs ağrısı, eforla oluşan dispne veya baş dönmesi, kollarda, çenede, boyunda veya sırtın üst kısmında ağrı veya yorgunluk gibi semptomlar olası angina eşdeğerleri olarak düşünülmelidir (IIa- B).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde temel biyokimya— Bölüm-3

- Ek olarak yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve/veya Fibrinojen plazma düzeyleri de dikkate alınmalıdır (IIa- B).

Şüpheli kronik koroner sendromu olan bireylerin ilk tanı yönetiminde obstrüktif aterosklerotik koroner arter hastalığı olasılığı - Bölüm 3

- Obstrüktif epikardiyal koroner arter hastalığının test öncesi olasılığının Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık modeli kullanılarak tahmin edilmesi önerilir (I- B).
- Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık modelinin sağladığı tahmini ayarlamak için ek klinik verilerin (örn. periferik arterlerin muayenesi, istirahat EKG'si, istirahat ekokardiyografisi, daha önce gerçekleştirilen görüntüleme testlerinde vasküler kalsifikasyonların varlığı) kullanılması önerilir (I- C).
- Obstrüktif koroner arter hastalığı için test öncesi olasılığı çok düşük ($\leq 5\%$) olan bireylerde, daha ileri tanı testlerinin ertelenmesi düşünülmelidir (IIa- B).
- Obstrüktif koroner arter hastalığı için ön test olasılığı düşük ($> 5-15\%$) olan bireylerde, denekleri yeniden sınıflandırmak ve KAKS ağırlıklı klinik olasılığı çok düşük ($\leq 5\%$) olan daha fazla bireyi belirlemek için KCAKS dikkate alınmalıdır (IIa- B).
- Başlangıçta obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) olasılığı düşük olan ($> 5-15\%$) bireylerde, egzersiz EKG'si ve koroner olmayan arterlerde aterosklerotik hastalığın tespiti, test öncesi olasılık tahminini ayarlamak için düşünülebilir (IIb- C).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde Ambulatuvar Elektrokardiyogram—Bölüm 3

- Vazospastik anjin şüphesi olan hastalarda ambulatuvar EKG monitorizasyonu düşünülmelidir (IIa- B).

Obstrüktif koroner arter hastalığı şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan anatomik görüntüleme testleri—mevcutsa ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi—Bölüm 3

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük veya orta ($> 5-50\%$) ön test olasılığı olan bireylerde, obstrüktif koroner arter hastalığını teşhis etmek ve MACE riskini tahmin etmek için KBTA önerilir (I- A).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan testler—Stres Ekokardiyografi, eğer mevcutsa ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa—Bölüm 3

- KKS şüphesi olan ve obstrüktif koroner arter hastalığı için ön test olasılığı orta veya yüksek (>%15-%85) olan bireylerde, miyokardiyal iskemiye teşhis etmek ve MACE riskini tahmin etmek için stres ekokardiyografi önerilir (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, iki veya daha fazla bitişik miyokardiyal segment görüntülenemediğinde, tanı doğruluğunu artırmak için ticari olarak satılan intravenöz ultrason kontrast maddelerinin (mikro kabarcıklar) kullanılması önerilir (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, tanı doğruluğunu artırmak ve duvar hareketinin ötesinde risk sınıflandırmasını netleştirmek için ticari olarak satılan intravenöz ultrason kontrast maddeleri (mikro kabarcıklar) kullanılarak miyokard perfüzyonu önerilir (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, duvar hareketinin ötesinde risk sınıflandırmasını düzeltmek ve mikrovasküler fonksiyonu değerlendirmek için Doppler ile sol ön inen koroner arter (LAD) akım rezervi düşünülebilir (IIb- B).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan fonksiyonel miyokardiyal görüntüleme testleri—dinlenim ve stres tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT)/pozitron emisyon tomografisi (PET)—mevcutsa ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG)—Bölüm 3

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif KAH, SPECT veya tercihen PET için ön test olasılığı orta veya yüksek (>%15-%85) olan bireylerde miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi şunlar için önerilir:
 - Miyokardiyal iskemi ve/veya skarın teşhisi ve miktarının belirlenmesi (I- B);
 - MACE riskini tahmin etmek;
 - Miyokardiyal kan akışını (PET) ölçmek.
- PET veya SPECT miyokard perfüzyon görüntülemesi için seçilen hastalarda, hem obstrüktif hem de obstrüktif olmayan koroner arter hastalığının tespitini iyileştirmek için kontrastsız göğüs BT görüntülemesinden (zayıflama düzeltilmesi için kullanılır) KAKS'nin ölçülmesi önerilir (I- B).
- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için ön test olasılığı orta veya yüksek (>%15-%85) olan bireylerde, miyokardiyal iskemi ve/veya nebdelyi teşhis etmek ve ölçmek ve MACE riskini tahmin etmek için KMR perfüzyon görüntüleme önerilir (I- B).

Obstrüktif koroner arter hastalığı şüphesi olan bireylerde İnvaziv Koroner Anjiyografi endikasyonları— Bölüm 3

- İKA endikasyonu olduğunda, tercih edilen erişim yeri olarak Radyal arter erişimi önerilir (I- A).
- İKA endike olduğunda koroner basınç değerlendirmesinin hazır bulundurulması ve revaskülarizasyon öncesinde orta düzey sol ana dal dışındaki stenozların fonksiyonel şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılması önerilir (I- A).
- Düşük egzersiz seviyesinde ortaya çıkan ve obstrüktif koroner arter hastalığını düşündüren yeni semptomları olan bireylerde, kardiyolog tarafından klinik değerlendirme yapıldıktan sonra ilk tanı testi olarak revaskülarizasyona yönelik İKA önerilmektedir (I- C).

İnvaziv koroner anjiyografi sırasında epikardiyal arter stenozu şiddetinin fonksiyonel değerlendirilmesi—Bölüm 3

IKA sırasında, revaskülarizasyon kararına rehberlik etmek için orta çaplı stenozların fonksiyonel şiddetinin seçici olarak değerlendirilmesi önerilir; bunun için aşağıdaki teknikler kullanılır:

- FFR/iFR (sırasıyla anlamlı $\leq 0,8$ veya $\leq 0,89$); (I- A)
- QFR (anlamlı $\leq 0,8$) (I- B).

Ek olarak:

- CFR/HSR/CFC tamamlayıcı bir soruşturma olarak düşünülmelidir (IIa- B);
- Pd/Pa, dPR, RFR veya anjiyografi ile elde edilen damar FFR'sinin invaziv ölçümleri alternatif parametreler olarak düşünülebilir (IIb- C).

Tüm koroner damarlarda sistematik ve rutin tel bazlı koroner basınç değerlendirmesi önerilmemektedir (III- A).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerde bireysel tanı testlerinin seçimi—Bölüm 3

- Düşük veya orta ($>5\%$ - 50%) ön test olasılığı olan bireylerde obstrüktif koroner arter hastalığını dışlamak için, KBTA tercih edilen tanı yöntemi olarak önerilmektedir (I- B).
- Miyokard iskemisi için fonksiyonel görüntüleme tanısal değilse, obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük veya orta ($>5\%$ - 50%) ön test olasılığı olan bireylerde KBTA önerilir (I- B).
- Non-invaziv testlerle tanısı belirsiz olan bireylerde obstrüktif koroner arter hastalığı veya ANOCA/INOCA tanısını doğrulamak veya dışlamak için invaziv fonksiyonel değerlendirmelerin de yapılabildiği invaziv koroner anjiyografi önerilmektedir (I- B).
- CCTA'da proksimal veya orta koroner segmentte bilinen bir intrmediyer koroner arter stenozu olan hastalarda, BT tabanlı FFR düşünülebilir (IIb- B).

Yüksek olumsuz olay riski tanımı

- İstenmeyen olayların riskinin başlangıçta temel klinik değerlendirmeye (örn. yaş, EKG, angina eşiği, diyabet, KBH, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) dayalı olarak sınıflandırılması önerilir (I- B).
- Olumsuz olaylar açısından yüksek risk taşıyan kişileri belirlemek için aşağıdaki test sonuçlarından bir veya daha fazlasının kullanılması önerilir:

Egzersiz EKG'si:

- Duke trteadmil skoru ≤ -10

Stres SPECT veya PET perfüzyon görüntüleme:

- LV miyokardının iskemi alanı $\geq 10\%$;

Stres ekokardiyografi:

- Stres kaynaklı hipokinezi veya akinezi olan 16 segmentin ≥ 3 'ü;

Stres KMR:

- ≥ 16 segmentin 2'si stres perfüzyon kusurlarına sahip veya
- ≥ 3 dobutamin kaynaklı disfonksiyonel segment;

KBTA:

- Sol ana hastalık $\geq 50\%$ stenoz ile,
- ≥ 70 stenozlu üç damar hastalığı veya
- Proksimal LAD dahil olmak üzere 70% veya daha fazla darlığı olan iki damar hastalığı veya
- $\geq 70\%$ stenoz ve FFR-CT $\leq 0,8$ ile proksimal LAD'nin tek damar hastalığı

Kronik koroner sendromu olan hastalarda kardiyovasküler risk, yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz müdahaleleri—Bölüm 4

- Bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanmış, kardiyovasküler hastalık riski ve tedavi faydaları hakkında bilgilendirilmiş bir tartışmanın yapılması önerilir (I- C).
- Uygun farmakolojik yönetimin yanı sıra, hastaların sağlıklı yaşam tarzlarına ulaşmalarına yardımcı olmak için multidisipliner davranışsal yaklaşımlar önerilmektedir (I- A).
- Haftada en az 150-300 dakikalık orta yoğunlukta veya haftada 75-150 dakikalık yüksek yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite ve hareketsiz geçirilen sürenin azaltılması önerilir (I- B).
- Hastaların sağlıklı davranışlara uzun vadeli uyumunu artırmak ve hastaneye yatışları veya kardiyak olayları azaltmak için evde kardiyak rehabilitasyon ve mobil sağlık müdahaleleri düşünülmelidir (IIa- B)

Kronik koroner sendromlu hastalarda antianjinal ilaçlar—Bölüm 4

- Antianjinal ilaç seçiminin hastanın özelliklerine, komorbidlerine, eş zamanlı kullanılan ilaçlara, tedavi toleransına ve anjinanın altta yatan patofizyolojisine göre uyarlanması, ayrıca lokal (bölgede) ilaç bulunabilirliği ve maliyetinin de göz önünde bulundurulması önerilir (I- C).
- *İvabradin*, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (SVEF $< 40\%$) olan ve semptomların yetersiz kontrolü olan hastalarda ek antianjinal tedavi olarak veya uygun şekilde seçilmiş hastalarda başlangıç tedavisinin bir parçası olarak düşünülmelidir (IIa- B).
- KKS'li, SVEF $> 40\%$ olan ve klinik olarak kalp yetmezliği olmayan hastalarda ek tedavi olarak ivabradin önerilmemektedir (III- B).
- İvabradin'in non-DHP-CCB veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyonu önerilmemektedir (III- B).

Kronik koroner sendromlu hastalarda antitrombotik tedavi—Bölüm 4

Kronik koroner sendromlu ve oral antikoagülasyon için net bir endikasyonu olmayan hastalarda uzun süreli antitrombotik tedavi

- Daha önce MI veya PKG geçiren KKS hastalarında, Aspirin monoterapisine güvenli ve etkili bir alternatif olarak günde 75 mg Klopidoğrel önerilmektedir (I- A).
- KABG'den sonra, ömür boyu günde 75-100 mg Aspirin önerilir (I- A).

- Daha önce MI veya revaskülarizasyon geçirmemiş ancak önemli obstrüktif koroner arter hastalığı kanıtı olan KKS hastalarında, yaşam boyu günde 75-100 mg Aspirin önerilir (I- B).

Kronik koroner sendromlu hastalarda lipid düşürücü ilaçlar—Bölüm 4

- LDL-K hedefi $<1,4$ mmol/L (55 mg/dL) ve başlangıç seviyesine kıyasla LDL-K'de $\geq 50\%$ azalma ile lipid düşürücü tedavi önerilir (I- A).
- Statin intoleransı olan ve Ezetimibe ile hedefine ulaşamayan hastalarda Bempedoik asit kombinasyonu önerilmektedir (I- B).
- Statin ve ezetimibenin maksimum tolere edilebilir dozuyla hedefine ulaşamayan hastalarda Bempedoik asitle kombinasyon düşünülmelidir (IIa- C).

Kronik koroner sendromlu hastalarda sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri ve/veya glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri—Bölüm 4

- T2DM ve CCS'li hastalarda, başlangıç veya hedef HbA1c'den ve eş zamanlı glikoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak, kardiyovasküler olayları azaltmak için kanıtlanmış kardiyovasküler faydası olan SGLT2 inhibitörleri önerilmektedir (I- A).
- GLP-1 reseptör agonisti Semaglutid, diyabeti olmayan ancak aşırı kilolu veya obez (VKİ >27 kg/m²) CCS hastalarında, kardiyovasküler mortaliteyi, MI veya inmeyi azaltmak için düşünülmelidir (IIa- B).

Kronik koroner sendromlu hastalarda anti-inflamatuar ilaçlar—Bölüm 4

- Aterosklerotik koroner arter hastalığı olan KKS hastalarında miyokard enfarktüsü, inme ve revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmak için düşük doz Kolşisin (günde 0,5 mg) düşünülmelidir (IIa-A).

Kronik koroner sendromlu hastalarda revaskülarizasyon—Bölüm 4

Bilgilendirilmiş ve paylaşılan kararlar

- Kompleks klinik vakalarda, özellikle KABG ve PKG aynı düzeyde önerildiğinde, optimal tedavi stratejisini tanımlamak için, hasta sonuçlarını ve yaşam kalitesini düzeltmek için en uygun tedaviyi seçmeyi amaçlayan, girişimsel kardiyoloji, kalp cerrahisi, girişimsel olmayan kardiyoloji ve endike ise diğer uzmanlık alanlarından temsilcilerin yer aldığı bir Kalp Ekibi tartışması önerilir (I- C).
- Revaskülarizasyon ve yöntemine ilişkin kararın hasta merkezli olması, mümkün olduğunda hasta tercihleri, sağlık okuryazarlığı, kültürel koşullar ve sosyal destek göz önünde bulundurularak verilmesi önerilir (I- C).

Sonuçları iyileştirmek için revaskülarizasyon

- SVEF'si ≤ 35 olan KKS hastalarında, tercihen Kalp Ekibi tarafından koroner anatomi, koroner arter hastalığı ile SV disfonksiyonu arasındaki korelasyon, eşlik eden hastalıklar, yaşam beklentisi, bireysel risk-fayda oranı ve hasta perspektiflerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi sonrasında revaskülarizasyon veya sadece tıbbi tedavi arasında seçim yapılması önerilir (I- C).

İşlemsel risklerin ve işlem sonrası sonuçların değerlendirilmesi

- Anatolik olarak kompleks lezyonlarda, özellikle sol ana kök, gerçek bifurkasyonlar ve uzun lezyonlarda PKG yapmak için IVUS veya OCT rehberliğinde intrakoroner görüntüleme önerilir (I- A).

Intrakoroner basınc  l  m  (FFR veya iFR) veya hesaplaması (QFR):

- Çok damar hastalığı olan hastalarda müdahale için lezyon seçimine rehberlik etmek amacıyla önerilmektedir (I- A);
- Persistan angina ve buna bağlı klinik olaylar açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için işlemin sonunda dikkate alınmalıdır (IIa- B);
- I lemin sonunda ek PKG ile tedaviye uygun lezyonların belirlenmesi için düşünülebilir (IIb- B).

Revaskülarizasyon modalitesinin seçimi

- Hekimlerin hasta profili, koroner anatomi, i lemsel faktörler, SVEF, hasta tercihleri ve sonuç beklentileri doğrultusunda en uygun revaskülarizasyon modelini seçmeleri önerilmektedir (I- C).

Kronik koroner sendromlu hastalarda revaskülarizasyon yöntemi

Sol ana hastalık

Düşük cerrahi riske sahip, belirgin sol ana koroner stenozu olan KKS hastalarında KABG:

- Sağkalım oranını artırmak için tek başına tıbbi tedaviye göre önerilir (I- A);
- Spontan miyokard enfarkt   ve tekrarlayan revaskülarizasyon riskinin daha düşük olması göz önüne alındığında, PKG'ye göre genel olarak tercih edilen revaskülarizasyon modu olarak önerilir (I- A).

Düşük kompleklikte önemli sol ana koroner stenozu olan KKS hastalarında (SYNTAX skoru ≤ 22), PKG'nin KABG'ye e de er revaskülarizasyon bütünlüğü sa layabildi i durumlarda, daha düşük invazivli i ve daha düşük olmayan sa  kalımı nedeniyle PKG, KABG'ye bir alternatif olarak önerilmektedir (I- A).

Kronik kalp yetmezliği olan kronik koroner sendromlu hastaların yönetimi—

Bölüm 5

- Obstrüktif koroner arter hastalığı şüphesi olan ve SVEF'si ≤ 35 olan KY hastalarında, işlemlerin risk-fayda oranı da göz önünde bulundurularak, koroner arter baypas grefti ile prognozun düzeltilmesi amacıyla IKA  nerilmektedir (I- B).
- SVEF > 35 olan ve düşük veya orta düzeyde ($> 5-50$) KKS şüphesi olan KY hastalarında obstrüktif koroner arter hastalığı, KBTA veya fonksiyonel görüntüleme için ön test olasılığının yüksek olması önerilir (I- C).
- Angina veya e de er semptomları olan ve normal veya obstrüktif olmayan epikardiyal koroner arterleri olan KYKEF'li hastalarda, koroner mikrovasküler disfonksiyonu tespit etmek veya d  lamak için PET veya KMR perfüzyon veya invaziv fonksiyonel koroner test d    n lmelidir (IIa- B).

- Kompleks koroner arter hastalığı için yüksek riskli PKG uygulanan seçilmiş KYdEF hastalarında, deneyimli merkezlerde mikroaksiyel akış pompasının kullanımı düşünülebilir (IIb- C).
- Kalp yetmezliği olan KKS hastalarının, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma riskini azaltmak ve sağ kalımı iyileştirmek için multidisipliner bir kalp yetmezliği yönetim programına dahil edilmesi önerilir (I- A).
- Sakubitril/Valsartanın, kalp yetmezliği, hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYdEF'li KKS hastalarında ACE-I veya ARB yerine kullanılması önerilir (I- B).

Obstrüktif- olmayan koroner arterli hastalarda Angina/iskeminin tanı ve yönetimi— Bölüm 5

ANOCA/INOCA'nın Yönetimi

ANOCA/INOCA'lı semptomatik hastalarda, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için koroner fonksiyonel test sonuçlarına dayalı tıbbi tedavi düşünülmelidir (IIa- A).

Endotel disfonksiyonunun tedavisinde semptom kontrolü için ACE-I düşünülmelidir (IIa- B).

Koroner/miyokardiyal kan akımı rezervinin azalmasıyla ilişkili mikrovasküler anjının tedavisinde semptom kontrolü için Beta- blokerler düşünülmelidir (IIa- B).

İzole vazospastik anjin tedavisi için:

- Semptomları kontrol altına almak ve iskemi ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları önlemek için kalsiyum kanal blokerleri önerilir (I- A);
- Tekrarlayan atakların önlenmesi için nitrat kullanımı düşünülmelidir (IIa- B).

Çakışan endotiplere dair kanıt bulunan hastalarda nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ve diğer vazodilatörlerle kombinasyon tedavisi düşünülebilir (IIb- B).

Yaşlı, kadın, yüksek kanama riski, eşlik eden ve sosyal/coğrafi olarak çeşitli hastalar—Bölüm 5

- Kadın ve erkeklerde benzer kılavuzlarla uygun kardiyovasküler koruyucu tedavi önerilmektedir (I- C).
- Kanama riski değerlendirmesinin PRECISE-DAPT skoru, kalitatif ARC-HBR aracı veya diğer doğrulanmış yöntemler kullanılarak yapılması önerilir (I- B).
- HIV hastalarında antiretroviral tedavi ile Statinler arasındaki etkileşime dikkat edilmesi önerilmektedir (I- B).

Sosyoekonomik, coğrafi ve yeterince araştırılmamış gruplar

Hedeflenen çabaların sürdürülmesi önerilir:

- Tüm KKS hastalarına, özellikle de düşük sosyoekonomik sınıftakilere güvenli ve etkili kardiyak bakımın ulaştırılmasını artırmak ve
- Gelecekteki klinik araştırmalara, şu anda yeterince temsil edilmeyen coğrafi, sosyal veya diğer grupların dahil edilmesini artırmak (I- C).

Asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığı taraması—Bölüm 5

- Önceki göğüs BT taramalarında koroner arter kalsifikasyonu bulguları mevcutsa, bu bulguların risk sınıflandırmasını geliştirmek ve değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisine rehberlik etmek amacıyla kullanılması düşünülmelidir (IIa- C).
- Tedavi karar eşikleri etrafındaki risk sınıflandırmasını iyileştirmek için koroner arter kalsiyum skorlaması (KAKS) düşünülebilir (IIb- C).

Tıbbi tedaviye ve yaşam tarzı değişikliklerine uyum—Bölüm 6

- Mobil sağlık müdahaleleri (örneğin kısa mesajlar, uygulamalar, giyilebilir cihazlar kullanarak) hastaların sağlıklı yaşam tarzlarına ve tıbbi tedaviye uyumunu artırmak için önerilmektedir (I- A).
- Uyumu artırmak için davranışsal müdahaleler önerilir (I- B).
- Hastaların ilaçlara uyumunu artırmak için ilaç rejimlerinin basitleştirilmesi (örneğin sabit dozlu ilaç kombinasyonları kullanılması) önerilmektedir (I- B).
- Uyumu artırmak için hasta eğitimi ve katılımının yanı sıra multiprofesyonel ve aile katılımının sağlanması önerilmektedir (I- C).

Tekrarlayan (reküran) veya dirençli (refrakter) angina/iskemi

- Hasta seçimleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak ANOCA/INOCA endotiplerinin ve uygun tedavinin tanımlanması için test yapılması önerilir (I- B).

Kısaltmalar orijinal kısaltma1: (Türkçe karşılıkları): ACE-I- anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ANOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina; ARB- anjiyotensin reseptör blokleri; ARC-HBR- Yüksek Kanama Riski Akademik Araştırma Konsorsiyumu; VKİ- vücut kitle indeksi; KABG- koroner arter baypas greftleme; KAKS- koroner arter kalsiyum skoru; KAH- koroner arter hastalığı; KKB- kalsiyum kanal blokleri; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; CFC- koroner akış kapasitesi; CFR- koroner akış rezervi; KBH- kronik böbrek hastalığı; KMR- kardiyak manyetik rezonans; BT- bilgisayarlı tomografi; KV- kardiyovasküler; KVH- kardiyovasküler hastalık; CYP3A4- sitokrom P450 3A4; DHP- dihidropiridin; dPR- diyastolik basınç oranı; EKG- elektrokardiyogram; FFR- fraksiyonel akış rezervi; FFR-CT- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi türetilmiş fraksiyonel akım rezervi; GLP-1- glukagon benzeri peptid-1; HbA1c- glikozile hemoglobin; KY- kalp yetmezliği; KYKEF- korunan ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYDEF- azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; HIV- insan immün yetmezlik virüsü; HSR- hiperemik stenoz direnci; IKA- invaziv koroner anjiyografi; iFR- anlık dalgasız oran; INOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi; IVUS, intravasküler ultrason; LAD- sol ön inen koroner; LDL-K- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; SV- sol ventrikül; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MACE- majör olumsuz kardiyovasküler olaylar; MCS- mekanik dolaşım desteği; MI- miyokard enfarktüsü; OCT- optik koherens tomografi; PKG- perkütan koroner girişim; Pd/Pa- distal koroner basınç/aort basınç oranı; PET- pozitron emisyon tomografisi; PRECISE-DAPT- Stent implantasyonu ve sonrasında Dual AntiPlatelet Tedavisi geçiren hastalarda kanama komplikasyonlarının tahmini; QFR- kantitatif akış oranı; RFR- bağıl akış rezervi; SGLT2- sodyum-glikoz ko-taşıyıcı 2; SPECT- tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; T2DM- tip 2 diabetes mellitus.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

Kısaltmalar2 (Orijinal bazlı karşılığı): ANOCA- angina with non-obstructive coronary arteries; ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; FFR-CT- coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve; HSR- hyperaemic stenosis resistance; ICA-

invasive coronary angiography; iFR- instantaneous wave-free ratio; INOCA- *ischaemia with non-obstructive coronary arteries*; PRECISE-DAPT- *PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy*; PECT- single-photon emission computed tomography.

3. Kronik koroner sendromu şüphesi olan bireylerin ilk yönetimine yönelik aşamalı yaklaşım

KKS şüphesi olan bireylerin yönetimi dört adımı içerir (*Figür 2*):

ADIM 1. İlk adım, KKS'nin semptomlarını ve belirtilerini değerlendirmeye, göğüs ağrısının kardiyak olmayan nedenlerini ayırt etmeye ve AKS'yi dışlamaya odaklanan genel bir klinik değerlendirmedir.

- Bu ilk klinik değerlendirme, 12 kanallı dinlenim elektrokardiyogramı (EKG), temel kan testleri ve seçilmiş bireylerde göğüs röntgeni görüntüleme ve akciğer fonksiyon testinin kaydedilmesini gerektirir. Bu değerlendirme, pratisyen hekim tarafından yapılabilir.

ADIM 2. İkinci adım, sol ventrikül (SV) disfonksiyonunu ve kapak kalp hastalığını ekarte etmek için istirahathte ekokardiyografi dahil olmak üzere daha ileri bir kardiyak muayenedir.

- Bundan sonra, önerilen obstrüktif KAH klinik olasılığının tahmin etmek için daha ileri invaziv-olmayan ve invaziv testleri erteleme veya sevk etme yapılmasıdır.
- ADIM 3. Üçüncü adım, KKS tanısını koymak ve hastanın gelecekteki olaylara ilişkin riskini belirlemek için tanı testlerini içerir.
- ADIM 4. Son adımı, hastalığı değiştiren ilaçlarla birlikte yaşam tarzı ve risk faktörü değişikliğini, kapsar.

Antianginal ilaçların bir kombinasyonu sıklıkla gereklidir ve semptomlar tıbbi tedaviye dirençliyse veya yüksek riskli KAH mevcutsa koroner revaskülarizasyon düşünülür. Obstrüktif KAH dışlandıktan sonra semptomlar devam ederse, koroner mikrovasküler hastalık ve vazospazm düşünülmelidir.

3.1. ADIM 1: Genel klinik muayene

3.1.1. Öykü, ayırıcı tanı ve fizik muayene

KKS spektrumundaki tüm klinik senaryolar için tanı yönetiminin ilk adımı dikkatli ve ayrıntılı hikaye (Anamnez) almaktır.

Göğüs ağrısı veya rahatsızlığı (*Figür 3*) KKS'nin en önemli semptomu olmasına rağmen, birçok hastanın karakteristik anginal semptomlar göstermediği ve semptomatolojinin yaşa, cinsiyete, ırka, sosyoekonomik sınıfa ve coğrafi konuma göre değişebileceği vurgulanmalıdır.

Çağdaş çalışmalarda, KKS'den şüphelenilen hastaların yalnızca %10 ila %25'i klasik ağırlaştırıcı ve rahatlatıcı faktörler angina ile birlikteyken, %57 ila %78'i anginaya özgü olmayan semptomlara sahiptir ve %10 ila %15'i efor sırasında dispne yaşar^{33,57}. Daha az karakteristik göğüs ağrısı semptomları⁵⁸, son veriler anjinal göğüs ağrısının hem erkeklerde hem de kadınlarda eşit yaygınlıkta olduğunu, ancak biraz farklı özelliklere sahip olduğunu göstermektedir⁵⁹.

- Semptomlar her iki cinsiyetten hastaların üçte ikisinden fazlasında karakteristik olmayan angina olarak sınıflandırılmıştır^{21,60}. Dikkat çekici olarak, angina semptomlarının yokluğu KKS'yi engellemez, çünkü otonomik nöropatisi olan diyabetli hastalarda veya çok şiddetli obstrüktif koroner arter hastalığına rağmen çok hareketsiz bir yaşam tarzına sahip yaşlı hastalarda olmayabilir. Göğüs ağrısı her zaman angina değildir (yani iskemik kökenli), çünkü koroner olmayan (örn. perikardit) veya kardiyovasküler olmayan durumlarla ilişkili olabilir^{61,62}.
- Anjinal ağrı semptomları, ağrının yerine, tetikleyici ve rahatlatıcı faktörlere bağlı olarak geleneksel olarak "tipik, atipik veya anjinal olmayan/kardiyak olmayan" olarak sınıflandırılmıştır. Her üç özelliği de karşılayan, efor veya duygusal stresle tetiklenen ve dinlenme veya nitrogliserinle geçen retrosternal göğüs rahatsızlığı olan angina, obstrüktif koroner arter hastalığına bağlı iskemiye kuvvetle düşündürse de, iskemi mikrovasküler disfonksiyon ve vazospazmdan kaynaklandığında bu üç özelliğin hepsi nadiren bulunur. Ayrıca, PRECISE çalışmasına dahil edilen "tipik" ve "atipik" anjinası olan hastaların benzer 1 yıllık sonuçları benzerdi⁵⁷, bu obstrüktif koroner arter hastalığı tahmin modellerinde kullanılan anjinanın tipikliği üzerindeki semptom sınıflandırmasının sınırlı prognostik değerini vurgulamaktadır.

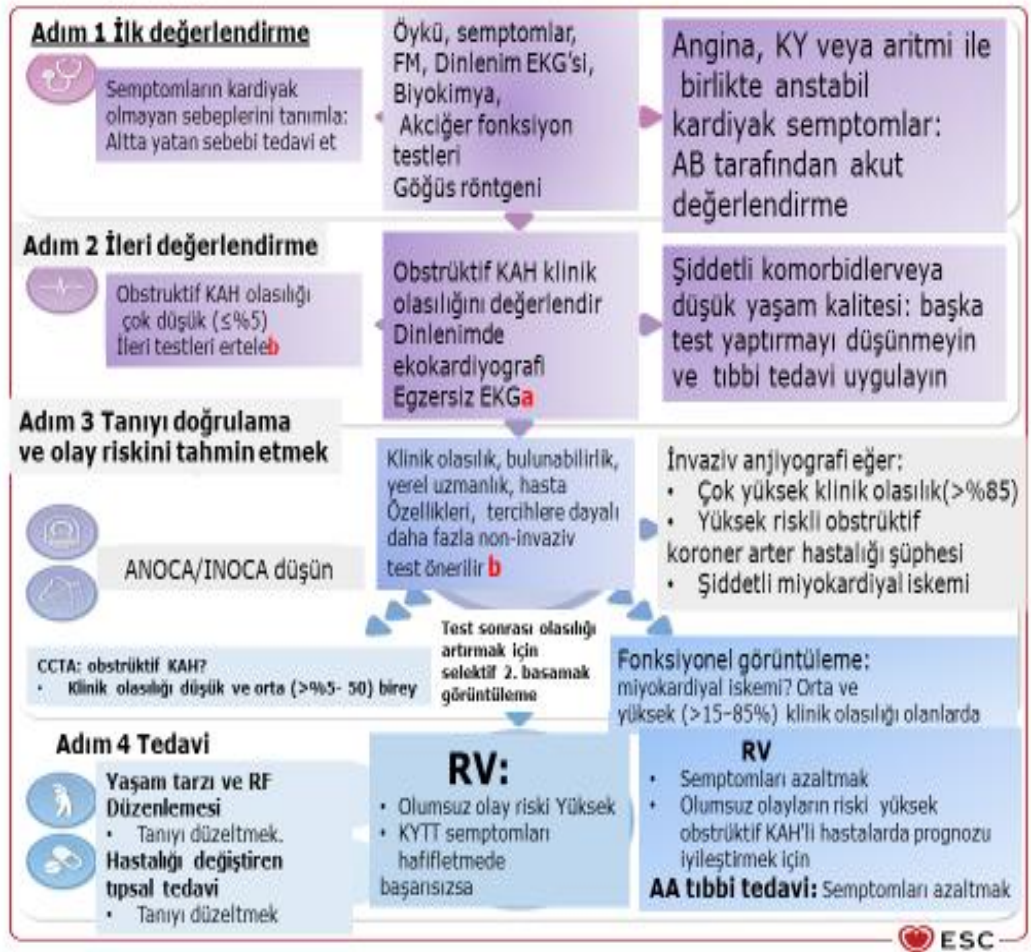
Anjinal semptomları tanımlamak için kullanılan bu terminoloji artık KKS'nin güncel kavramlarıyla uyuşmadığından, semptomların ayrıntılı bir tanımıyla değiştirilmelidir (*Figür 3*).

- Göğüs ağrısını, kardiyak olmayan olarak sınıflandırmadan önce, obstrüktif KAH'dan, mikrovasküler hastalık ve/veya koroner vazospazm nedeniyle oluşan miyokardiyal iskeminin objektif olarak dışlanması da dahil, iyice değerlendirilmesi önemlidir.

Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflandırması (*Canadian Cardiovascular Society classification*). Fiziksel aktivitelerle semptomların ortaya çıktığı eşiği ölçmek için efor kaynaklı angina için bir derecelendirme sistemi olarak hala yaygın kullanılmaktadır (*Tablo 5*). Önemlisi, semptomların şiddeti obstrüktif KAH şiddetiyle iyi bir şekilde ilişkili değildir ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadınlarda, daha az yaygın epikardiyal KAH'dan bağımsız olarak daha sık angina ve erkeklerden daha az şiddetli miyokardiyal iskemi görülür⁶³.

- *Dinlenimde angina* her zaman ciddi, sabit obstrüktif koroner arter hastalığını göstermez; geçici epikardiyal veya mikrovasküler koroner vazospazmı olan hastalarda da ortaya çıkabilir.

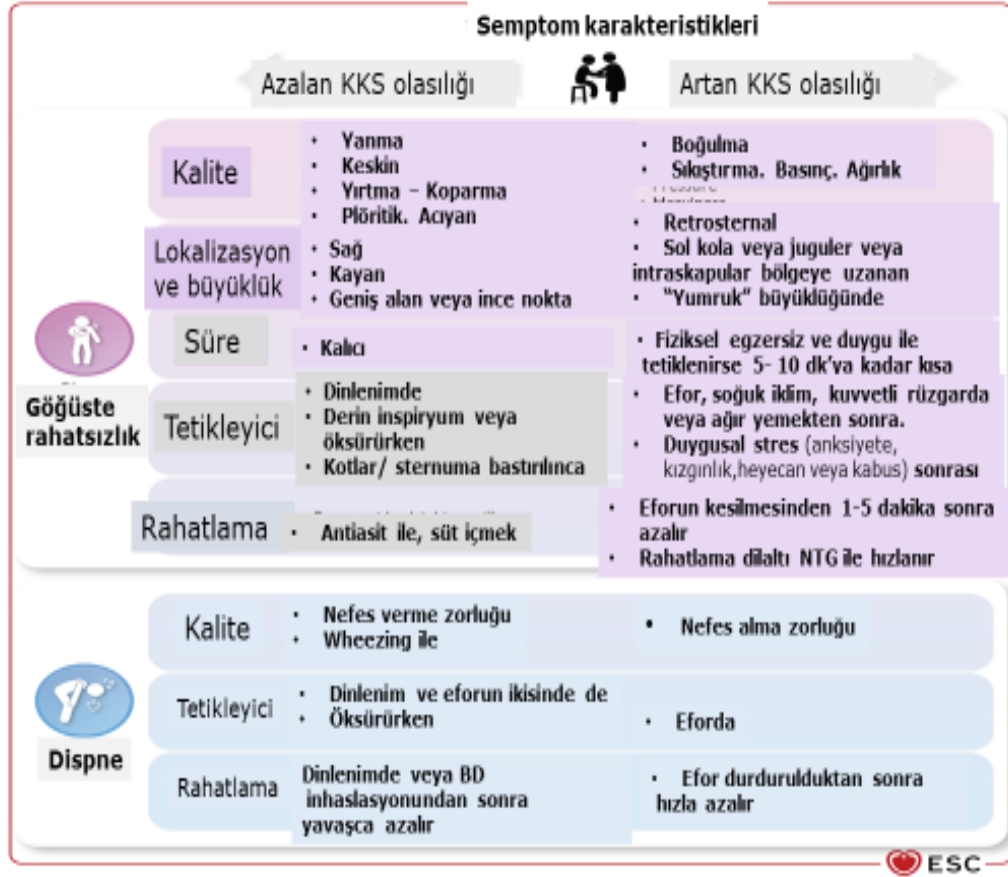
- Koroner risk faktörlerinin hasta hikayesini alma sırasında belgelenmesi esastır, çünkü bunlar değiştirilebilir olabilir ve obstrüktif koroner arter hastalığının test öncesi olasılığının tahmininde kullanılabilir.
- Sigarayı bırakma danışmanlığı, risk faktörünü hasta için daha belirgin hale getirmek amacıyla önceki ve mevcut tütün kullanımının niceliksel (kantitatif) bir değerlendirmesiyle başlar.
- Ek olarak, erken kardiyovasküler hastalık (KVH) veya ani kardiyak ölüm olup olmadığını araştıran ayrıntılı aile geçmişi her zaman elde edilmelidir. Mümkünse, kolesterol seviyeleri ailesel hiperkolesterolemiyi tanımlamaya yardımcı olur⁶⁴.
- Ayrıca, koroner arter hastalığı (KAH) olasılığını ve genel sağkalımı etkileyen komorbidlerin varlığını değerlendirmek de önemlidir. KKS hastalarında yüksek prevalansları nedeniyle diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve periferik ve serebral vasküler hastalık özellikle ilgilidir.



Figür 2. Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tedavisine yönelik aşamalı yaklaşım. AA- antianginal; ANOCA- nonobstrüktif koroner arterli angina; KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; EKG,

elektrokardiyogram; ED, acil servis; KYTT- kılavuza göre yönlendirilmiş tıbbi tedavi; INOCA- nonobstrüktif koroner arterli iskemi. RF- risk faktörleri; RV- revaskülarizasyon

a- Seçili hastalarda. **b-** Ayrıca koroner spazm veya mikrovasküler disfonksiyonu da göz önünde bulundurun.



Figür 3. KKS'nin başlıca semptomları: angina ve efor dispnesi. BD- bronkodilatör; KKS- kronik koroner sendrom; NTG- Nitrogliserin.

Tablo 5 Kanada Kardiyovasküler Derneği'ne göre efor anginası şiddetinin derecelendirilmesi

(Grade (Evre) = Angina şiddetinin tanımı⁶⁶)

Evre I = Sadece yoğun eforla oluşan angina. - [Yorucu, hızlı veya uzun süreli olağan aktivite (yürüme veya merdiven çıkma) sırasında anjının varlığı].

Evre II = Orta düzeyde eforla angina – [Hızlı bir şekilde, yemeklerden sonra, soğukta, rüzgarda, duygusal stres altında veya uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içinde yapıldığında olağan aktivitelerde hafif kısıtlama, ancak aynı zamanda yokuş yukarı yürüme, normal bir hızda ve normal koşullarda birden fazla sıradan merdiven çıkma gibi durumlarda da hafif kısıtlama].

Evre III = Hafif eforla angina – [Normal bir tempoda ve koşullarda bir veya iki blok yürümekte veya bir kat merdiven çıkmakta zorluk çekmek].

Evre IV = Dinlenim halinde angina – [Anginayı tetiklemek için herhangi bir efor sarf edilmesine gerek yoktur].

Değişen sıklık veya yoğunlukla yakın zamanda ortaya çıkan anginal semptomlar, koroner aterosklerotik plağın stabilizasyonunun bozulmuş (destabilizing) olabileceği (anstabilite) şüphesini uyandırmalıdır.

Bu hastalarda, akut koroner sendromlu hastaların yönetimi için 2023 ESC Kılavuzları tarafından önerilen tanı algoritması, akut bir olayı dışlamak için kullanılmalıdır⁶⁵.

- Şüpheli KKS'yi araştırırken, anemi, hipertansiyon, kalp kapakçığı hastalığı, SV hipertrofisi veya aritmilerin varlığını değerlendirmek için KB ölçümü ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamasını içeren kapsamlı bir fiziksel muayene yapmak önemlidir.
- Ayrıca asemptomatik olabilen koroner olmayan vasküler hastalık bulgularını (periferik nabızların palpasyonu; karotis ve femoral arterlerin oskültasyonu) ve tiroid hastalığı, böbrek hastalığı veya diyabet gibi diğer eşlik eden durumların belirtilerini aramak da önerilir.
- Bu, öksürük veya batıcı ağrının varlığı gibi diğer klinik bilgiler bağlamında kullanılmalı ve KKS'yi daha az olası hale getirmelidir. Ayrıca, semptomları palpasyonla yeniden oluşturmaya çalışılmalı ve semptomları sınıflandırmak için dil altı Nitrogliserinin etkisi test edilmelidir.

3.1.2. Temel test: 12 derivasyonlu elektrokardiyogram ve Biyokimya

KKS'den şüphelenilen bireylerde temel testler arasında 12 derivasyonlu EKG, standart laboratuvar testleri, dinlenim ekokardiyografisi ve seçilmiş hastalarda göğüs röntgeni ve dispne ana semptomsu akciğer fonksiyon testi yer alır. Bu tür testler ayaktan tedavi durumunda yapılabilir.

3.1.2.1. Elektrokardiyogram

Miyokardiyal iskemiye teşhis etme paradigması, yaklaşık bir asırdır, esas olarak ST-segment depresyonları veya T dalgası anormallikleri şeklinde repolarizasyon anormalliklerini tespit etmeye dayanmaktadır.

- Bu nedenle, *dinlenimdeki 12 derivasyonlu EKG, göğüs ağrısı olan bir hastanın ilk değerlendirmesinin vazgeçilmez bir bileşeni olmaya devam etmektedir⁶⁷*

Anjinal ataktan sonra sıklıkla normal bir dinlenme EKG'si kaydedilir.

Ancak, repolarizasyon anormallikleri olmasa bile, istirahat halindeki EKG, önceki MI bulguları (patolojik Q veya R dalgaları) veya iletim anormallikleri [esas olarak sol dal bloğu (SLDB) ve bozulmuş atrioventriküler iletim] ile indirek olarak KKS'yi düşündürülebilir.

- Atriyal fibrilasyon (AF) KKS ile nadiren ilişkilendirilmez⁶⁸. Ancak supraventriküler taşikardiler sırasında ST segment depresyonu obstrüktif KAH'nin güçlü bir öngörücüsü değildir⁶⁹⁻⁷².
- EKG, devam eden angina sırasında dinamik ST-segment değişikliklerini kaydederek geçici miyokardiyal iskemiyi teşhis etmek için önemli olabilir.
- **Dinlenimde bir angina atağı sırasında U dalgası** değişiklikleriyle birlikte tipik geçici ST-segment yükselmeleri veya depresyonları gözlemlendiğinde vazospastik angina (VSA)'dan şüphelenilmelidir⁷³.

Uzun süreli ayaktan EKG takibi, fiziksel aktivitelerle ilgisi olmayan anjinal ataklar sırasında iskemiyi tespit etmek için seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Ayaktan EKG takibinde iskemiyi düşündüren EKG değişiklikleri kadınlarda sık görülür ancak stres testi sırasındaki bulgularla korelasyon göstermez⁷⁴. Ambulatuvar EKG izlemesi, KKS'li hastalarda 'sessiz' iskemiyi de ortaya çıkarabilir, ancak bunu hedef alan tedavi stratejileri net bir sağkalım faydası göstermemiştir^{75,76}.

Öneri Tablosu 1 — Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerde öykü alma, risk faktörü değerlendirmesi ve istirahat elektrokardiyogramı için öneriler (ayrıca Kanıt Tablosu 1'e bakın)

Öneriler (Sınıf ^a- Düzey ^b)]

Hikayenin alınması ve risk faktörü değerlendirmesi

- Şüpheli miyokardiyal iskemik kökenli semptomlar bildiren bireylerde; kardiyovasküler risk faktörleri, tıbbi geçmiş ve semptom özelliklerinin (başlangıç, süre, tip, yer, tetikleyiciler, rahatlatıcı faktörler, günün saati dahil) ayrıntılı bir değerlendirmesi önerilir (I- C).
- Duygusal stresle tetiklenen göğüs ağrısı, efor sırasında dispne veya baş dönmesi, kollarda, çenede, boyunda veya sırtın üst kısmında ağrı veya yorgunluk gibi semptomlar olası **angina eşdeğerleri** (*angina equivalents*) olarak düşünülmelidir^{18,33,57,59,77} (IIa- B).

Dinlenim EKG'si

- Klinik veya EKG değerlendirmesi KKS yerine AKS'yi gösteriyorsa, hastanın acil servise derhal sevk edilmesi ve/veya akut miyokard hasarını dışlamak için tercihen yüksek duyarlılıklı veya ultra duyarlı testler kullanılarak kan Troponin düzeyinin tekrar ölçülmesi önerilir^{78,79} (I- B).
- Göğüs ağrısı bildiren tüm bireylerde (açık kardiyak olmayan bir neden belirlenmediği sürece), özellikle miyokardiyal iskemiyi düşündüren bir atak sırasında veya hemen sonrasında, dinlenim halinde 12 derivasyonlu EKG önerilir (I- C).
- Supraventriküler taşikardiler sırasında, özellikle re-entran atrioventriküler taşikardiler sırasında ST segment sapmalarının obstrüktif koroner arter hastalığının güvenilir kanıtı olarak kullanılması önerilmemektedir⁸⁰⁻⁸⁴ (III- B).

Kısaltmalar: AKS- akut koroner sendrom; KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; EKG- elektrokardiyogram. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

3.1.2.2. Biyokimya testleri

Laboratuvar kan testleri iskemini olası nedenlerini (örn. şiddetli anemi, hipertiroidizm), kardiyovasküler risk faktörlerini (örn. lipidler, açlık glikozu) belirler ve prognostik bilgi verir (örn. böbrek hastalığı, inflamasyon).

- Açlık plazma glikozu ve glikozlanmış hemoglobin (HbA1c) her ikisi de kesin sonuç vermediğinde, ek bir oral glikoz tolerans testi yararlıdır^{85,86}.

Toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve Trigliseritler dahil bir lipid profili, düşük yoğunluklu Lipoprotein kolesterolünün (LDL-K) hesaplanmasına olanak tanır ($LDL-K = T-K - [HDL-K + TGL] \times 5$). Bu, KKS'den şüphelenilen her kişide risk profilini düzeltmek ve tedaviye rehberlik etmek için gereklidir^{16,64}. Açlık değerleri şiddetli dislipidemiye veya takip hipertrigliseridemisini tanımlamak için gereklidir⁶⁴, ancak diğer durumlarda gerekli değildir⁸⁷.

Yükselmiş lipoprotein(a), kardiyovasküler riskin bir markeridir, özellikle erken başlangıçlı (*premature*) aterosklerotik hastalık⁸⁸; lipoprotein (a) düşürme stratejileri şu anda faz 3 kardiyovasküler sonuç çalışmalarında araştırılmaktadır⁸⁹⁻⁹¹.

- Dolaşımdaki lipoprotein (a) düzeylerinin genetik olarak belirlendiği ve yaşam boyu önemli ölçüde dalgalanmadığı göz önüne alındığında^{89,91}, KKS'den şüphelenilen kişilerde tek bir ölçüm yeterlidir⁹².

Böbrek fonksiyon bozukluğu, KAH olasılığını artırır ve prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir⁹³⁻⁹⁵. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ayrıca böbreklerden atılan ilaçları da etkiler.

- Hiperürisemi sık görüldüğü ve böbrek fonksiyonunu etkileyebileceği için *Ürik asit* seviyelerinin de ölçülmesi mantıklıdır.

Eğer klinik olarak KAH instabilitesi şüphesi varsa, miyokardiyal hasarın biyokimyasal markerleri - Troponin T veya Troponin I gibi - tercihen yüksek hassasiyetli testler kullanılarak ölçülmeli ve yönetim, akut koroner sendromlu hastaların yönetimi için 2023 ESC Kılavuzlarını takip etmelidir⁶⁵.

Yüksek hassasiyetli analizler kullanılırsa, stabil anginası olan birçok hastada düşük troponin seviyeleri tespit edilebilir. Artan troponin seviyeleri olumsuz sonuçlarla ilişkilidir⁹⁶⁻¹⁰⁰, ve küçük çalışmalar obstrüktif koroner arter hastalığının teşhisinde olası artımlı bir değere işaret etmiştir¹⁰¹⁻¹⁰⁴, ancak KKS'den şüphelenilen bireylerde sistematik değerlendirmenin faydasını doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Birden fazla biyomarker prognoz için yararlı olabilirken, günümüzde obstrüktif koroner arter hastalığının teşhisinde bir rolleri yoktur, ancak bazı umut verici sonuçlar yayınlanmıştır¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. *NT-proBNP* ölçümü, şüpheli KY'yi doğrulamaya veya dışlamaya yardımcı olur.

- *C-reaktif protein*¹⁰⁹⁻¹¹³ ve *Fibrinojen*¹¹⁴⁻¹¹⁸ gibi inflamasyon markerleri, bir bireyin koroner arter hastalığı riskinin öngörücüleridir ve KKS hastalarında kardiyovasküler olay riskini öngörebilir^{99,111}; klinik değerleri geleneksel risk faktörlerinin ötesinde sınırlıdır¹¹¹.

- Ancak, çağdaş statinler alan hastalarda, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), LDL-K'den daha güçlü bir gelecekteki kardiyovasküler olaylar ve ölüm öngörücüsüydü^{119,120}.
- Bu hastalar, Ezetimibe, proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibisyonu,¹²¹ İnkisiran ve Bempedoik asit gibi ek lipid düşürücü tedaviler yoluyla ek LDL-K düşüşünden faydalanabilirler¹²²⁻¹²⁴.

Statin ve PCSK9 inhibitörleri alan hastalardaki yüksek hs-CRP düzeyleri, inflamasyon modülasyonu yoluyla daha da azaltılabilecek rezidüel inflamasyon riskini gösterebilir^{119,125,126}.

Aterotrombozda önemli bir faktör olan interlökin-6'nın deneysel inhibisyonu, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda C-reaktif protein ve fibrinojenin belirgin paralel azalmasıyla sonuçlanmıştır¹²⁷.

Öneri Tablosu 2 — Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tam yönetiminde temel biyokimya için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 2)

[Öneriler (Sınıf^a Düzey^b)]

Risk sınıflandırmasını netleştirmek, eşlik eden hastalıkları (komorbidleri) teşhis etmek ve tedaviyi yönlendirmek için tüm bireylerde aşağıdaki kan testleri önerilir:

- LDL-K dahil lipid profili;^{64¹²⁸} (I- A),
- Tam kan sayımı (hemoglobin dahil)¹²⁹⁻¹³³ (I- B);
- Böbrek fonksiyonunun tahmini ile kreatinin^{16,86,135,136 134} (I- B);
- HbA1c ve/veya açlık plazma glukozu ile glisemik durum^{16,86,135,136} (I- B).
- KKS şüphesi olan hastalarda tiroid fonksiyonunun en az bir kez değerlendirilmesi önerilir^{137,138} (I- B).
- Ek olarak, hs-CRP ve/veya fibrinojen plazma düzeyleri dikkate alınmalıdır^{109-118,121,125} (IIa- B).

Kısaltmalar: KKS- kronik koroner sendrom; HbA1c- glikozlanmış hemoglobin; hs-CRP- yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein; LDL-C- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

3.2. ADIM 2: Daha ileri değerlendirme

3.2.1. Obstrüktif aterosklerotik koroner arter hastalığının ön- test klinik olasılığı

KKS tanısı, bireyin semptomlarının yorumlanmasına, yaş, cinsiyet, risk faktörleri ve komorbidlerin (eşlik eden hastalıklar) KKS'nin mevcut olma olasılığı üzerindeki etkisinin dengelenmesine ve klinik olarak şüphelenilen tanıyı doğrulamak için en uygun tanı testinin seçilmesine dayanır. Tanıya yardımcı olmak için, bu klinik faktörleri entegre eden ve obstrüktif aterosklerotik KAH'ı belirleme ve dışlama

kapasitelerine göre tanı testlerinin seçilmesi konusunda rehberlik sağlayan obstrüktif KAH için tahmin tabloları kullanılabilir.

- Önemli olan, bu modellerin ANOCA/INOCA olasılığını içermemesidir; bu, daha ileri testlerin ertelenmesinden veya obstrüktif KAH'ı dışlayan tanı testlerinden sonra semptomlar devam ederse her zaman dikkate alınması gereken bir durumdur.
- IKA tarafından doğrulanan obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığını tahmin etmek için kullanılan tablolar başlangıçta cinsiyet, yaş ve angina semptomlarını dikkate alan *Diamond-Forrester* yaklaşımına dayanıyordu²⁵. Ancak, bu tabloların, çağdaş Batı kohortlarında invaziv anjiyografide obstrüktif KAH'ın azalan yaygınlığı nedeniyle birkaç kez güncellenmesi gerekmiştir^{26,29}. Obstrüktif KAH yaygınlığının aşırı tahmin edilmesi, bu tabloların klinik rutinde ve tanısız görüntüleme yöntemleriyle obstrüktif KAH'ın test sonrası olasılığını doğru bir şekilde tahmin etmede kullanımını sınırlamıştır^{1,29,30}.

KKS'nin tanısı ve yönetimi için 2019 ESC Kılavuzları, obstrüktif koroner arter hastalığının olasılığının daha kapsamlı ve kişiselleştirilmiş bir değerlendirmesi olarak klinik olasılık kavramını ortaya koydu¹. Temel bir ön- test olasılık modeliyle karşılaştırıldığında, temel ön- test olasılık modeline risk faktörlerinin dahil edilmesi (yaşa, cinsiyete ve semptomlara dayalı) obstrüktif koroner arter hastalığının daha iyi tahmin edilmesine, daha fazla bireyin çok düşük ve düşük hastalık olasılığına göre sınıflandırılmasına ve yüksek kalibrasyonun korunmasına yol açar^{30,139,140}.

- Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık (RF-CL[*The Risk-Factor-weighted Clinical Likelihood*]) modeli, hesaplama gerektiren daha gelişmiş modellere kıyasla tanısız doğruluğu kaybetmeden cinsiyet, yaş, angina semptomları ve risk faktörlerinin sayısını içerir (*Figür 4*)^{139,141,142 139}. RF-CL modeli, ESC ön- test olasılığı (ESC-PTP [*the ESC pretest probability*]) modeline kıyasla obstrüktif KAH için çok düşük ($\leq 5\%$) olasılık kategorisindeki denek sayısını üç katına çıkarır (%38'e karşı %12), aynı zamanda çok düşük, düşük ve orta düzeyde obstrüktif KAH olasılığı olan kişiler için sırasıyla %0,5, %1,1 ve %2,1'lik yıllık MI ve ölüm olay oranlarını tahmin eder¹⁴³.

RF-CL modelinde yansıtılmayan, obstrüktif koroner arter hastalığının artmış yaygınlığıyla ilişkili şiddetli "tek risk faktörleri" veya komorbiditeleri olan bireylerde olasılığın bireysel olarak ayarlanması gerekebilir, örneğin familial hiperkolesterolemi, şiddetli böbrek disfonksiyonu, romatizmal/inflamatuvar hastalıklar ve periferik arter hastalığı (PAH).

- *Egzersiz EKG testi* obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığını değiştirebilir ve klinik olasılığı düşük ($> 5\% - 15\%$) olan hastalarda kullanılabilir, bu hastalarda negatif test, olumlu prognozlu çok düşük ($\leq 5\%$) klinik olasılık grubuna yeniden sınıflandırmaya izin verir¹⁴⁴.
- Ancak, birinci basamak tanı testi olarak KBTA daha doğru bilgi verebilir ve takip sırasında ilk araştırma egzersiz EKG'si olan bir stratejiden daha az angina semptomu ile ilişkilendirilmiştir^{145-148 34,146}. Ek olarak, randomize çalışmalarda egzersiz EKG'si ile KBTA tabanlı bir tanı stratejisine göre daha

fazla olumsuz olay gözlemlendi. Ancak, egzersiz EKG'si prognostik bir değere sahip olan angina semptomlarını yeniden üretmek için klinik olarak yararlı olmaya devam etmektedir^{149,150}.

Egzersiz EKG'sinin aksine, koroner arterde kalsifiye aterosklerotik plağın görüntülenmesi, aterosklerotik obstrüktif KAH'nin klinik olasılığını önemli ölçüde etkiler. Koroner arter kalsifikasyonu (KAK), EKG kapılı kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) taramasından [[ECG-gated non-contrast-enhanced computed tomography]] türetilen koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) kullanılarak ölçülebilir. Alternatif olarak, KAK'ın varlığı, varsa, daha önce yapılmış kardiyak olmayan göğüs BT taramasında koroner arterlerin görsel olarak incelenmesiyle kantitatif olarak değerlendirilebilir.

- KAK'nin yokluğu (KAKS = 0), obstrüktif KAH için çok yüksek bir negatif öngörü değerine (>%95) sahiptir¹⁵¹.
- Dikkat çekici olan, daha genç hastalarda obstrüktif KAH'ın nadir görülmesidir, ancak mevcut olduğunda, daha yüksek bir yüzdede (40 yaşından küçük olanların %58'i) obstrüktif KAH'lı yaşlı hastalara kıyasla (60 ila 69 yaş arasındakilerin %9'u) KAKS 0'dır¹⁵².

Küçük, randomize çalışmalar, KAK'si olmayan hastalarda daha fazla testin güvenli bir şekilde ertelenebileceğini ve takip sırasında olay oranlarının artmayacağını göstermiştir^{146,153}.

Son olarak, daha büyük prospektif bir gözlemsel çalışmada, KAK'nin tek başına yokluğu, temel klinik tahmin modellerine kıyasla daha iyi doğrulukla daha fazla teste gerek kalmadan düşük riskli bir grubu tanımlamak için yeterliydi¹⁵⁴.

KAKS ile RF-CL modelinin kombinasyonu [*CACS + RF-CL (the Coronary Artery Calcium Score-Weighted Clinical Likelihood—CACS-CL)*], diğer klinik tahmin modellerine veya tek başına KAKS'ye kıyasla kardiyak testleri etkili bir şekilde ertelemeye en güçlü potansiyeli gösterdi (obstrüktif KAH'ın klinik olasılığının tahmininin ayarlanması)^{139,154}.

CACS-CL modeli, RF-CL modeliyle (%38) karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha fazla birey (%54), harici doğrulama kohortlarında obstrüktif KAH'ın çok düşük klinik olasılığına sahip olarak kategorize edildi¹³⁹. Son olarak, CACS-CL modeli, takip sırasında MI ve ölümü tahmin etmede diğer klinik tahmin modellerinden daha üstündü¹⁴³.

Örneğin aort ve karotis veya femoral arterlerin ultrason veya BT taramaları ile koroner olmayan arterlerde aterosklerotik hastalığın tespiti, obstrüktif koroner arter hastalığının klinik olasılığını^{155–158}, ve gelecekteki KVH olayları riskini artırabilir^{159,160}. Ancak koroner olmayan aterosklerotik hastalığın tespitinin obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığını ne kadar doğru tahmin ettiği daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.

Genel olarak, obstrüktif KAH olasılığı çok düşük ($\leq 5\%$) olan kişilerde, semptomlar devam etmediği ve kardiyak olmayan nedenler dışlanmadığı sürece daha fazla tanı testi gerekmez.

Obstrüktif KAH olasılığı düşük (>%5–%15) hastalarda, tanısal testlerin faydası belirsizdir ancak eğer semptomlar sınırlayıcı ve açıklığa kavuşturulması

gerekiyorsa yapılabilir. Obstrüktif KAH olasılığı orta ($> \%15$ – $\%50$), yüksek ($> \%50$ – $\%85$) ve çok yüksek ($> \%85$) olan hastaların daha fazla tanısal test yaptırmaları önerilir.

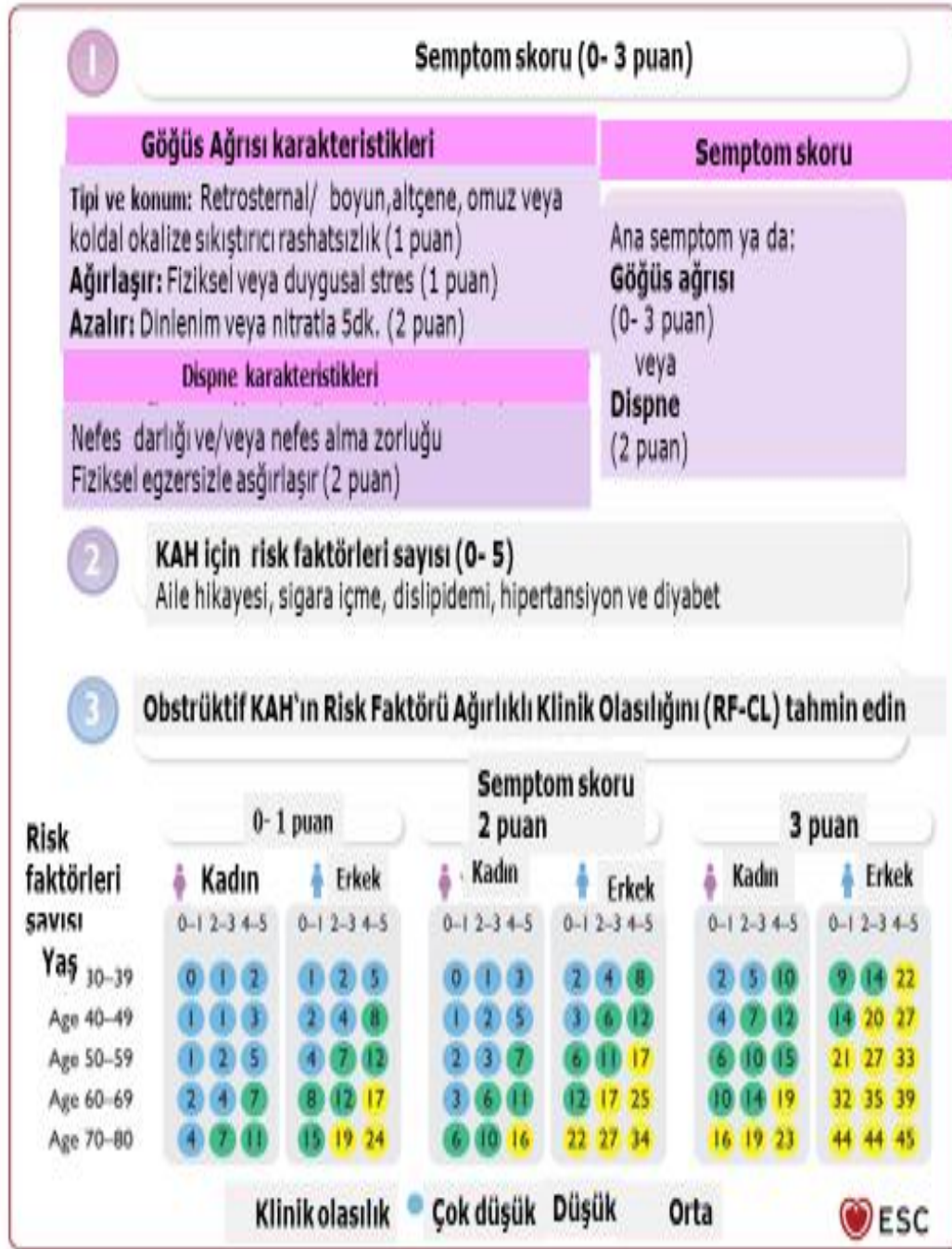
- Ön- test olasılık tahminleri ve tanısal görüntüleme testi pozitif ve negatif olasılık oranları kullanılarak, obstrüktif koroner arter hastalığının test sonrası olasılığının hesaplanması mümkündür. Bu nedenle, ön test olasılık tahmini, obstrüktif koroner arter hastalığını tespit etmek için invaziv olmayan tanı testi stratejilerine rehberlik etmek için yararlıdır (*Bölüm 3.3.4*).

Öneri Tablosu 3 — Şüpheli kronik koroner sendromu olan bireylerin ilk tanı yönetiminde obstrüktif aterosklerotik koroner arter hastalığı olasılığının tahmin edilmesi, ayarlanması/ belirlenmesi ve yeniden sınıflandırılması için öneriler (*ayrıca bkz. Kanıt Tablo 3*)

[Öneriler (Sınıf^a- Düzey^b)]

- Obstrüktif epikardiyal KAH'nin test öncesi olasılığının “Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık modeli (*Risk Factor-weighted Clinical Likelihood model*)” kullanılarak tahmin edilmesi önerilir^{139,140,142,143,161,162} (I- B).
- Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık modelinin sağladığı tahmini ayarlamak için ek klinik verilerin (örneğin periferik arterlerin incelenmesi, istirahat EKG'si, istirahat ekokardiyografisi, daha önce gerçekleştirilen görüntüleme testlerinde vasküler kalsifikasyonların varlığı) kullanılması önerilir¹⁶³(I- C).
- Obstrüktif koroner arter hastalığı için test öncesi olasılığı çok düşük ($\leq \%5$) olan bireylerde, daha ileri tanı testlerinin ertelenmesi düşünülmelidir^{139,164} (IIa- B).
- Obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük ($> \%5$ – $\%15$) ön- test olasılığı olan bireylerde, denekleri yeniden sınıflandırmak ve çok düşük ($\leq \%5$) KAKS ağırlıklı klinik olasılığı olan daha fazla bireyi belirlemek için KAKS dikkate alınmalıdır^{139,143,165} (IIa- B).
- Başlangıçta obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığı düşük ($> \%5$ – $\%15$) olan bireylerde, egzersiz EKG'si ve koroner- olmayan arterlerde aterosklerotik hastalığın tespiti, test öncesi olasılık tahminini ayarlamak için düşünülebilir^{144,166}(IIb- C).

Kısaltmalar: KAKS- koroner arter kalsiyum skoru; KAH- koroner arter hastalığı; EKG- elektrokardiyogram. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.



Figür 4 Obstrüktif koroner arter hastalığının klinik olasılığının tahmini. RF-CL (*risk factor-weighted clinicallikelihood*)-risk faktörü ağırlıklı klinik olasılık. Winther ve ark.'dan elde edilen veriler.¹³⁹ Semptom skoru, üç göğüs ağrısı özelliğinin varlığını 'tipik' angina (burada = 3 puan), üç özellikten ikisinin 'atipik' angina (burada = 2 puan) ve hiçbir özelliğın olmaması veya bir özelliğın 'kardiyak olmayan/anjinal olmayan' (burada = 0-1 puan) olarak tanımlayan önceki, potansiyel olarak yanıltıcı terminolojinin yerini alır.

3.2.2. Transtorasik ekokardiyografi ve dinlenimde kardiyak manyetik rezonans

Ekokardiyografik bir çalışma, kardiyak fonksiyon ve anatomi hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. KKS'li hastalarda genellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) korunmuştur¹⁶⁷. Azalmış SV fonksiyonu ve/veya bölgesel duvar hareket anormallikleri, iskemik miyokardiyal hasar şüphesini artırabilir¹⁶⁷ ve koroner arterlerin anatomik perfüzyon bölgesini izleyen bir SV disfonksiyon paterni, daha önce MI geçirmiş hastalarda tipiktir^{168,169}.

Bölgesel duvar hareket anormalliklerinin görsel değerlendirme ile tespiti zor olabilir ve erken sistolik uzama, azalmış sistolik kısalma veya sistolik sonrası kısalmanın gerginlik (*post-systolic shortening by strain*) görüntüleme teknikleri¹⁷⁰⁻¹⁷² veya global miyokardiyal çalışma (*global myocardial work*)¹⁷³ gibi yeni parametreler ile tespiti, görünüşte normal LV fonksiyonuna sahip ancak KKS'den klinik olarak şüphelenilen bireylerde yardımcı olabilir.

- Diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu, iskemik miyokard disfonksiyonunun erken bir bulgusu olduğu ve aynı zamanda mikrovasküler disfonksiyonun göstergesi olabileceği bildirilmiştir^{174,175}.
- Ekokardiyografi, göğüs ağrısının alternatif nedenlerinin (örn. perikardit) saptanmasında ve kalp kapakçığı hastalıkları, iskemik KY ve çoğu kardiyomiyopatinin teşhisinde yardımcı olabilir¹⁷⁶, bu hastalıklar obstrüktif KAH ile birlikte bulunabilir.
- Ekokardiyografik kontrast madde kullanımı, zayıf akustik pencereleri olan hastalarda faydalı olabilir¹⁷⁷.

Kardiyak manyetik rezonans (KMR), ekokardiyogramın (ultrason kontrast madde kullanıldıktan sonra) kesin sonuç vermediği durumlarda, şüpheli koroner arter hastalığı olan hastalarda bir alternatiftir¹⁷⁸.

- Kardiyak manyetik rezonans, genel ve bölgesel işlevi değerlendirebilir¹⁷⁹ ve geç gadolinyum artışı (LGE [*late gadolinium enhancement*]) KMR kullanımı, daha önce MI geçirmiş hastalarda tipik bir nebdeli miyokard modelini ortaya çıkarabilir¹⁸⁰. Ayrıca, KMR, stres kaynaklı perfüzyon defektlerinin değerlendirilmesi yoluyla miyokardiyal iskemi hakkında bilgi sağlar¹⁸¹.
- Uzun vadeli sağ kalımın en güçlü öngörücüsü *sistolik SV fonksiyonudur*.
- Bu nedenle, sistolik SV fonksiyonunun değerlendirilmesi yoluyla risk sınıflandırması, *KKS'den şüphelenilen tüm semptomatik bireylerde faydalıdır*. SVEF azaldıkça ölüm oranı artar¹⁸².

Angina veya KY semptomları olan, SVEF'si $\leq$ %40 veya hafif derecede azalmış SVEF'si 41%-49% olan hastaların yönetimi Bölüm 4'te açıklanmaktadır.

Öneri Tablosu 4 — Kronik koroner sendromu şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde istirahat transtorasik ultrason ve Kardiyak Manyetik Rezonans görüntüleme için öneriler

(ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 4)

[Öneriler (Kanıt^a- Düzey^b)]

Dinlenme halinde transtorasik ekokardiyogram önerilir (I- B):

- SVEF, volumları ve diyastolik fonksiyonu ölçmek için; bölgesel duvar hareket anormalliklerini tanımla;
- Koroner- olmayan kardiyak hastalıkları (örn. hipertrofi, kardiyomiyopati, kapak hastalığı, perikardiyal efüzyon) tanımla;
- Sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek ve sistolik pulmoner arter basıncını tahmin etmek; risk sınıflandırmasını düzeltmek ve tedaviyi yönlendirmek için^{167,183,184}.

KMR, eğer mümkünse, ekokardiyografik değerlendirmesi kesin olmayan bireylerde alternatif bir görüntüleme testi olarak düşünülebilir^{185,186} (IIb- C).

Kısaltmalar: KMR- kardiyak manyetik rezonans; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

3.2.3. Egzersiz EKG testi

Egzersiz EKG testi düşük maliyetlidir, iyonlaştırıcı radyasyon kullanmaz, yaygın olarak erişilebilirdir ve yerel kaynaklara ve bireysel özelliklere bağlı olarak tanısal testler için bir alternatif olmaya devam etmektedir.

- Yorgunluk, sınırlayıcı göğüs ağrısı veya rahatsızlığı, önemli iskemik EKG değişiklikleri, aritmiler, aşırı hipertansiyon, KB düşüşü veya maksimum öngörülen kalp hızının %85'ine ulaşana kadar kademeli egzersiz içeren klasik egzersiz EKG'si, KKS'den şüphelenilen bireylerin değerlendirilmesinde klinik kardiyolojide kullanılan muayene tekniklerinin temel dayanağı olmuştur. Egzersiz EKG testi, modern fonksiyonel görüntüleme ve KBTA ile karşılaştırıldığında obstrüktif KAH'nın daha düşük bir tanısal performansına sahiptir¹⁴⁸, bu nedenle KKS'den şüphelenilen deneklerde birinci basamak test olarak tercih edilmelidir. Birkaç klinik çalışma, anatomik^{34,146,187,188} veya fonksiyonel görüntülemeye¹⁸⁹ dayalı bir stratejinin tanıyı basitleştirdiğini, önleyici tedavilerin ve müdahalelerin hedeflenmesini sağladığını ve egzersiz EKG'sine dayalı olağan bakıma kıyasla MI riskini potansiyel olarak azalttığını doğrulamıştır. Ek olarak, iki randomize çalışma, stabil göğüs ağrısı için bir endeks araştırması olarak hastaların egzersiz EKG'sine kıyasla KBTA'ya randomize edildiklerinde takip sırasında daha az anjinal şikayet bildirdiklerini göstermiştir^{145,146}.

SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the Heart*) çalışması KKS'de birinci basamak test olarak KBTA'yı desteklese de, post-hoc bir analiz egzersiz EKG'sinin anormal sonuçlarının obstrüktif koroner arter hastalığının spesifik bir göstergesi olmaya devam ettiğini ve gelecekteki koroner revaskülarizasyon ve MI riskiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür¹⁸⁸. Anormal sonuçlarla egzersiz EKG testi bu sonuçlar için en öngörücüydü; ancak egzersiz EKG'si uygulanan bireylerin büyük bir kısmında, özellikle normal veya kesin olmayan sonuçları olan kişilerde, ek KBTA görüntülemesiyle tespit edilebilen önemli miktarda tanınmamış obstrüktif olmayan ve obstrüktif koroner arter hastalığı vardı¹⁸⁸. Düşük riskli semptomatik kadınların da dahil olduğu WOMEN çalışmasında (*What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation of Women*), egzersiz EKG'si egzersiz miyokard perfüzyon

sintigrafisine kıyasla eşit derecede etkiliydi ve koroner arter hastalığına bağlı ölüm veya AKS veya KY nedeniyle hastaneye yatış olarak tanımlanan majör olumsuz kardiyovasküler olayların (MACE) 2 yıllık insidansı benzerdi ve önemli tanı maliyeti tasarrufları sağladı¹⁹⁰.

- Negatif egzersiz EKG'si ve düşük riskli Duke Koşu Bandı Skoru (*Duke Treadmill Score*) ile >10 metabolik eşdeğer (metabolic equivalents -MET) egzersiz yapan bireylerin prognozu iyidir ve akış aşağısı test ve revaskülarizasyona sınırlı ihtiyaç vardır^{166,191}.
- Düşük iş yükü ve yüksek riskli Duke Koşu Bandı skorunda belirgin iskemisi olan hastalar daha fazla anatomik veya işlevsel testten faydalanabilir. İşlevsel görüntüleme veya KBTA'ya sınırlı erişimin olduğu bölgelerde veya obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük (>%5-%15) ön test olasılığı olan kişilerde¹⁴⁴, egzersiz EKG'si bu nedenle risk sınıflandırması ve prognoz belirleme için yararlı olmaya devam etmektedir¹⁴⁴.
- Özellikle, obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığı düşük (>%5-%15) olan deneklerde, negatif bir egzersiz EKG'si, hastaların daha fazla testin ertelenebileceği çok düşük olasılık (<%5) sınıfına düşürülmesine yardımcı olabilir.
- Stres sırasında ST-segment değişikliklerinin yorumlanmasını engelleyen istirahat EKG anormallikleri olan hastalarda (örneğin SLDB, kalp pili (*paced*) ritimi, Wolff-Parkinson-White sendromu, istirahat EKG'sinde $\geq 0,1$ mV ST-segment depresyonu veya dijitalis tedavisi) egzersiz EKG'sinin tanısal değeri yoktur.
- Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda, semptomları, ST-segment değişikliklerini, egzersiz toleransını, aritmileri, kan basıncı (KB) yanıtını ve olay riskini değerlendirmek için klinik değerlendirmeyi tamamlamak amacıyla seçilmiş hastalarda egzersiz EKG'si düşünülebilir.
- Özetle, düşük duyarlılık (%58) ve özgüllüğü (%62) nedeniyle egzersiz EKG testi obstrüktif koroner arter hastalığının tanısında düşük tanı performansına sahiptir¹⁴⁸ ve esas olarak risk sınıflandırması için kullanılmalıdır.

Öneri Tablosu 5 — Kronik koroner sendromu şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde egzersiz EKG'sine yönelik öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 5)

[Öneriler (Sınıf^a- Düzey^b)]

- Seçilmiş hastalarda^c egzersiz toleransı, semptomlar, aritmiler, KB yanıtı ve olay riskinin değerlendirilmesi amacıyla egzersiz EKG'si önerilmektedir (I- C).
- Egzersiz EKG'si, invaziv olmayan görüntüleme testleri mevcut olmadığında koroner arter hastalığını (KAH) belirlemek ve dışlamak için alternatif bir test olarak düşünülebilir^{148,166,188,190,191} (IIb- B).
- Risk sınıflandırmasını ve tedaviyi düzeltmek için bir egzersiz EKG'si düşünülebilir¹⁸⁸ (IIb- B).

- Obstrüktif koroner arter hastalığı için test öncesi düşük (>%5-15) olasılıklı bireylerde, daha ileri testlerin ertelenebileceği hastaları belirlemek için egzersiz EKG'si düşünülebilir¹⁴⁴(IIb- C).
- İstirahat EKG'sinde $\geq 0,1$ mV ST-segment depresyonu, sol dal bloğu olan veya digitalis tedavisi gören hastalarda tanı amaçlı egzersiz EKG önerilmemektedir. (III- C).
- Obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük veya orta (>%5-50) ön- test olasılığı olan bireylerde, KBTA veya fonksiyonel görüntüleme testleri mevcutsa koroner arter hastalığını dışlamak için egzersiz EKG'si önerilmemektedir¹⁴⁸ (III- C).

Kısaltmalar: KB- kan basıncı; KAH- koroner arter hastalığı; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; EKG- elektrokardiyogram. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi. **c-** Bu bilginin tanı stratejisi veya yönetimi üzerinde ne zaman etkisi olacağı.

3.2.4. Göğüs röntgeni

Göğüs röntgeni, göğüs ağrısı yaşayan hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Ancak, KKS bağlamında, doğru tanı veya risk sınıflandırması için belirli bilgiler sağlamaz. Test, KY şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Ek olarak, göğüs röntgeni, sıklıkla koroner arter hastalığıyla birlikte görülen akciğer rahatsızlıklarının tespiti veya göğüs ağrısının diğer olası nedenlerinin elenmesinde faydalı olabilir.

3.2.5. Ambulatuvar elektrokardiyogram izleme

Ambulatuvar EKG izleme, göğüs ağrısı ve çarpıntısı olan hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca sessiz miyokardiyal iskemi ve şüpheli VSA'yı tespit etmede ve değerlendirmede de yardımcı olabilir¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Öneri Tablosu 6 — Kronik koroner sendromu şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde Göğüs röntgeni için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 6)

[Öneriler (Sınıf ^a- Düzey ^b)]

Göğüs röntgeni şu durumlarda düşünülmelidir (IIa- C):

- Kalp yetmezliğini düşündüren semptom ve bulgular;
- Akut akciğer hastalığı şüphesi;
- Şüpheli aort, koroner olmayan kardiyak veya diğer
- Torasik göğüs ağrısı nedenleri.

a- Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

Öneri tablosu 7 — Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde ayaktan EKG izleme (ayrıca Kanıt Tablosu 7'ye bakın)

[Öneriler (Sınıf ^a- Düzey ^b)]

- Göğüs ağrısı ve şüpheli aritmisi olan hastalarda ambulatuvar EKG takibi önerilir (I- C).

- Vazospastik anjin şüphesi olan hastalarda ayakta EKG takibi düşünülmelidir¹⁹²⁻¹⁹⁴ (IIa-B).

EKG- elektrokardiyogram. *a-* Öneri sınıfı. *b-* Kanıt düzeyi.

3.3. ADIM 3: Tanıyı doğrulama

3.3.1. Anatomik görüntüleme: Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (KBTA)

Kontrast maddenin intravenöz (i.v.) enjeksiyonu yoluyla KBTA, koroner arter lümeninin ve duvarının direk anatomik görüntülenmesine olanak tanır.

- KBTA, İKA ile karşılaştırıldığında obstrüktif koroner arter stenozlarını tespit etmede kanıtlanmış tanısal performansa sahip, pratik ve invaziv olmayan bir test sunar^{32,148}. *Obstrüktif koroner stenozlar tipik olarak %50 veya %70 çap küçültme görsel eşikleri kullanılarak tanımlanmıştır.*
- Bu eşiklerin üzerindeki tüm anatomik stenozların, özellikle *orta şiddete (%50-%69) stenoza sahip olanların hemodinamik veya işlevsel olarak anlamlı olmadığı*¹⁹⁵ *miyokard iskemisine neden olmadığı veya miyokardiyal iskemiye tetiklemediği kabul edilmektedir.*
- Klinik bağlama bağlı olarak, stenozun hemodinamik sonucunun yönetim seçenekleri açısından şüpheli olduğu düşünüldüğünde, KBTA'yı invaziv olmayan görüntüleme tekniklerinden veya FFR (*fractional flow reserve*)'li invaziv anjiyografiden elde edilen işlevsel verilerle tamamlamak gerekebilir (bkz. Bölüm 3.3.3.2).

Birkaç önceki çalışma (yayın tarihi 2016 veya öncesinde) KBTA yapılan hastalarda fonksiyonel görüntüleme ile karşılaştırıldığında İKA daha yüksek bir aşağı- akış (*downstream*) oranı bildirirken, ¹⁹⁷ bu daha yakın tarihli ¹⁹⁸ çalışmada (yayın tarihi 2016'dan sonra) gözlemlenmedi. Dahası, invaziv prosedürlerin aşağı- akış kullanımının artması, bu prosedürlerin kılavuz önerilerine uyulmamasıyla ilişkilendirildi çünkü bu prosedürler kılavuzlar kabul edildiğinde önemli ölçüde daha az kullanıldı.

Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi türevli fraksiyonel akım rezervi (FFR-CT [*Coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve*]), koroner ağaç boyunca model tabanlı hesaplamalı FFR değerleri sağlayarak KBTA'yı tamamlayabilir. FFR-CT, invaziv FFR ile iyi bir uyum göstermiştir¹⁹⁹ ve gereksiz İCA prosedürlerinin sayısını azaltarak klinik faydaya sahiptir²⁰⁰. Ancak, KBTA'da şiddetli hastalığı olan hastalarda, FFR-CT'nin hasta yönetimi üzerinde daha az etkisi vardır²⁰¹.

- FFR-CT farmakolojik stres, ek kontrast madde enjeksiyonu veya radyasyon maruziyeti gerektirmez. Ancak FFR-CT her yerde bulunmaz ve görüntü kalitesine bağlıdır. Yine de, en yeni nesil tarayıcılarla gerçek dünya verilerinde reddetme oranının oldukça düşük olduğu bildirilmektedir ²⁰²⁻²⁰⁴.

3.3.1.1. *Bilgisayarlı tomografi perfüzyon görüntüleme*

Farmakolojik stres altında gerçekleştirilen bilgisayarlı tomografi perfüzyon görüntülemesi, SPECT (*single-photon computed tomography*) ve invaziv FFR çeşitli referans standartlarına göre doğrulanmıştır. Seçilmiş kohortlarda yeterli tanı performansı^{205,206}, ve fonksiyonel testlerle (çoğunlukla semptom sınırlı egzersiz EKG'si) karşılaştırıldığında gereksiz aşağı- akış invaziv anjiyografi prosedürlerinin sayısını azaltma potansiyeli göstermiştir¹⁵³.

- BT perfüzyon görüntülemesi aynı ziyaret sırasında KBTA'yı tamamlayabilirken, bu teknik farmakolojik bir stresör, kontrast madde ve daha fazla hasta ışınlama uygulanmasını gerektirir. Görüntüleme teknikleri ve analiz yöntemleri henüz yaygın olarak standartlaştırılmamıştır (örn. statik ve dinamik görüntüleme teknikleri, görsel ve kantitatif değerlendirme)²⁰⁷⁻²⁰⁹.

3.3.1.2. *Prognoz, plak özellikleri ve sonuçları düzeltme fırsatı*

The SCOT-HEART çalışması, rutin testlere (egzersiz EKG'si) ek olarak BTA uygulanan hastalarda kardiyovasküler ölüm veya ölümcül olmayan MI'nin birleşik son noktasında küçük ama anlamlı bir düşüş gösterdi (5 yıllık takipte %3,9'dan %2,3'e)³⁴.

- Bu çalışmanın post-hoc analizinde, BTA özellikleri (düşük zayıflamalı plak (*low attenuation plaque*), pozitif remodeling, benekli kalsifikasyonlar ve 'peçete halkası işareti' [*napkin-ring*]) ölüm veya ölümcül olmayan MI riskini artırdı, ancak bu plak özellikleri CAKS²¹⁰'dan bağımsız değildi. KBTA ile olumsuz plak özelliklerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, teknik sınırlamalar (mekansal çözünürlük) ve hasta özellikleri (kalsifikasyonlar) nedeniyle zor olabilir. Randomize çalışmaların bir ağ (*network*) meta-analizi, KBTA ile tanı testinin, stabil KAH'dan şüphelenilen hastalarda fonksiyonel görüntüleme ile benzer klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür¹⁹⁷. Başka bir çiftli meta-analizde, KBTA fonksiyonel testlerle karşılaştırıldığında daha düşük bir MI oranı gösterdi, ancak mutlak yüzde risk farkı küçüktü (%0,4)²¹¹. CCTA ve fonksiyonel testleri karşılaştıran mevcut randomize çalışmalarda (hepsi bir tanı stratejisini test ediyor),^{33.210.212} test raporlaması ve hasta yönetimi değişkenliği, SCOT-HEART'ın KBTA kolunda gözlemlenen düzeltilmiş sonuçları kısmen açıklamaya yardımcı olabilir.
- Bu çalışmada, obstrüktif olmayan ateroskleroz da dahil olmak üzere KBTA bulguları, tıbbi tedavinin başlatılması veya yoğunlaştırılmasının tetiklenmesi ihtiyacını vurguladı. Prognostik bilgileri sistematik olarak toplamak ve risk yönetimi stratejilerinin ince ayarını yapmak için CCTA raporlamasında anahtar plak özelliklerini kapsayacak şekilde artan standardizasyon (doğal sınırlamaları kabul ederek) garanti edilecektir²¹³.

3.3.1.3. Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi için tanınan ön koşullar

- Genellikle iyi görüntü kalitesi elde etmek için *yavaş ve düzenli kalp atım hızı ve nefes tutma* talimatlarına uyulması gerekir. Bu, gerektiğinde premedikasyon (tipik olarak oral veya i.v. beta-blokerler) almaya uygunluğu içerir. Böbrek fonksiyonu ve kontrast maddelere karşı alerji, sevk öncesinde değerlendirilmelidir.
- Zamansal ve mekansal çözünürlük teknik sınırlamalar olarak kalır ve koroner stenoz şiddetinin değerlendirilmesinde hassasiyeti engelleyebilir.
- Bu durum, fonksiyonel testlerin KBTA'dan daha uygun olabileceği *ağır kalsifiye koroner arterleri olan yaşlı hastalarda* en sorunlu olanıdır. *Çağdaş BT teknolojisi* (64 kesitli teknoloji veya üzeri) *ve iyi eğitilmiş bir görüntüleme ekibi* bu sınırlamaları hafifletmeye yardımcı olabilir ve KBTA için ön koşul olarak kabul edilmelidir.

Öneri Tablosu 8 — Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan anatomik görüntüleme testlerine ilişkin öneriler — mümkünse ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 8)

[Öneriler (Sınıf^a-Düzye^b)]

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük veya orta düzeyde (>%5-%50) ön- test olasılığı olan bireylerde, obstrüktif koroner arter hastalığını teşhis etmek ve MACE riskini tahmin etmek için KBTA önerilir^{33,34,145,212,214-221} (I- A).
- KBTA, obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük veya orta (>%5-50) ön- test olasılığı olan bireylerde, başka bir invaziv olmayan testin tanısal olmaması durumunda tanıyı netleştirmek için önerilir²²² (I- B).
- KBTA, şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dak/1,73 m²), dekompanse kalp yetmezliği, yaygın koroner kalsifikasyon, hızlı düzensiz kalp hızı, şiddetli obezite, nefes tutma komutlarına uyum sağlayamama veya iyi görüntüleme kalitesi elde etmeyi zorlaştıran diğer durumlarda önerilmez (III- C).

Kısaltmalar: KAH- koroner arter hastalığı; KKS kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; eGFR- tahmini glomerüler filtrasyon hızı; MACE- majör advers (olumsuz) kardiyovasküler olaylar. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

3.3.2. Fonksiyonel görüntüleme

3.3.2.1. Stres ekokardiyografisi

Stres ekokardiyografisi, stres sırasında bölgesel sistolik duvar kalınlaşması anormalliklerini (RWTA [*regional systolic wall-thickening abnormalities*]) değerlendirilerek miyokardiyal iskemiye tespit etmek için kullanılır. Miyokardiyal kan tedarikinin

ötesinde miyokardiyal oksijen talebini artırarak miyokardiyal iskemiye indüklemeye dayanır.

- İskemi, sistolik miyokardiyal duvar kalınlaşmasının %50'sinden fazlasına katkıda bulunan subendokardiyumda başladığından, stres testi daralmış koroner arterlerin perfüzyon bölgesinde duvar kalınlaşması anormalliklerini hızlandıracaktır.
- Miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırmak için kullanılan stres yöntemleri egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya dobutaminin intravenöz uygulanması veya vazodilatörlerin (Adenozin, Dipiridamol, Regadenoson) Atropinle birlikte uygulanmasıdır (kalp hızını yeterli şekilde artırmak için - oksijen ihtiyacının önemli bir belirleyicisidir).
Talep stresini kullanan stres ekokardiyografisi, diğer çağdaş fonksiyonel görüntüleme test yöntemleriyle elde edilenlere benzer tanısal doğruluk ve risk tabakalandırma yetenekleri sağlamıştır^{148,223}.
- Stres ekokardiyografisinin avantajları; yaygın olarak bulunması, düşük maliyetli olması, yatak başında yapılabilmesi ve yorumlanabilmesi, hızlı olması, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve güvenlik endişesi olmadan tekrarlanabilmesidir²²⁴⁻²²⁷. Stres ekokardiyografisi operatöre bağlı bir işlem olduğundan tekrarlanabilirliğini tehlikeye atabilir, ancak bu teknik her kardiyoloji bölümü veya ofisinin erişebileceği bir tekniktir. Özellikle obez ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde, bozulmuş görüntü kalitesi önemli bir sorundur.
- Miyokardiyal oksijen ihtiyacı artışı yetersizse veya indüklenen perfüzyon anormallikleri yeterince büyük değilse (miyokardiyumun <%10'u), örneğin hafif aterosklerotik koroner arter hastalığı veya tek damar obstrüktif koroner arter hastalığı²²⁸ gibi, RWTa meydana gelmeyebilir.
- Stres ekokardiyografisi iskemi markeri olarak RWTa'ya dayandığından, ANOCA/INOCA'da olduğu gibi subendokardiyumu etkilemeyen mikrovasküler hastalığı olan hastalarda iskemiye olduğundan düşük tahmin edebilir³⁶. *Ultrason kontrast maddeleri* stres ekokardiyografi sırasında elde edilen tanısal görüntülerin kalitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Kırmızı kan hücrelerinin büyüklüğü ve reolojisi civarında stabil gaz ve kabuklardan oluşan bu mikro kabarcıklar (*microbubbles*), akciğer mikro dolaşımından geçebilir ve sol kalp odacıklarının yoğun bir şekilde opaklaşmasına neden olabilir. Ultrason kontrast ajanlarının kullanımıyla gelişmiş görüntü kalitesi ve endokardiyal sınır tanımı, stres ekokardiyografisinin doğruluğunu önemli ölçüde artırır^{229,230}. Obezite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde ultrason kontrast maddelere ihtiyaç duyulabilir ve stres sırasında tüm segmentlerin görülemeyeceği başlangıçta belirgin ise tüm vakalarda kullanılmalıdır.
Ultrason kontrast maddelerinin miyokarddan geçirilmesi, bölgesel duvar hareketi ile aynı anda miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesine olanak tanır, stres ekokardiyografisinin duyarlılığını (tek damar ve mikrovasküler hastalıklarının daha iyi tespiti) ve RWTa'nın ötesinde risk sınıflandırmasını iyileştirir²³¹⁻²³⁵.
- Bölgesel ve global SV fonksiyonunu değerlendirmek için stres ekokardiyografisi sırasında ultrason kontrast ajanlarının kullanımı, Avrupa

Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (EACVI [*European Association of Cardiovascular Imaging*]) ve Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE [*American Society of Echocardiography*]) kılavuzları tarafından şiddetle önerilmektedir; her ikisi de sınıf I endikasyonlardır. Benzer şekilde, miyokardiyal perfüzyon değerlendirmesi EACVI tarafından *sınıf I* önerisi ve ASE tarafından *sınıf IIa* önerisi almıştır^{177,236}.

Ultrason kontrast maddeleri genellikle güvenlidir, ancak nadir anafilaktik reaksiyon vakaları bildirilmiştir²³⁷.

Koroner akım hızı rezervi (CFVR [*coronary flow velocity reserve*])'nin dinlenme ve stres sırasında sol ön inen))LAD)'de Doppler akım hızı kayıtlarına dayalı olarak ölçülmesi ve akciğer ultrasonunda B-çizgilerinin görüntülenmesi yoluyla akciğer konjesyonunun değerlendirilmesi rutin stres ekokardiyografi prosedürlerine kolayca eklenebilir. Prospektif gözlemsel çok merkezli bir çalışmada, azalmış bir CFVR'ye genellikle RWTa, anormal SV kontraktıl rezervi ve stres sırasında pulmoner konjesyon eşlik etmiş ve olumsuz bir sonucu tahmin etmede RWTa'ya göre bağımsız değer göstermiştir²³⁸. Bu ek parametrelerin rutin stres ekokardiyografi işlemlerine dahil edilmesi koroner mikrodolaşım disfonksiyonu hakkında bilgi sağlamaktadır.

- Son olarak, ekstrakoroner aterosklerozu değerlendirmek için stres ekokardiyografi ile aynı seansta *karotis ultrasonu* yapılabilir; bu, başlı başına bir KKS tanısını doğrulamak için değer katmasa da, miyokardiyal iskemi ötesinde artımlı prognostik değer sağlar^{239,240}.

Öneri Tablosu 9 — Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan testlere ilişkin öneriler — mümkünse ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa stres ekokardiyografi (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 9)

[Öneriler (Sınıf^a- Düzey^b)]

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için ön- test olasılığı orta veya yüksek (>%15-%85) olan bireylerde, miyokardiyal iskemiye teşhis etmek ve MACE riskini tahmin etmek için stres ekokardiyografi önerilir^{33,241-246} (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, iki veya daha fazla bitişik miyokardiyal segment görüntülenemediğinde, tanı doğruluğunu artırmak için ticari olarak temin edilebilen intravenöz ultrason kontrast maddelerinin (mikro kabarcıklar) kullanılması önerilir^{177,229,236,247,248} (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, tanı doğruluğunu artırmak ve duvar hareketinin ötesinde risk sınıflandırmasını hassaslaştırmak için ticari olarak temin edilebilen intravenöz ultrason kontrast maddeleri (mikro kabarcıklar) kullanılarak miyokardiyal perfüzyon önerilir^{177,230,232,236,249-254} (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, duvar hareketinin ötesinde risk sınıflandırmasını düzeltmek ve mikrovasküler işlevi değerlendirmek için Doppler sol ön inen koroner arter akım rezervi düşünülebilir^{177,238,255} (IIb- B).

Kısaltmalar: KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; MACE- majör olumsuz kardiyovasküler olaylar. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi

3.3.2.2. Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi—tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografi (SPECT)

Miyokardiyal perfüzyon SPECT (*single-photon emission computed tomography*) görüntüleme, bir radyofarmasötiğin miyokardiyal alımına alımına ve retansiyonu/ tutulmasına dayanır. Teknesyum-99m (99mTc) bazlı izleyiciler en sık kullanılan radyofarmasötiklerdir, oysa Talyum 201 (201Tl) daha yüksek radyasyon maruziyetiyle ilişkili olduğundan kaçınılmalıdır. Miyokardiyal perfüzyon SPECT, rölatif göreceli miyokardiyal kan akışını (MBF [*regional myocardial blood flow*]) yansıtan bölgesel miyokardiyal izleyici (tracer- iz bırakan) tutulumu görüntüleri üretir.

- Miyokardiyal hipoperfüzyon, vazodilatasyon veya stres sırasında, istirahatteki alım ve tutulum/ retansiyona kıyasla rölatif olarak azalmış radyonüklid izleyici tutulumu ve retansiyonu ile karakterizedir.
- SPECT (ve stres CMR)'nin özellikle çok damar koroner arter hastalığı başlıca sınırlanmasıdır, çünkü *miyokardın rölatif hipoperfüzyonla görüntülenmesine olanak sağlayan normal perfüze edilmiş bir miyokardiyal referans bölgesine olan doğal ihtiyaçtır.*
- Atenüasyon düzeltmesi için kontrastsız BT'den elde edilen koroner kalsiyum skorlaması, geçici iskemik dilatasyon (TID) ve düşmüş post-stres ejeksiyon fraksiyonu (EF), ciddi obstrüktif koroner arter hastalığının önemli perfüzyon dışı öngörücüleridir. İskemi, fiziksel egzersizle veya farmakolojik stresörlerin (örn. dobutamin) veya vazodilatörlerin (örn. dipiridamol, adenozin veya regadenozon) uygulanmasıyla gösterilebilir. Farmakolojik ajanlar, yeterli egzersiz yapamayan hastalarda veya egzersiz stresine alternatif veya yardımcı olarak kullanılabilir.

Fiziksel egzersiz ve/veya farklı farmakolojik stres faktörlerinin, tekniğin yaygın olarak bulunması ve mutlak kontrendikasyonların olmamasıyla birlikte kullanılma olasılığı, miyokardiyal perfüzyon SPECT'in klinik rutinde yüksek çok yönlülüğüne ve uygulanabilirliğine katkıda bulunur. SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, akışı sınırlayan koroner lezyonların tespiti için iyi bir doğrulukla ilişkilidir^{148,256–258} ve prognostik bilgi sağladığı^{223,259} ve randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ) hasta yönetimini iyileştirdiği gösterilmiştir¹⁷⁸.

Kadmiyum-Çinko-Tellürid bazlı yeni nesil SPECT kameralar (CZT) yarı iletken dedektör teknolojisi, radyasyon dozu maruziyetinde ve edinim süresinde önemli bir azalmanın yanı sıra artan bir tanı doğruluğu²⁶⁰ ve MBF'nin mutlak kantifikasyonunu sağlar. Bu nedenle, çok damarlı KAH için tanı performansı önemli ölçüde iyileşmiştir²⁶¹.

- Ancak iskemi ile ilişkisi olmayan obstrüktif olmayan koroner ateroskleroz, genel olarak fonksiyonel testlerle tespit edilememektedir.
- Mümkünse, obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi olan, ön testte orta veya yüksek olasılıklı (%15-85) veya bilinen KAH olan

hastalarda SPECT kullanılarak miyokardiyal perfüzyon değerlendirilmesi yapılması önerilir.

Önemlisi, atenüasyon düzeltilmesi için kontrast madde kullanılmayan BT taramasının elde edilmesi ek KAK skorlamasına olanak tanır ve akım sınırlayıcı koroner lezyonların yokluğunda bile risk sınıflandırması için önemli bilgiler sağlar.

3.3.2.3. Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi

Miyokardiyal perfüzyon SPECT görüntülemesine benzer şekilde, PET de radyofarmasötiklere dayanır. Ancak SPECT'in aksine, yaygın olarak kullanılan radyonüklidler (yani ^{13}N -amonyak, ^{15}O -su ve ^{82}Rb rubidyum) kısa ömürlüdür ve yarı ömürleri dakikalar düzeyindedir ve her araştırma için bu radyonüklidlerin özel olarak üretilmesini gerektirir.

Zayıflama (*attenuation*) düzeltilmesi zorunlu olduğundan, PET rutin olarak kontrast madde içermeyen BT ile birlikte gerçekleştirilir. Taramalar hem istirahat hem de farmakolojik stresörlerin (örn. dobutamin) veya vazodilatörlerin (örn. dipiridamol, adenozin veya regadenoson) infüzyonu sırasında gerçekleştirilir. Miyokard perfüzyon PET-BT, SPECT'ten elde edilenlere benzer bölgesel MBF'deki rölatif farklılıkları gösteren tutulma görüntüleri üretirken (üstün görüntü kalitesi ve çok daha düşük radyasyon dozu maruziyetiyle), PET-BT görüntülemenin benzersiz gücü, MBF'nin sağlam mutlak kantitatif ölçümlerini sağlama yeteneğidir.

- Miyokardiyal kan akışı (MBF [myocardial blood flow])'yi kardiyak PET ile ölçmek radyasyon veya görüntüleme süresini artırmaz. MBF'yi kardiyak PET ile ölçmek radyasyon veya görüntüleme süresini artırmaz. MBF'nin hiperemi sırasında- miyokardiyal kan akışı [MBF (*Myocardial blood flow*)], dinlenimde- MBF, MBF- rezervi ve rölatif MBF- rezervi dahil olmak üzere birkaç ölçümü rutin olarak elde edilebilir ve rölatif perfüzyon değerlendirmesinin ötesinde ek tanı ve prognoz değeri sağlar^{262,263}.
- MBF'nin kantitatif ölçümleri, örneğin çok damarlı koroner arter hastalığı veya mikrovasküler disfonksiyon gibi yaygın olarak bozulmuş MBF'si olan veya olduğundan şüphelenilen kişileri değerlendirme olanağı sunar^{45,264}.
- Genel olarak, PET-BT miyokard perfüzyon görüntülemesi, kan akışını sınırlayan koroner lezyonların saptanmasında yüksek doğrulukla ilişkilidir^{148,258,265} ve prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir^{223,262,263}.

Birkaç birebir karşılaştırmada, PET-BT miyokardiyal perfüzyon görüntüleme diğer fonksiyonel görüntüleme modellerinden daha iyi performans gösterdi^{257,266-269}. Ancak, tanısal doğruluktaki üstünlüğün klinik etkinliğin ve test sonrası yönetimin düzeltilmesine yol açıp açmadığı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır²⁷⁰. Geniş kapsamlı bir retrospektif çalışmada, PET ile ölçülen düşük MBF rezervi, mortaliteyi bağımsız olarak öngördü ve miyokard iskemisinin ötesinde PKG veya koroner arter baypas greftleme (KABG) ile erken revaskülarizasyondan sağkalım avantajı sağlayan hastaların belirlenmesine yardımcı oldu²⁷¹.

PET-CT'nin kısıtlamaları, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla sınırlı temin edilebilirliğinden kaynaklanmaktadır. Dahası, özellikle kantitatif ölçümlerin anormalliği için eşikler konusunda metodolojik heterojenlik mevcuttur. Son olarak, fiziksel egzersiz yapmak için zordur.

- Mümkünse, PET-BT kullanılarak miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilmesi özellikle obez hastalarda (yüksek foton enerjisi nedeniyle), genç hastalarda (düşük radyasyon dozu maruziyeti nedeniyle) ve yaygın olarak bozulmuş MBF'si olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda, örneğin çok damarlı koroner arter hastalığı veya mikrovasküler disfonksiyonu olanlarda önerilir²⁶⁴.
- Özellikle, atenüasyon düzeltmesi için zorunlu olan kontrastsız BT ek KAK skorlaması imkan verir, akım sınırlayıcı koroner lezyonların yokluğunda bile risk sınıflandırması için gerekli bilgileri sağlar.

3.3.2.4. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Genel kardiyak anatomi, kardiyak volumlar, fonksiyon ve doku karakterizasyonunun son derece doğru ve tekrarlanabilir değerlendirmelerini sağlamanın yanı sıra, KMR ayrıca Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin ilk geçiş miyokardiyal perfüzyonuna dayanan miyokardiyal perfüzyonu değerlendirme olanağı da sunar. Son zamanlarda, kantitatif MBF (*myocardial blood flow*) değerlendirmesi için çeşitli parametreler kullanan CMR yöntemleri tanıtıldı. Ancak, bu parametrelerin tanısal performansı çalışmalar arasında büyük ölçüde farklılık gösterir ve standart protokolleri ve yazılımları eksiktir²⁷². Bu nedenle, perfüzyon defektlerinin görsel değerlendirmesi şu anda klinik uygulamada kullanılmaktadır. Stres KMR ile miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, yüksek mekansal çözünürlüğü iyonlaştırıcı radyasyonun yokluğuyla birleştirir. Bunun, akışı sınırlayan koroner lezyonları tespit etmede yüksek tanısal doğruluk sağladığı^{148,257,258}, prognostik değer^{223,273-275}, ve hasta yönetimini iyileştirdiği gösterilmiştir^{178,276}. Fiziksel egzersizin gerçekleştirilmesi zor olduğundan, farmakolojik vazodilatörler (örn. adenozin veya regadenoson) veya stres faktörleri (örn. dobutamin) yaygın olarak uygulanır. Dobutamin infüzyonuyla birlikte, iskemi tarafından tetiklenen duvar hareket anormallikleri de tespit edilebilir²⁷⁷.

- Dikkat çekici olarak, miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmek için; kullanılan tüm invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi, *"bütünleşik bir yaklaşımın parçası olarak tüm mevcut görüntüleme ve görüntüleme dışı bilgileri dahil etmek zorunludur"*.
- KMR için, SV işlevi ve miyokardiyal perfüzyonla birlikte LGE değerlendirmesi de dahil olmak üzere çok parametrelili bir protokol, şüpheli KKS'de obstrüktif KAH'yi ekarte etme veya ekarte etme yeteneğini artırır²⁷⁸.

Koroner manyetik rezonans anjiyografi, koroner arterlerin invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesine olanak sağlar²⁷⁹. Ancak, KMR anjiyografisi, uzun görüntüleme süreleri, düşük mekansal çözünürlük ve operatör bağımlılığından kaynaklanan sınırlamalar nedeniyle öncelikle bir araştırma aracı olmaya devam etmektedir.

Miyokardiyal perfüzyon için KMR'nin genel sınırlamaları, sınırlı kullanılabilirliğinden, hastaların yaşadığı klostrifobiden, görüntü edinme süresinden²⁸⁰ ve KMR'ye [örn. Koşulsuz (*nonconditional*-) kalp pilleri ve implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD'ler)] veya gadolinyum bazlı kontrast maddelere olası kontrendikasyonlardan (örn. nefrojenik sistemik fibrozun potansiyel riskinden kaynaklanan böbrek yetmezliği) kaynaklanmaktadır. Son olarak, SPECT/BT veya PET-BT'nin aksine, stres KMR şu anda koroner kalsifikasyonların varlığı veya yokluğu hakkında bilgi sağlamamaktadır.

- Mevcutsa ve herhangi bir kontrendikasyon karşılanmıyorsa, stres KMR, obstrüktif koroner arter hastalığı veya bilinen KKS'nin orta veya yüksek (>%15-%85) ön- test olasılığına sahip şüpheli KKS'li hastalarda, özellikle kardiyak fonksiyon ve doku karakterizasyonu hakkında ek bilgi gerekiyorsa bir seçenek olarak önerilir.

Öneri Tablosu 10 — Kronik koroner sendromu şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan fonksiyonel miyokardiyal görüntüleme testlerine yönelik öneriler—dinlenme ve stres Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi/ Pozitron Emisyon Tomografisi—eğer mevcutsa ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa Kardiyak Manyetik Rezonans görüntüleme (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 10)

[Öneriler (Sınıf^a- Düzey^b)]

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için ön test olasılığı orta veya yüksek (>%15-85) olan bireylerde, stres SPECT veya tercihen PET miyokard perfüzyon görüntülemesi aşağıdaki amaçlar için önerilir (I- B):
 - Miyokardiyal iskemi ve/veya nebdeyi teşhis etmek ve ölçmek;
 - MACE riskini tahmin etmek
 - miyokardiyal kan akışını ölçmek (PET)^{33,44,223,257,263,268,270,271,281–288}.
- PET veya SPECT miyokard perfüzyon görüntülemesi için seçilen hastalarda, hem obstrüktif hem de obstrüktif- olmayan koroner arter hastalığının tespitini iyileştirmek için kontrastsız göğüs BT görüntülemesinden (zayıflama düzeltmesi için kullanılır) KKS'nin ölçülmesi önerilir^{289–293}(I- B).
- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için test- öncesi orta veya yüksek (>%15-85) olasılığı olan bireylerde, miyokard iskemisini ve/veya skarı teşhis etmek ve miktarını belirlemek ve MACE riskini tahmin etmek için stres KMR perfüzyon görüntüleme önerilir^{148,273,276,278,294–297}(I- B).

Kısaltmalar: KKS, koroner arter kalsiyum skoru; KAH, koroner arter hastalığı; KKS, kronik koroner sendrom; KMR- kardiyak manyetik rezonans; BT- bilgisayarlı tomografi; MACE- majör advers (olumsuz) kardiyovasküler olaylar; PET- pozitron emisyon tomografisi; SPECT- tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi. **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

3.3.2.5. Mikrovasküler disfonksiyon için invaziv olmayan testler

Obstrüktif olmayan koroner arterler ile angina/ iskemi (ANOCA/INOCA), miyokardiyal perfüzyonun arz-talebindeki geçici ve/veya kalıcı bozukluklardan kaynaklanabilir. ANOCA/INOCA'ya yol açan fonksiyonel bozukluklar (örn. MVA ve

VSA [mikrovasküler angina veya vazospastik angina]) kadınlarda erkeklerden daha yaygındır^{298,299}. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, obstrüktif KAH'si olmayan seçilmiş hastalarda MVA'nın genel yaygınlığının %41 ve VSA'nın %40 olduğunu bildirdi²⁹⁹. Ancak, KKS'den şüphelenilen seçilmemiş hasta popülasyonlarındaki gerçek yaygınlık belirsizliğini koruyor. ANOCA/INOCA'lı hastalarda morbilite/mortalite^{300,301} artmıştır, yaşam kalitesi (YKL) bozulmuştur ve sağlık kaynağı kullanımını etkiler. Bu nedenle erken, doğru ve tercihen invaziv olmayan tanı önemlidir.

- Miyokardiyal iskemiye düşündüren semptomları olan ve KBTA veya İKA'da normal veya obstrüktif olmayan lezyonları olan koroner arterleri olan bireylerde anginanın '*mikrodolaşım*' kökenli olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Koroner dolaşımdaki kan akışını nicelleştirmeye dayanan birkaç ölçüm, MVA vakalarını belirlemek için mikrovaskülatürün işlevini tanımlamak için kullanılır.
- İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri arasında, *Transtoraksik Doppler ekokardiyografi* koroner kan akışını ölçmek için invaziv olmayan bir araç olarak kullanılmıştır ancak LAD arterinin değerlendirilmesiyle sınırlıdır ve yüksek operatörler arası ve operatör içi değişkenlikten etkilenir^{302,303}. Ayrıca, bu yöntem epikardiyal koroner arter hastalığının neden olduğu koroner akım bozukluğu ile koroner mikro dolaşım bozukluğu arasında ayırım yapamaz.

Daha direkt ve doğru bir mikrovasküler fonksiyon değerlendirmesi miyokardiyal kan akışı (MKA) ölçümüne dayanır.

- Bu genellikle *PET-CT miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi* ile elde edilir²⁹⁹. PET, MBF'nin (dakikadagram miyokard başına mililitre olarak ifade edilir) ve miyokard akış rezervinin (MFR) kantifikasyonuna olanak sağlar. İkincisi, Adenozin veya Regadenoson gibi vazodilatörler tarafından sağlanan maksimum koroner vazodilatasyonla elde edilebilecek MBF'deki artışın büyüklüğünü yansıtır. Mikrovaskülatür öncelikle vasküler direnci belirlediğinden, MFR mikrovaskülatürün bir uyarana yanıt verme yeteneğini ölçer ve bu nedenle mikrovasküler fonksiyonunu temsil eder. 2,0'dan (obstrüktif olmayan KAH için 2,5) düşük bir MFR genellikle PET için anormal olarak kabul edilir³⁰⁴. Ancak, farklı MBF tahminleri arasındaki korelasyonun orta düzeyde olması görüntüleme modelalleri arasında kesin referansların mevcut olmadığı dikkate alınmalıdır²⁶⁴.

Son zamanlarda, *kantitatif KMR*, MBF kantifikasyonu yoluyla mikrovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesi için ortaya çıkan bir teknik olarak önerilmiştir ancak kullanımı şu anda deneyimli merkezlerle sınırlıdır²⁷⁵. Kantitatif miyokardiyal perfüzyon, yıkım-reperfüzyon görüntüleme ve miyokardiyumdaki farklı ilgi alanlarından zaman-yoğunluk eğrilerinin analizi yoluyla miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MCE) ile de elde edilebilir^{231,233-235}.

- Dikkat çekici olarak, MCE kapiller kan akışını değerlendirir ve kapiller damarlar mikrovasküler sistemin %90'ını oluşturur. MKA'yi dinlenimde ve hiperemi sırasında ölçmek, stabil anginalı hastalarda koroner stenozların şiddetiyle ilişkili olan MKA rezervinin hesaplanmasına olanak tanır. Bir meta-

analizde, MKA rezervinin akış sınırlayıcı KAH'yi tahmin etmede yüksek doğruluğu bulundu²³¹.

- Ancak obstrüktif koroner arter hastalığının yokluğunda, MCE ile MKA rezervinin azalması mikrodolaşım anormalliklerini gösterir.
- LAD arterinin transtorasik Doppler değerlendirmesi, stres hiperemisi sırasında koroner akım rezervini (CFR [*coronary flow reserv*]) değerlendirmek için de kullanılır ve prognostik değeri vardır^{238,255,305,306}. Buna karşın, vazospastik angina (VSA) tanısı ideal olarak kateterizasyon laboratuvarında selektif intrakoroner asetilkolin (Ach) infüzyonu yoluyla yapılan provokasyon testlerinin sonuçlarına dayanır (*bkz. Bölüm 5.2.5.2*). Farklı teknikler ve modellerle ölçülen MKA rezerv değerleri arasında yalnızca mütevazı bir korelasyon olduğunu belirtmek önemlidir^{269,305,30}.

3.3.3. İnvaziv testler

İnvaziv koroner anjiyografi zamanla önemli ilerlemeler kaydetti. Artık sadece koroner ateroskleroz ve epikardiyal koroner arterlerin lümen obstrüksiyonunun varlığı hakkında anatomik bilgi sağlayan bir anjiyografik teknik değil. Ayrıca, koroner ^{KB49,308-311}'nin doğrudan ölçülmesi veya iki veya daha fazla anjiyografik projeksiyona dayalı olarak stenoz boyunca koroner basınç düşüşünün hesaplanması yoluyla bu obstrüksiyonların koroner kan akışı üzerindeki işlevsel sonuçlarını [FFR ve anlık dalga serbest oranı ($\text{iFR}\{\text{instantaneous wave-free ratio}\}$)] belirleyebilir³¹². Ayrıca, yeni teknolojiler CFR ve mikrovasküler direncin ölçülmesine olanak tanır ve koroner vazospazmın varlığını test etmek için protokoller tanıtılmıştır^{36,39}.

3.3.3.1. İnvaziv koroner anjiyografi

- Koroner basınç değerlendirmesinin mevcut olduğu invaziv koroner anjiyografi (İKA) ^{49,308-311,313}, obstrüktif koroner arter hastalığının klinik olasılığı çok yüksek ($> \%85$) olan hastalarda, özellikle antianjinal tedaviye dirençli şiddetli semptomları olanlarda, düşük egzersiz seviyesinde karakteristik angina veya dispnesi olanlarda^{1,47}, veya yaygın obstrüktif KAH'yi düşündüren sol ventrikül disfonksiyonu^{47,182,314,315} olanlarda endikedir.
- Ayrıca invaziv olmayan değerlendirme yüksek olay riski gösteriyorsa da İnvaziv koroner anjiyografi/koroner basınç değerlendirmesi endikedir —örneğin, KBTA $\geq \%50$ sol ana arter stenozu veya tek veya iki damarlı KAH ile $\geq \%70$ proksimal LAD stenozu veya $\geq \%70$ proksimal üç damarlı KAH^{56,182,316,317,316} —veya herhangi bir stres testi orta ila şiddetli indüklenebilir iskemi gösterdiğinde³¹⁶. Koroner stenozların anjiyografik ve hemodinamik şiddetleri arasındaki sık uyumsuzluk göz önüne alındığında, koroner basınç değerlendirmesinin klinik karar alma sürecinde İKA araştırmasını tamamlamak üzere kolayca ulaşılabilir olması gerekir³²¹⁻³²⁶.
- ANOCA/ INOCA'dan şüphelenilen ve İKA/ koroner basınç değerlendirmesinin önemli epikardiyal KAH göstermediği hastalarda, mikrosirkülasyon direnci

indeksi (IMR), CFR ve gerekirse tam bir 'invaziv koroner fonksiyonel test' (ICFT) kapsamında ACh (veya Ergonovin)³⁶ kullanılarak invaziv vazoreaktivite testi dahil olmak üzere ek invaziv incelemeler yapılabilir. IKA uygulanması olası komplikasyonlardan muaf değildir.

- Femoral tanısal kateterizasyonun %0,5-%2,0 oranında major komplikasyonla, özellikle de kan transfüzyonu gerektiren kanamayla ilişkilendirildiği göz önüne alındığında³²⁷, *mümkün olduğunda radyal erişim standart erişimdir*. Radyal erişim, hızlı hareket etmeyi sağlarken daha düşük ölüm oranı ve daha düşük büyük kanama ile ilişkilendirilmiştir³²⁷.

Öneri Tablosu 11 — Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin tanısal yönetiminde invaziv koroner anjiyografiye ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 11)

[Öneriler (Sınıf^a- Düzey^b)]

- IKA endike olduğunda, tercih edilen erişim yeri olarak radyal arter erişimi önerilir³²⁷⁻³³⁰ (I- A).
- IKA endike olduğunda, intrakoroner basınç değerlendirmesinin mevcut olması ve revaskülarizasyondan önce orta (*intermediyer*) düzeyde sol ana kök- olmayan stenozunun^c işlevsel şiddetini değerlendirmek için kullanılması önerilir.^{49,195,308,313,321,322,325,331-333} (I- A).
- Obstrüktif koroner arter hastalığını teşhis etmek için invaziv koroner anjiyografi, hastalığın klinik olasılığı çok yüksek (>%85), kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye dirençli şiddetli semptomlar, düşük egzersiz seviyesinde angina ve/veya yüksek olay riski olan bireylerde önerilmektedir (I- C).
- Düşük egzersiz seviyesinde ortaya çıkan ve obstrüktif koroner arter hastalığını kuvvetle düşündüren yeni semptomları olan bireylerde, kardiyolog tarafından klinik değerlendirmeden sonra ilk tanı testi olarak revaskülarizasyona yönelik IKA önerilir (I- C).
- IKA endike olduğunda, revaskülarizasyondan önce orta (*intermediyer*) sol ana kök^c stenozlarının fonksiyonel şiddetini değerlendirmek için FFR/iFR ölçümü düşünülmelidir^{331,334,335} (IIa- A).
- IKA endike olduğunda, revaskülarizasyondan önce sol ana kökün^c orta (*intermediyer*) düzeydeki stenozlarının ciddiyetini değerlendirmek için IVUS düşünülmelidir^{336,337} (IIa- B).

Kısaltmalar: KAH- koroner arter hastalığı; FFR- fraksiyonel akım rezervi; ICA- invaziv koroner anjiyografi; iFR- anlık dalga serbest oranı; IVUS- intravasküler ultrason.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi. **c-** Genellikle sol ana gövde stenozları için %40–90 ve sol ana kök stenozları için görsel tahmine göre %40–70. *Şüpheli ANOCA/INOCA'lı bireylerin tanısal yönetiminde ICA için Bölüm 5.3'e bakın. (Belirli gruplar).*

3.3.3.2. Koroner revaskülarizasyonu yönlendirmek için epikardiyal stenoz şiddetinin fonksiyonel değerlendirmesi

İnvaziv olmayan stres testleri kesin sonuç vermediğinde veya uygulanmadığında, İKA sırasında iskemiden sorumlu arterin belirlenmesi zor olabilir, özellikle çok damar koroner arter hastalığı (KAH) veya "intermediyer şiddette" koroner stenozlarda (tipik olarak sol ana kök- dışındaki stenozlar için %40-90 veya sol ana kök stenozları için görsel tahmine göre %40-70 civarındadır).

- Bu gibi durumlarda, FFR'yi hesaplamak için maksimal hiperemi sırasında veya iFR'yi ölçmek için istirahatte tele dayalı (*wire-based*) intrakoroner basıncın kaydedilmesi, risk değerlendirmesini ve klinik karar vermeyi düzeltmek ve klinik olayları azaltmak için önerilir³¹⁸⁻³²⁰.

Bu durum, FAME^{1,308} FAME^{2,49}, DEFINE-FLAIR (*Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation*)³¹⁰, iFR-SWEDEHEART (*Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome*)³¹¹, R3F (*French FFR Registry*)³¹¹, R3F³¹³ ve RIPCORD (*Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain trial*)³⁰⁹ gibi geniş klinik sonuç çalışmalarıyla doğrulanmıştır.

- FFR'nin $\leq 0,80$ veya iFR'nin $\leq 0,89$ olmasıyla tanımlanan hemodinamik uygunluk, görsel değerlendirmeye göre çap stenozuyla zayıf korelasyon göstermektedir.

PRIME-FFR [POST-IT (*Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease*) ve R3F Entegre Çok Merkezli Kayıtlarından İçgörüler—Rutin Uygulamada FFR (Fractional Flow Reserve)'nin Uygulanması]³²² ve FAME (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation*) çalışmasında¹⁹⁵, %40-%49 stenozların %31'i hemodinamik olarak anlamlıyken, %50-%70 stenozların yalnızca %35'i hemodinamik olarak uygundu ve %71-%90 stenozların %20'si uygun değildi.

- Yalnızca tahmini çap stenozu $> \%90$ 'nın hemodinamik uygunluğu yüksek doğrulukla (doğru sınıflandırmanın %96'sı) tahmin edildi.
- Koroner stenoz şiddetinin anjiyografik ve fonksiyonel değerlendirmeleri arasındaki uyumsuzluk yaşa, koroner mikrovasküler disfonksiyon [KMD (*Coronary microvascular dysfunction*)] varlığına ve lezyona özgü faktörlere göre değişir^{338,339}. Sol ana veya proksimal LAD'deki lezyonların, daha küçük arterlerdeki lezyonlara göre daha büyük bir miyokardiyal kütleye kan sağladıkları için anlamlı bir FFR ile sonuçlanma olasılığı daha yüksektir.
- Sonuç olarak, fonksiyonel olarak anlamlı olmayan stenoz için optimal anjiyografik kesme/ sınır (*cut off*) değeri sol ana arter için %43 ve küçük damarlar için %55'tir³³⁹.
- Bu, daha büyük arterler için fonksiyonel değerlendirme eşiğinin %40 çaplı stenoz olarak ayarlanması gerektiği anlamına gelir.

Büyük yönetim çalışmaları, FFR'nin İKA'ya entegrasyonunun R3F, POST-IT, RIPCORD ve DEFINE-REAL çalışmalarında vakaların %30-50'sinde tedavinin yeniden sınıflandırmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir^{309,313,340,341}.

Daha sonra, FFR veya iFR ile iyi korelasyon gösteren, ancak klinik sonuç verileri bulunmayan birçok başka hiperemik olmayan basınç parametresi [*distal koroner basınç/ aort basınç oranı* (Pd/Pa), *diyastolik basınç oranı* (dPR), *bağıl akım rezervi* (RFR)] tanıtıldı. Bu çalışmalara dahil edilen hastaların hem ayrı hem de birleştirilmiş analizlerinin, 'FFR/iFR tabanlı yeniden sınıflandırmanın' revaskülarizasyon için önerilen hasta sayısı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını ortaya koyması ilginçtir³⁴².

Randomize DEFINE-FLAIR ve DEFINE SWEDEHEART çalışmalarının bir parçası olarak iFR ve FFR ile yönetilen hastaların 5 yıllık sonuçlarının meta-analizleri, iFR ile yönetilenlerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranında %2'lik mutlak bir artış olduğunu bildirmiştir^{343,344}.

Bu, planlanmamış revaskülarizasyon veya ölümcül olmayan MI oranındaki artışla ilişkilendirilmemiştir^{343,344}.

- Başlangıçta bu ölüm oranı fazlasının, FFR ile karşılaştırıldığında iFR ile daha yüksek oranda 'uygunsuz' revaskülarizasyon ertelemeyle ilişkili olabileceği varsayılmış olsa da (%50'ye karşı %45)³⁴³, iFR tabanlı erteleme 5 yıla kadar FFR tabanlı erteleme kadar güvenli olması güven vericidir³⁴⁵. Ancak, çok damarlı koroner arter hastalığı olan hastalarda, uygun tedaviyi seçmek için tüm epikardiyal damarların sistematik FFR ölçümü önerilmiştir; son çalışmalar (RIPCORDER ve FUTURE) yalnızca anjiyografi ile karşılaştırıldığında klinik sonuçlarda herhangi bir iyileşme göstermemiştir^{346,347}.
- Bu nedenle, çok damar koroner arter hastalığı olan hastalarda intrakoronar basınç ölçümü sadece intermediyer lezyonlarda yapılmalıdır.
- FFR veya iFR kullanan son zamanlardaki birkaç çalışma, geri- çekme (*pullback*) sırasında koroner arter boyunca kaydedilen basınç düşüşü modelinin (fokal veya ilerleyici) PKG'den daha fazla fayda sağlayacak hastaları seçmek için önemli olduğunu öne sürmektedir^{2,348-352}. Bu nedenle, seri lezyonları veya yaygın koroner arter hastalığı olan hastalarda longitudinal fonksiyonel damar sorgulaması faydalı olabilir. QFR (*quantitative flow ratio*) veya vFFR (*vessel fractional flow reserve*) gibi yeni 3D anjiyografik olarak türetilen kablosuz koroner basınç parametreleri, klinik araştırmanın farklı aşamalarında^{325,353,354} (NCT03729739) ve ICA sırasında koroner basınç ölçümünün kullanımını önemli ölçüde artırmaya yardımcı olabilecek önemli özelliklere sahiptir. Bu teknolojiler gerçekten de herhangi bir basınç teli kullanımına gerek kalmadan hem distal koroner basınç ölçümleri hem de koroner damar boyunca bir koroner basınç haritası sağlamanın benzersiz avantajına sahiptir. Bazı son FFR çalışmalarında gösterilen faydaların eksikliği, klinik değerlerini göstermek için bu tür yeni koroner basınç endekslerini yalnızca FFR'ye karşı doğrulamanın yeterli olmadığını ve ayrıca anjiyografiye karşı doğrudan karşılaştırmalı bir çalışmadan fayda göstermenin önemli olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, FAVOR III Çin çalışmasının³⁵⁵ sonuçları önemlidir, anjiyografi kılavuzlu gruba kıyasla QFR kılavuzlu grupta daha az MI ve iskemi ile giden revaskülarizasyonlar ile yönlendirilen düzelmiş bir klinik sonuç göstermektedir.

Basınç ve akışın birleşik ölçümleri (Doppler veya termodilüsyon ile ölçülür) müdahale sayısını daha da azaltabilir.

- Lezyonları ve uyumlu normal FFR ve CFR'si olan hastaların prognozu mükemmeldir.
- Lezyonları ve FFR ile CFR arasında uyumsuz sonuçları olan hastaların prognozu, PKG ile tedavi edilen lezyonları ve uyumlu anormal FFR ve CFR'si olan hastaların prognozuna benzerdir.
- Anormal FFR'si ancak normal CFR'si olan lezyonlar, tedavi edilmezse 5 yıla kadar takipte iyi bir klinik sonuçla ilişkilidir³⁵⁶⁻³⁵⁸.

Ayrıca, bir lezyon boyunca basınç gradyanının akışa bölünmesiyle ölçülen hiperemik stenoz direnci (HSR [*hyperaemic stenosis resistance*]), hem tanı hem de prognoz amaçları için mükemmel bir endekstir^{359,360}.

Mutlak koroner akışı ölçmek için yakın zamanda tanıtılan sürekli termodilüsyon tekniği, CFR'yi belirlemek için alternatif bir yöntem sunar. Ek olarak, bu yöntem koroner mikrovasküler fonksiyonu değerlendirmek için yeni bir endeks olan mikrovasküler direnç rezervinin (MRR [*microvascular resistance reserve*]) değerlendirilmesine olanak sağlar³⁶¹⁻³⁶⁴. Koroner akış kapasitesi (CFC [*Coronary flow capacity*]) hiperemik akışı ve CFR'yi birleştirir ve hem tanısal amaçlar hem de peruktan koroner girişim (PKG) sonrası sonucun değerlendirilmesi için faydalıdır³⁶⁵⁻³⁶⁸.

- İnvasküler görüntüleme teknikleri [örneğin *intravasküler ultrason* (IVUS) veya *optik koherens tomografi* (OCT)], özellikle sol ana kökte bulunan stenozlarda FFR'yi tahmin etmede iyi tanısal doğruluk göstermiştir^{369,370}. Sol ana arter darlığının şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için makul seçeneklerdir; sol ana arter plak yükünün artması, revaskülarizasyon geçirmeyen hastalarda uzun vadede tüm nedenlere bağlı ve kardiyak mortalite ile ilişkilendirilmiştir³⁷¹.
- *Koroner basınç eşikleri, özellikle FFR için 0,80 ve iFR için 0,89, klinik karar almada, özellikle FFR/iFR iskemik eşiği aştığında* revaskülarizasyonun ertelenmesi durumunda, kritik öneme sahip olsa da^{310,372}, diğer parametrelerle birlikte dikkate alınmalıdır. Bunlar arasında hastanın semptomlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon ihtiyacını belirlemek için invaziv olmayan stres testinin sonuçları yer alır.

Öneri Tablosu 12 — Revaskülarizasyona rehberlik etmek için invaziv koroner anjiyografi sırasında epikardiyal arter stenozu şiddetinin fonksiyonel değerlendirmesine yönelik öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 12)

[Öneriler (Dmıf^a-Düzey^b)]

IKA sırasında, revaskülarizasyon kararına rehberlik etmek için, intermediyer^c çaplı stenozların fonksiyonel şiddetinin seçici olarak değerlendirilmesi önerilir; bunun için aşağıdaki teknikler kullanılır:

- FFR/iFR (sırasıyla anlamlı $\leq 0,8$ veya $\leq 0,89$)^{49.308.310.311.313.321-323.332.373} (I- A);

- QFR (anlamalı $\leq 0,8$)^{325,355,374,375} (I- B).

Ek olarak

- CFR/HSR/CFC tamamlayıcı bir soruşturma olarak düşünülmelidir^{359,360,366-368,376} (IIa- B);
- Pd/Pa, dPR, RFR veya anjiyografi kaynaklı damar FFR'nin istirahat halinde invaziv ölçümü alternatif parametreler olarak düşünülebilir^{353,377} (IIb- C).

Tüm koroner damarların sistematik ve rutin tel bazlı (*wire-based*) koroner basınç değerlendirmesi önerilmemektedir^{346,347} (III- A).

Kısaltmalar: CFC- koroner akış kapasitesi; CFR- koroner akış rezervi; dPR- diyastolik basınç oranı; FFR- fraksiyonel akış rezervi; HSR- hiperemik stenoz direnci; ICA- invaziv koroner anjiyografi; iFR- anlık dalgasız oran; Pd/Pa- distal koroner basınç/aort basınç oranı; QFR- kantitatif akış oranı; RFR- bağıl akış rezervi.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Görsel tahmine göre genellikle sol ana gövde dışı için yaklaşık %40-%90 veya sol ana gövde için %40-%70.

3.3.3.3. Mikrovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesi

İnvaziv koroner fonksiyonel testler yoluyla mikrovasküler disfonksiyonun ayrıntılı tartışması *Bölüm 5.2.5.2'de* verilmiştir.

Nitrogliserinden sonra, endotelden bağımsız vazodilatasyonu [CFR, IMR ve hiperemik miyokardiyal hız direnci (HMR)] değerlendirmek için Adenozin uygulanır. Koroner akış rezervi, bolus termodilüsyonu (başlangıç geçiş süresi hiperemik geçiş süresine bölünerek) veya sürekli termodilüsyon (hiperemik ve dinlenimde mutlak koroner akış oranı olarak) veya Doppler akış hızı (hiperemik akış hızı bazal akış hızına bölünerek) kullanılarak hesaplanabilir^{307,378,379}.

- IMR, maksimal hiperemideki distal koroner basıncın hiperemik ortalama geçiş süresiyle çarpımı olarak hesaplanır. Artan IMR (≥ 25 U) mikrovasküler disfonksiyonu gösterir^{380,381}.

Sürekli termodilüsyondan türetilen ölçümlerin bolus termodilüsyonundan türetilen benzer ölçümlerden daha yüksek tekrarlanabilirlik gösterdiğini belirtmek önemlidir³⁸². Anjiyografiden türetilen koroner mikro dolaşım direnci indeksi (anjiyo-IMR [*index of coronary microcirculatory resistance*]), intrakoroner teller kullanılmadan mikro dolaşım değerlendirmesine olanak tanır³⁸³.

3.3.3.4. Koroner vazospazm testi

Vazoreaktivite testi, koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD)'nin ve epikardiyal ve mikrovasküler vazomotor tons bozukluklarının endotel bağımlı mekanizmalarını araştırır^{36,73,384}.

Koroner vazoreaktivite testi için en yerleşik yaklaşım, ACh'nin intrakoroner infüzyonudur, ancak Ergonovin gibi diğer maddeler de önerilmiştir^{384,385}.

Metodoloji, Bölüm 5.2.5.2.2'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

3.3.4. Tanı algoritması ve uygun testlerin seçimi

RF-CL modeline dayalı obstrüktif epikardiyal KAH'nin ön test olasılığının tahmin edilmesinden sonra (*Figür 4* ve *Figür 5*)¹³⁹ daha ileri tanı testleri klinik senaryoya, genel duruma, yaşam kalitesine (QoL), eşlik eden hastalıkların varlığına, farklı tanı teknikleri için yerel bulunabilirliğe ve uzmanlığa ve daha da önemlisi hasta beklentilerine ve tercihlerine bağlıdır (*Figür 6; Tablo 6*).

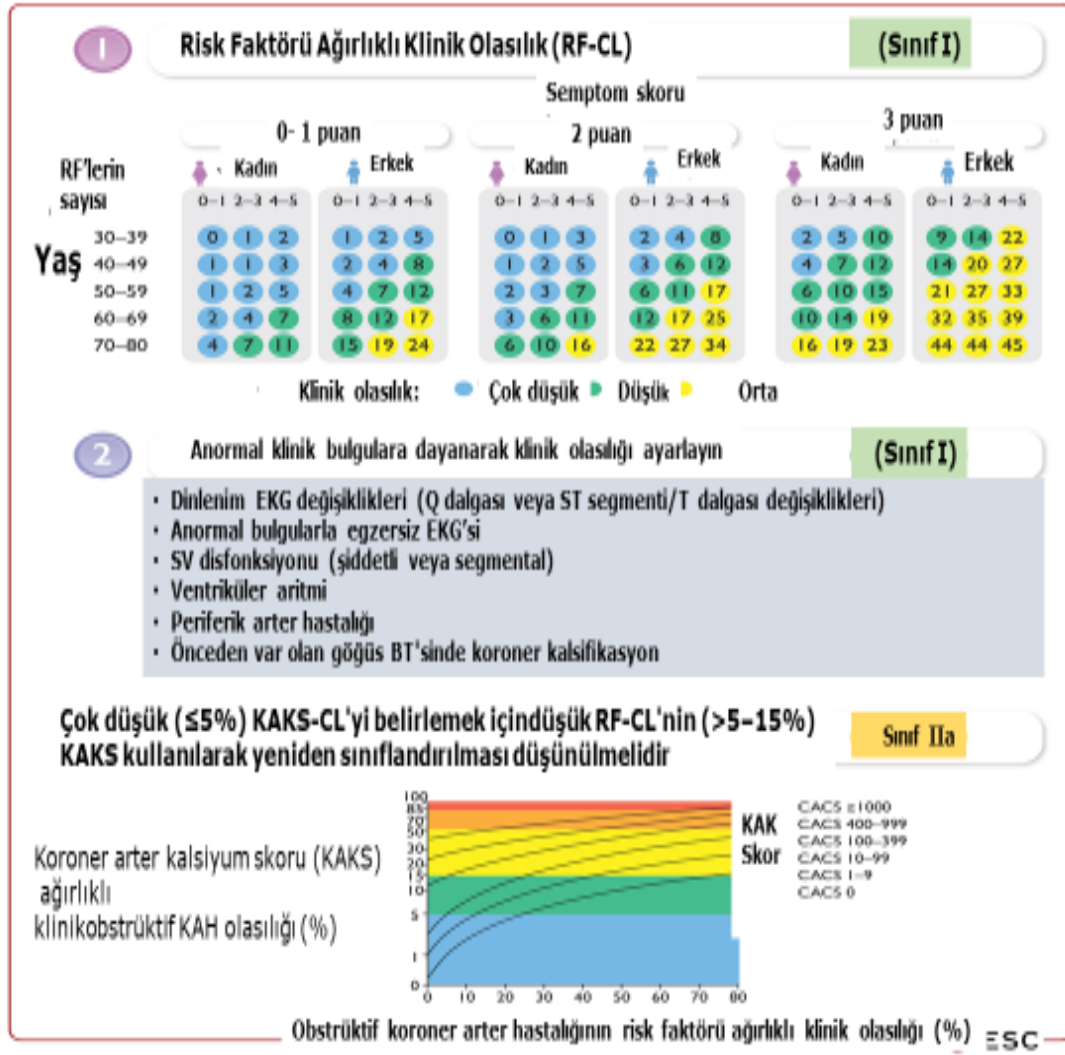
- Şiddetli komorbiditeleri veya şiddetli kırılabilirliği veya çok düşük yaşam kalitesi olan ve bunların hepsinin de sınırlı yaşam beklentisine katkıda bulunduğu hastalarda, revaskülarizasyonun faydasız olduğuna karar verilenlerde, KKS tanısı klinik olarak konulabilir ve yalnızca tıbbi tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleriyle yönetilebilir.
- Bu hastalarda KKS tanısı belirsiz ise, tedaviden önce miyokardiyal iskemi için invaziv olmayan fonksiyonel görüntüleme kullanılarak tanı koymak mantıklıdır. Klinik KKS senaryosuna, EKG ve ekokardiyografi bulguları dahil olmak üzere, klinik olasılığın bireysel olarak ayarlanması her zaman dikkate alınmalıdır. Daha fazla tanı testi, obstrüktif KAH olasılığı çok düşük ($\leq 5\%$) olan hastalarda ertelenebilir.

KAKS-CL modeline dayanarak, obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) olasılığı düşük ($> 5\% - 15\%$) olan hastalarda, KAKS'nin obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığını yeniden tahmin etmek için kullanılabileceği düşünülebilir^{139,165,141,154}. Daha ileri tanı testleri, obstrüktif KAH olasılığı düşükten çok düşük ($< 5\%$)'e kadar KAKS'ye göre yeniden sınıflandırılan hastalarda ertelenebilir (*Figür 5*)¹⁴³. Tersine, KAKS yüksekse ve RF-CL modelinin obstrüktif KAH olasılığını olduğundan az tahmin ettiğini gösteren klinik bulgular varsa, ayarlanmış klinik olasılık ve koroner kalsiyum yüküne göre daha ileri tanı testleri seçilmelidir.

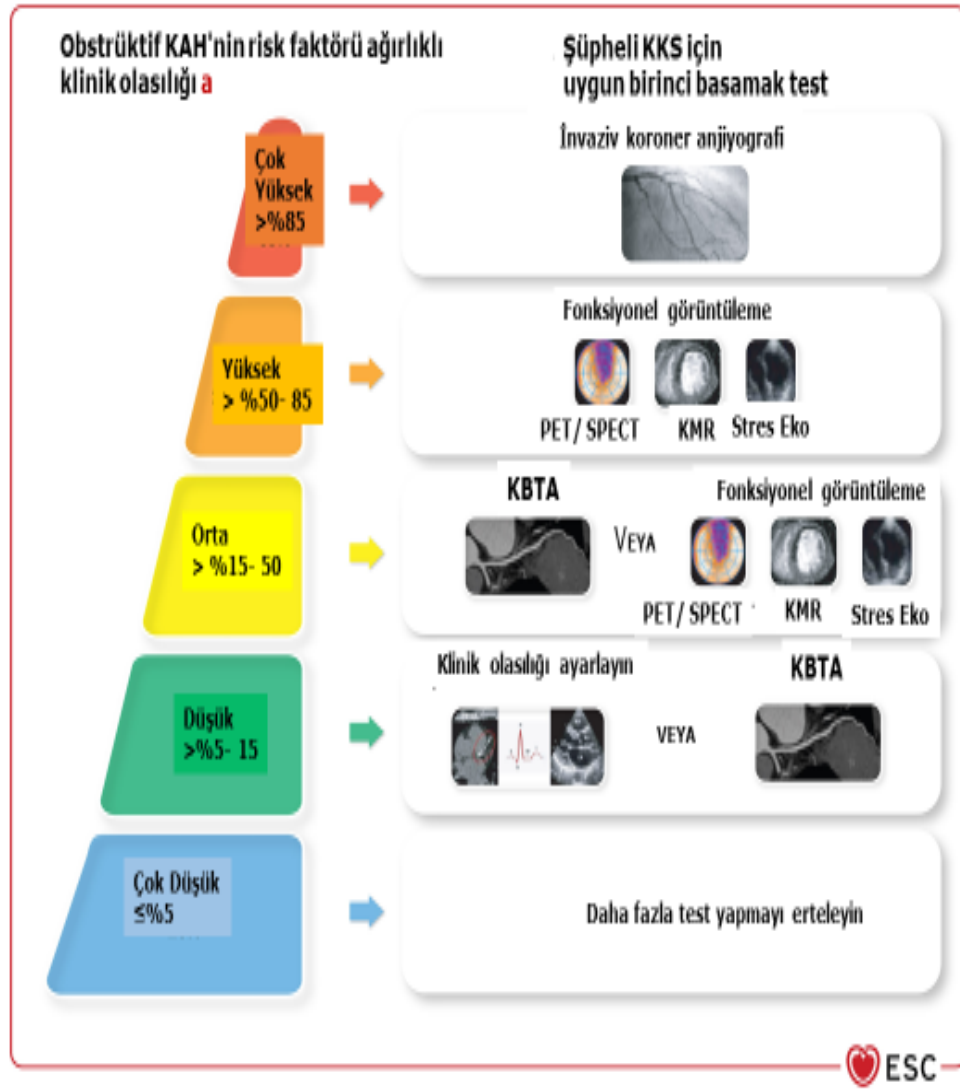
- *Obstrüktif KAH olasılığı çok düşük ve düşük ($\leq 15\%$) olan hastaların*, KKS'den şüphelenilen "de novo" (yeni) semptomları olan bireylerin yaklaşık %85'ini oluşturduğunu belirtmek önemlidir^{27,30,139}. Çoğu, uzun vadeli takip sırasında çok düşük olay insidansı ile stenoz veya obstrüktif olmayan KAH olmadığı için daha fazla teste gerek kalmadan konservatif olarak tedavi edilebilir^{27,139,143}.
- *Orta veya yüksek ($> 15\% - 85\%$) obstrüktif KAH olasılığı olan kişiler*, tanıyı koymak ve gelecekteki kardiyak olaylar için riski değerlendirmek amacıyla invaziv olmayan anatomik veya fonksiyonel görüntüleme için sevk edilmelidir.
- Düşük veya orta ($15\% - 50\%$) olasılıklı grupta KBTA'nın birinci basamak test olarak kullanılmasına yönelik artan bir destek var^{27,31,32,139,386}. Bu hasta grubunda koroner arter hastalığının düşük yaygınlığı ve yüksek negatif öngörü

değeri göz önüne alındığında, KBTA obstrüktif koroner arter hastalığını dışlamak için en etkili tanı yöntemidir. Ayrıca, koroner arter hastalığını dışlamadaki gücünün yanı sıra, KBTA, önleyici tedbirlerin yoğunlaştırılmasını tetikleyebilecek obstrüktif olmayan koroner arter hastalığının doğrudan görüntülenmesini sağlar. KBTA'nın birinci basamak test olarak kullanımı, fonksiyonel testlerle sağlık sonuçlarında eşdeğerlik gösteren büyük, randomize çalışmalarla desteklenmektedir³³, hatta egzersiz EKG'si kullanılarak yapılan olağan bakımla karşılaştırıldığında üstünlüğü bile vardır³⁴.

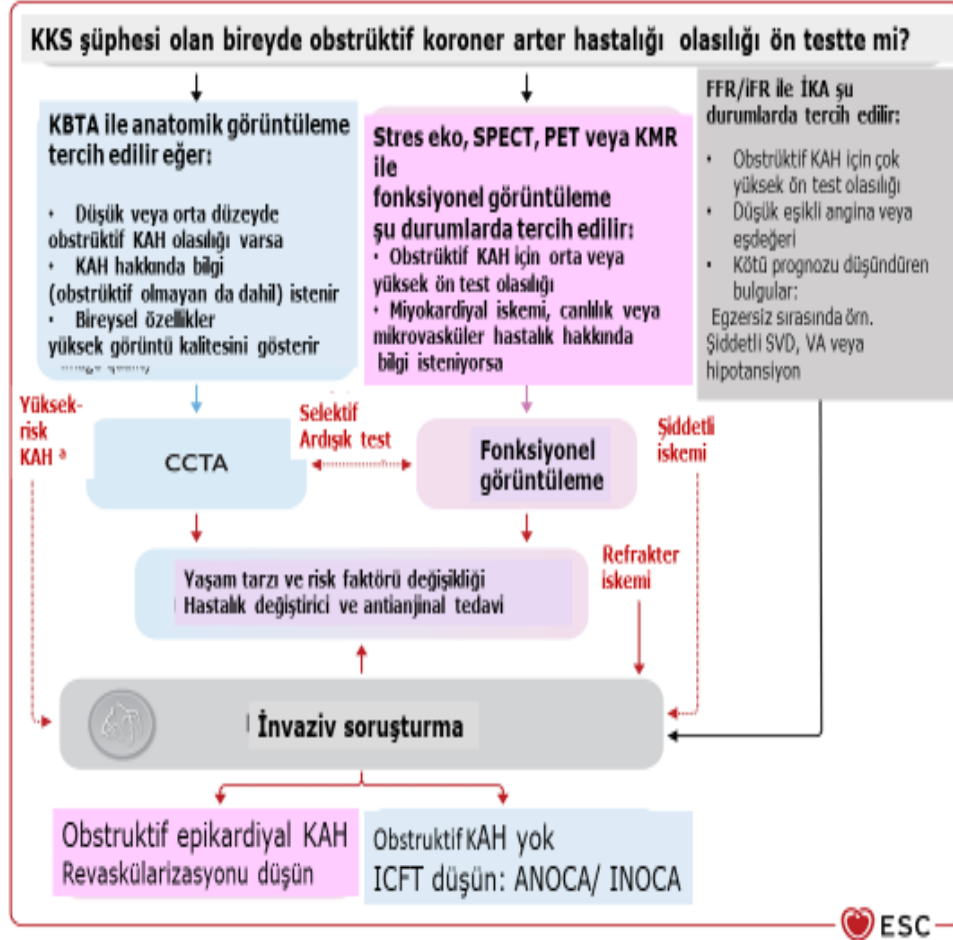
- *Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) için çok yüksek ($\geq 85\%$) klinik olasılığı olan, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen semptomları olan veya düşük egzersiz seviyesinde angina olan ve yüksek olay riski gösteren ilk klinik değerlendirmeye (ekokardiyogram ve seçilmiş hastalarda egzersiz EKG'si dahil) sahip hastalarda, daha fazla tanı testi yapılmadan doğrudan İKA'ya geçmek makul bir seçenektir. Bu gibi durumlarda, çapı $< 90\%$ 'na azalan stenozların revaskülarizasyonunun endikasyonu koroner basınç değerlendirmesine göre yönlendirilmelidir (*Figür 6; Tablo 6*). Miyokard iskemisi, canlılık veya mikrovasküler hastalık hakkında bilgi isteniyorsa, birinci basamak test olarak fonksiyonel görüntüleme seçilmelidir. İskemiye tespit etmeye yönelik testler, KBTA ile karşılaştırıldığında daha iyi kural koyma (hükmetme 'rule-in') gücüne sahiptir ve bu nedenle obstrüktif koroner arter hastalığı için orta derecede yüksek ($> 15-85\%$) bir olasılık varsa seçilmelidir.*
- Dahası, fonksiyonel görüntüleme testleri, belirli gruplarda (daha kapsamlı koroner kalsifikasyonları olan yaşlı hastalar, AF ve düzensiz veya hızlı kalp hızı, böbrek yetmezliği veya iyotlu kontrast alerjisi olan diğer durumlar) CCTA'nın sınırlamalarını aşar ve genç bireylerde ve ANOCA/INOCA'dan şüphelenilenlerde iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı önler (*Figür 7*).



Figür 5 Obstrüktif koroner arter hastalığının tahmini klinik olasılığının ayarlanması ve yeniden sınıflandırılması. Obstrüktif koroner arter hastalığının tahmini klinik olasılığının ayarlanması ve yeniden sınıflandırılması. KAK- koroner arter kalsiyum skoru; CACS-CL,-koroner arter kalsiyum skoru + RF-CL modeli; KAH- koroner arter hastalığı; BT- bilgisayarlı tomografi; EKG- elektrokardiyogram; SV- sol ventrikül; RF-CL- risk faktörü ağırlıklı klinik olasılık.



Figür 6 Kronik koroner sendrom şüphesi olan semptomatik bireylerde uygun birinci basamak testler. KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi; KMR- kardiyak manyetik rezonans; PET, pozitron emisyon tomografisi; SPECT, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi.



Figür 7 Kronik koroner sendrom şüphesi olan semptomatik bireylerin ilk tedavisi. ANOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerle angina; KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; KMR- kardiyak manyetik rezonans; Eko- ekokardiyografi; FFR- fraksiyonel akım rezervi; ICFT, invaziv koroner fonksiyonel test; iFR- anlık dalgasız oran; İKA- invaziv koroner anjiyografi; INOCA,- obstrüktif olmayan koroner arterlerle iskemi; SV- sol ventrikül; PET- pozitron emisyon tomografisi; SPECT- tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi. İnvaziv olmayan test seçerken yerel bulunabilirliği ve uzmanlığı ve bireysel özellikleri göz önünde bulundurun. [Tablo 6](#), KKS'den şüphelenilen kişilerde birinci basamak testin seçilmesi için ipuçları sunmaktadır. Yüksek riskli KAH: KBTA'ya göre istenmeyen olay riski yüksek obstrüktif KAH: sol ana sapta $\geq 50\%$ stenoz; şiddetli darlıklarla üç damar hastalığı ($\geq 70\%$ çap darlığı); şiddetli darlıklarla proksimal LAD'yi içeren tek veya iki damar hastalığı. Fonksiyonel görüntüleme veya invaziv incelemeyi düşünün.

Tablo 6 Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerde birinci basamak test için kullanılan invaziv olmayan testlere genel bakış

	KKS'de ana görüntüleme hedefi (hedefleri)	Gereksinimler	Sınırlamalar
	Anatomik görüntülemeler:		
KBTA	Epikardiyal koroner arterlerde ateroskleroz (obstrüktif ve obstrüktif olmayan)	İyotlu kontrast • Radyasyon • Premedikasyon • Kalp hızı kontrolü için Beta-bloker veya İvabradin. • Yeterli vazodilatasyon için NTG	Ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu ^a İyotlu kontrasta karşı belirlenmiş alerji Beta- blokaja dirençli taşikardi
SPECT/BT PET/BT	Ateroskleroz KAKS Fonksiyonel görüntülemeler:	Radyasyon	İşinlama (özellikler genç kadınlarda)
Stres Eko	SVEF ve volumlar Duvar hareket bozuklukları Miyokardiyal perfüzyon; CV-FR	Egzersiz, dobutamin ve vazodilatörlerle gerçekleştirilir Görüntü kalitesini düzeltmek ve perfüzyonu değerlendirmek için eko kontrastı	KBT eko pencereleri
KMR	SVEF ve volumlar - o MI (nebde) - o İskemi/kan akımı - o Duvar hareket bozuklukları	- o Paramanyetik kontrast - o Vazodilatör stres + paramanyetik kontrast - o İnotropik stres (Dobutamin)	- o KMR uyumlu olmayan metal cihazlar - o Şiddetli klostrofobi - o KMR uyumlu olmayan metal cihazlar - o Şiddetli klostrofobi - o Hemodiyaliz - o KMR uyumlu olmayan metal cihazlar - o Şiddetli klostrofobi - o Stresör kontrendikasyonları - o Hemodiyaliz - o KMR uyumlu olmayan metal cihazlar - o Şiddetli klostrofobi - o Strese karşı kontrendikasyon

V-FR (*Coronary velocity flow reserve*)-Koroner hız akım rezervi; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; KMR, kardiyak manyetik rezonans; BT- bilgisayarlı tomografi; Eko- ekokardiyografi; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MI- miyokard enfarktüsü; PET- pozitron emisyon tomografisi; SPECT, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi.

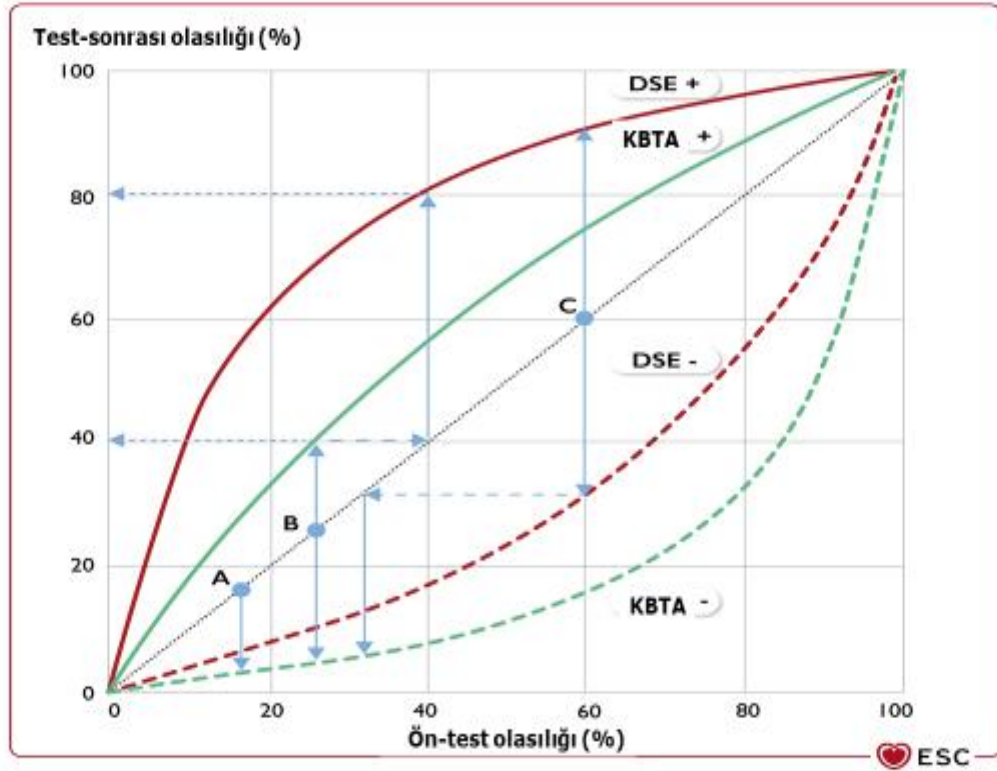
a- eGFR <30 mL/dak/1,73 m² olan hastalar için koruyucu önlemler önerilir.³⁸⁹

Birinci basamak test olarak hangi modelinin kullanılacağına ilişkin tartışmalar, obstrüktif epikardiyal stenozların tespitine yoğun bir şekilde odaklanmış olup, özellikle kadın hastalarda obstrüktif olmayan koroner hastalık ve ANOCA/INOCA'nın nispeten yüksek prevalansını ihmal etmiştir.

- Birinci basamak testin seçilmesinin ardındaki mevcut gerekçe, obstrüktif olsun veya olmasın koroner hastalığın anatomik şiddetini ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmek olmalıdır. Bu bağlamda, *PET-BT* daha sık düşünülmeli ve düşük ışınlama dozuyla miyokardiyal iskemi ve KMD'nin operatörden bağımsız doğru tespiti ile kalsiyum skorlamasını birleştirdiği için kullanılabilirliği artırılmalıdır⁴⁵. Her üç KKS semptom karakteristiğine sahip yaşlı erkekler hariç,

orta olasılık grubundaki bireylerin obstrüktif koroner arter hastalığı geçirme olasılığı yaklaşık %20'dir. Bunlarda, anatomik ve fonksiyonel testlerin her biri, özellikle KBTA'nın stenoz şiddetini kolayca abartmasıyla, sonunda birçok yanlış pozitif sonuçla birlikte orta düzeyde pozitif öngörü değeriyle sonuçlanabilir (*Figür 8*). Ardışık veya kombine anatomik ve fonksiyonel testler ANOCA/INOCA'nın invaziv olmayan tanısı için de yararlıdır⁴¹.

- Ayrıca kombine testler, örneğin KBTA ve PET'in birleştirilmesi, KKS hastalarının prognozunu iyileştirilmesiyle sonuçlanabilir³⁸⁷.



Figür 8 Ardışık anatomik (koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi) ve fonksiyonel (dobutamin stres ekokardiyografi) testlerle fonksiyonel olarak önemli obstrüktif koroner arter hastalığının ekarte edilmesi ve dışlanması^a. KAH- koroner arter hastalığı; KBTA,-koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi; DSE-dobutamin stres ekokardiyografi; EKG-elektrokardiyogram; FFR-fraksiyonel akım rezervi. Eğriler, KBTA ve DSE için pozitif (+) ve negatif (-) test sonucu için obstrüktif KAH olasılığını, obstrüktif KAH olasılığı test öncesi arttıkça gösterir. Test sonrası olasılıklar, yakın tarihli meta-analizlerden alınan olasılık oranları kullanılarak hesaplanmıştır^{148,388}. **a-** İnvaziv FFR ölçümü veya ≥ 70 çap stenozuna dayanmaktadır.

Dört koroner risk faktörü ve efor dispnesi olan 70 yaşında bir kadının test öncesi olasılığı %16'dır (A). Normal bir CCTA, çok düşük negatif test sonrası olasılığı (%2) ile obstrüktif KAH'yi neredeyse tamamen dışlar.

- İki koroner risk faktörü ve üç anjinal semptom özelliği olan 55 yaşında bir erkeğin test öncesi olasılığı %27'dir (B). Anormal bir CCTA, test sonrası olasılığı %40'a çıkarır ve obstrüktif CAD'de hüküm vermek için yetersizdir. CCTA'dan sonra yapılan DSE ile ardışık test, test sonrası olasılığı %82'ye çıkarır. Normal bir CCTA, obstrüktif KAH'yi etkili bir şekilde dışlar.
- Dört koroner risk faktörü ve üç anjinal semptom özelliğinin hepsine sahip 69 yaşında bir erkekte, ayarlanmış test öncesi olasılık %60'tır (C) (ayarlar, dinlenme EKG'sindeki anormalliklere ve egzersiz sırasındaki semptomlara dayanmaktadır). Tek başına pozitif bir DSE, yüksek bir test sonrası olasılığa sahiptir ($\pm$ %90). Negatif bir DSE, %32'lik bir test sonrası olasılıkla ilişkilidir. CCTA ile ardışık test, obstrüktif KAH'yi ekarte etmeyi sağlar (<%5 test sonrası olasılık).

Öneri Tablo 13 — Şüpheli kronik koroner sendromu olan bireylerde ilk tanı testlerinin seçimine yönelik öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablo 13)

[Öneriler (Sınıf^a- Düzey^b)]

İnvaziv olmayan testlerin seçimi

- Başlangıçtaki invaziv olmayan tanı testinin, obstrüktif koroner arter hastalığının test-öncesi olasılığına, invaziv olmayan testlerin^c performansını etkileyen diğer hasta özelliklerine ve yerel uzmanlık ve bulunabilirliğe göre seçilmesi önerilir^{29,148}(I- C).
- Klinik değerlendirmeye göre obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) ön- test olasılığının >%5 olduğu semptomatik hastalarda, ilk tanı testi olarak miyokardiyal iskemi için KBTA veya invaziv olmayan fonksiyonel görüntüleme önerilir. ^{33,148,178,187,189,211,212,219,222,390} (I- B).
- Düşük veya orta (>%5-%50) ön- test olasılığına sahip bireylerde obstrüktif koroner arter hastalığını dışlamak için, KBTA tercih edilen tanı yöntemi olarak önerilmektedir^{29,148} (I- B).
- Miyokard iskemisi için fonksiyonel görüntüleme tanısal değilse, obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük veya orta (>%5-50) ön- test olasılığı olan bireylerde KBTA önerilir³⁹¹(I- B).
- KBTA'nın belirsiz fonksiyonel öneme sahip KAH göstermesi veya tanısal olmaması durumunda miyokardiyal iskemi için fonksiyonel görüntüleme önerilir³⁹²⁻³⁹⁴ (I- B).
- KBTA'da proksimal veya orta koroner segmentte bilinen bir intermediyer koroner arter stenozu^d olan hastalarda, BT tabanlı FFR düşünülebilir³⁹⁵⁻⁴⁰¹(IIb- B).

Daha sonraki invaziv testler

- İnvaziv olmayan testlerde tanısı kesin olmayan bireylerde obstrüktif koroner arter hastalığı veya ANOCA/INOCA tanısını doğrulamak veya dışlamak için invaziv fonksiyonel değerlendirmelerin de mevcut olduğu invaziv koroner anjiyografi önerilmektedir^{36,49,308,384} (I- B).

ANOCA,- non-obstrüktif koroner arterlerde angina; KAH,-koroner arter hastalığı; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi; BT- bilgisayarlı tomografi; FFR- fraksiyonel akım rezervi; INOCA- non-obstrüktif koroner arterlerde iskemi.

- a-* Öneri sınıfı; *b-* Kanıt düzeyi; *c-* Egzersiz yapma yeteneğini, iyi görüntü kalitesi olasılığını, beklenen radyasyon maruziyetini ve riskleri veya kontrendikasyonları belirleyen özellikler; *d-* Görsel tahmine göre tipik olarak %40-90 civarında.
-

Birinci basamak testlerle tanı doğrulandıktan sonra tüm hastalara yaşam tarzı ve risk faktörü değişikliği önerileri verilmeli ve hastalığı modifiye edici ve antianjinal tedavi uygulanmalıdır.

ISCHEMIA ((*Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease*) çalışması⁴⁷ erken revaskülarizasyon stratejisinin "ne sol ana arter hastalığı veya ne de düşük SVEF'si olmayan" ve invaziv- olmayan testlerde orta-şiddetli iskemisi olan hastalarda; kısa vadeli sağkalım faydası sağlamadığını gösterdi ve bu tür hastaların çoğunun başlangıçta optimize edilmiş KYTT ile konservatif olarak tedavi edilmesi gerektiğini öne sürdü.

- KBTA'da sol ana dalda $\geq$ %50 darlık, proksimal LAD arterini de içeren üç veya iki damar hastalığı ve $\geq$ %70 darlık saptanması veya fonksiyonel görüntülemeye geniş bir perfüzyon alanını kapsayan orta veya şiddetli iskemik görülmesi durumunda hastalar IKA'ya yönlendirilebilir.
- Optimize edilmiş KYTT'ye rağmen obstrüktif KAH ve refrakter semptomları olan hastalar için, revaskülarizasyon yoluyla semptomları iyileştirmek için IKA'ya sevk düşünülebilir. İki veya daha fazla antianjinal ilacın kombinasyonu ile tıbbi tedavinin optimizasyonu, hemen hemen tüm hastalarda 6 hafta boyunca güvenli bir şekilde elde edilebilir ve IKA'ya sevk edilmeden önce beklenmelidir^{402,403}. ORBITA (*Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina*) çalışmasında PKG'nin anjinal sıklığı veya fiziksel sınırlamaları azaltma açısından KYTT'ye kıyasla kısa vadeli avantajlar sağlamadığını belirtmekte fayda var⁴⁰².
- CLARIFY kayıt defterinde, anjinal semptomların çoğu KKS hastasında revaskülarizasyon veya antianjinal tedavide değişiklik gerektirmeden zamanla düzeldiği görülmüştür⁴⁰⁴.

IKA'dan önce kombine anatomik ve fonksiyonel görüntüleme; invaziv kardiyoloğun aynı seansta koroner stenoza hemodinamik değerlendirmesini ve ANOCA/INOCA'dan şüphelenilen bireylerde mikrovasküler hastalığı veya vazospazmı tespit etmek için ICFT'yi gerçekleştirmesini sağlayarak planlamasını kolaylaştırır; bu testleri aşamalı prosedürler yerine tek seansta gerçekleştirir.

3.3.5. Olumsuz olay riskini değerlendirmek

Kronik koroner sendromlar kardiyovasküler ölüm, iskemik ve hemorajik olaylar, KY, aritmik olaylar, kalp kapakçığı hastalığının gelişimi ve diğer komorbidlerle komplike olabilir; bunlar, *European Heart Journal online* (*European Heart Journal online, Supplementary data*) adresinde bulunan Ek verilerde daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. Yeni teşhis konmuş obstrüktif koroner arter hastalığı veya miyokardiyal iskemisi olan

tüm hastaların, semptom gidermenin ötesinde revaskülarizasyondan faydalanabilecek, olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk taşıyanları belirlemek için olumsuz risk olayı değerlendirmesine tabi tutulması önerilir.

- Geniş kayıtlara ve tarihsel RKÇ'lere dayanarak, yüksek olay riski kardiyak mortalite oranı yılda %3'ten fazla, intermediyer olay riski yılda %1 ile %3 arasında ve düşük olay riski yılda %1'den az olarak tanımlanmıştır⁴⁰⁵. Olumsuz olay risk sınıflandırması genellikle obstrüktif koroner arter hastalığını teşhis etmek için kullanılan aynı klinik, invaziv olmayan ve invaziv araştırmalara dayanır (bkz. *Tablo 14*).

Klinik hikaye, fizik muayene, 12 derivasyonlu EKG ve laboratuvar testleri önemli prognostik bilgiler sağlayabilir. İleri yaş, diyabet mellitus (DM) veya böbrek yetmezliği gibi risk faktörlerinin değerlendirilmesi, olay riski yüksek olan hastaların belirlenmesine olanak tanır⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸.

- Sol ventrikül fonksiyonu uzun vadeli sağ kalımın en güçlü öngörücüsüdür; *SVEF'si <%50 olan bir hasta zaten her türlü nedene bağlı ve kardiyovasküler ölüm açısından yüksek risk altındadır*^{409,410}.
- Egzersiz EKG'sinin tanısal değeri sınırlı olsa da, düşük iş yükünde ST-segment depresyonunun, efor semptomları (angina veya dispne), düşük egzersiz kapasitesi, kompleks ventriküler ektopi veya diğer aritmiler ve anormal KB yanıtı ile birlikte görülmesi, kardiyak mortalite riskinin yüksek olduğunun markerleridir⁴¹¹⁻⁴¹⁴.

Yüksek plak yükü ve koroner stenozlar iyi bilinen prognostik markerlerdir. KBTA³¹⁷'de %70 stenoz kesme (*cut-off, sınır değeri*) değerini kullanan ISCHEMIA çalışması, Koroner Arter Cerrahisi Çalışması (*the Coronary Artery Surgery Study*)'nın¹⁸² obstrüktif KAH ile ilişkili kronik koronersendromun prognozunu esas olarak >%70 tıkalı koroner arter sayısı veya sol ana stenozun varlığı ile belirlendiği yönündeki çok eski gözlemlerini (ikincisi için koroner anjiyografide >%50 çap stenozu kesme değeri kullanılmıştır)³¹⁷ doğrulamaktadır. Daha yakın zamanda, stenozların şiddeti ve hastalıklı damar sayısının prognozuna ana belirleyicileri olduğu klasik paradigması, SCOT-HEART çalışmasının ve diğer KBTA tabanlı kayıtların post-hoc analizleri tarafından sorgulanmıştır. Bu analizler, plak yükünün ve özellikle *zayıflaması düşük plak* (*low-attenuation plaque*) gibi olumsuz plak özelliklerinin varlığının, stenoz şiddeti de dahil olmak üzere klasik risk faktörlerinin üzerinde ölümcül ve ölümcül olmayan MI'nin en güçlü öngörücüleri olduğunu göstermektedir^{210,415-417}.

- Bu bulgular, seçilmiş hastalarda başlangıç testi olarak KBTA ile anatomik görüntülemenin önemli bir avantajını vurgulamaktadır; bu, obstrüktif koroner arter hastalığının şiddeti ve yaygınlığının yanı sıra koroner plak özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Fonksiyonel stres görüntülemesi ile indüklenebilir miyokardiyal iskeminin prognostik etkisine ilişkin olarak, kanıtlar çelişkili olmaya devam ediyor. Büyük gözlemsel çalışmalardan^{315,418-425} elde edilen kapsamlı veriler, fonksiyonel görüntüleme ile tespit edilen indüklenebilir iskeminin derecesinin sağladığı sağlam bir prognostik değeri tutarlı bir şekilde gösterirken (*örneğin: Stres ekokardiyografisinde $\geq 3/16$ anormal segment, nükleer veya manyetik rezonans perfüzyon görüntülemesinde $\geq \%10$ SV iskemisi veya kantitatif PET görüntülemesinde azalmış hiperemik akım veya akım rezervi*), randomize COURAGE^{426,427} ve ISCHEMIA³¹⁷ çalışmalarının post-hoc analizleri,

yalnızca KAH şiddetinin, ancak iskemi şiddetinin değil, uzun vadeli mortalite ve MI riskini bağımsız olarak öngördüğünü göstermiştir. Bu tutarsızlıklar, kayıtlar ve RKÇ'ler arasındaki seçim ve giriş önyargılarıyla açıklanabilir⁴²⁸. Kayıtlar (*Registries*) genellikle tanı testleri ve/veya revaskülarizasyon için sevk edilen şüpheli KKS'li tüm gelen popülasyonları rapor eder ve gerçek yaşam senaryosunu temsil eder. RKÇ'ler genellikle yalnızca çok seçilmiş bir hasta grubunu içerir ve bulgularının harici uygulanabilirliği her zaman tartışmaya açıktır. COURAGE ve ISCHEMIA seçici olarak yalnızca işlevsel olarak orta veya şiddetli miyokardiyal iskemisi olan hastaları dahil ettiğinden ve KAH'ın anatomik şiddeti hakkında hiçbir bilgi olmadığından, miyokardiyal iskeminin prognostik etkisini göstermek zorlaşır ve anatomik olarak zorunluluk belirgin prognostik faktör haline gelir. Tüm gelen popülasyonu daha iyi temsil eden hastaları içeren PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*) çalışmasında, KBTA'nın esas olarak obstrüktif olmayan KAH'yi tespit ederek sonuçları tahmin etmede fonksiyonel testlerden daha iyi performans gösterdiğini ve miyokardiyal iskemi ötesinde koroner aterosklerozun görüntülenmesinin prognostik önemini vurguladığını gösterdi²⁰⁸. Ancak, Framingham Risk Skorunun fonksiyonel test sonucuna eklenmesi prognostik değerini düzelterek anatomik testle olan farkı anlamsız hale getirdi.

Koroner aterosklerozu görüntülemenin yanı sıra, IKA'nın ek bir faydası da intrakoroner basınç ölçümleri yapabilme yeteneğidir. $\leq 0,8$ FFR ve $\leq 0,89$ iFR, damarla ilişkili kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek riskle ilişkilendirilmiş olsa da, daha düşük FFR/iFR'nin damar bölgesinde daha derin iskemiye yansıttığını ve riskte progressif ve orantılı bir artışla ilişkili olduğunu hatırlamak önemlidir^{318,319}. Benzer bir gözlem FFR-CT ile yapılmıştır⁴⁰¹. Ayrıca, belirli bir FFR değeri için, daha proksimal bir lezyonun daha yaygın iskemi ve klinik bir olay riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴²⁹. Ek olarak, üç ana koroner damar bölgesinin her birinde toplanan koroner basıncı tek bir hasta ile ilişkili endeks olarak toplayan global FFR (global FFR'nin normal değeri = $1 + 1 + 1 = 3$), genel kardiyovasküler riski değerlendirebilir; sınırda FFR'si olan ancak global FFR'si $< 2,72$ olan hastalar, daha yüksek global FFR'li hastalara kıyasla önemli ölçüde artmış bir risk göstermiştir^{430,431}.

İnvaziv koroner basınca dayalı böyle bir global bütünleştirici yaklaşımın temel sınırlamalarından biri, üç koroner arterin her birinde bir basınç teli ilerletmeyi gerektirmesidir; bu sıklıkla yapılmaz³⁴¹ ve RIPCORDER³⁴⁷ ve FUTURE sonuçlarına göre rutin olarak önerilmez³⁴⁶. 3 boyutlu görüntü yeniden yapılandırma ve hesaplamalı (bilgisayarlı) sıvı dinamiği kullanan son yöntemler, KBTA⁴³² veya 'kablosuz' invaziv koroner anjiyografi ile FFR tahminini mümkün kılmaktadır^{433,434}. Bu, görüntüleme yeterince iyi kalitede olduğu takdirde daha az invaziv, daha kolay ve daha doğru bir küresel FFR hesaplamasına olanak sağlar³⁶⁹⁻³⁷¹.

- Özetle, olay riskini değerlendirirken klinisyenler, risk faktörleri, komorbidler, sol ventrikül (SV) disfonksiyonu, miyokardiyal iskemi şiddeti, fonksiyonel olarak önemli anlamı stenotik koroner arter sayısı ve koroner plak yükü ve özelliklerini göz önünde bulundurarak bütünleşik bir yaklaşım seçmelidirler; çünkü bunların hepsi genel prognozu etkileyen muhtemelen birbiriyle ilişkili faktörlerdir.

Öneri Tablosu 14 — Olumsuz olayların yüksek riskinin tanımı için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 14)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

Temel klinik değerlendirmeye (örn. yaş, EKG, anjinal eşik, diyabet, KBH, SVEF) dayalı olarak istenmeyen olayların riskinin ilk katmanlandırılması önerilir⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ (I- B).

Aşağıdaki test sonuçlarından bir veya daha fazlasının kullanılması, olumsuz olaylar açısından yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesi için önerilir⁴⁰⁵ (I- B):

- **Egzersiz EKG**
 - Duke Koşu- Bandı Skoru < -10 ¹⁹¹.
- **Stres SPECT veya PET perfüzyon görüntüleme:**
 - iskemi alanı ≥ 10 SV miyokardı^{287,315,422,423,435}.
- **Stres ekokardiyografi:**
 - Stres kaynaklı hipokinezi veya akinezi olan 16 segmentin ≥ 3 'ü⁴³⁵.
- **Stres KMR:**
 - 16 segmentin ≥ 2 'sinde stres perfüzyon defekti veya ≥ 3 'ünde dobutamin kaynaklı disfonksiyonel segment⁴³⁵.
- **KBTA**
 - %50 veya daha fazla darlığı olan solana hastalık, %70 veya daha fazla darlığı olan üç damar hastalığı veya %70 veya daha fazla darlığı olan iki damar hastalığı (proksimal LAD dahil) veya %70 veya daha fazla darlığı olan ve FFR-CT'si $\leq 0,8$ olan proksimal LAD'nin tek damar hastalığı.

Olumsuz olaylar açısından yüksek risk taşıyan bireylerde (semptomlardan bağımsız olarak), uygun olduğunda invaziv koroner basınç (FFR/iFR) ile tamamlanan IKA, revaskülarizasyon yoluyla risk sınıflandırmasını düzeltme ve semptomları ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirme amacıyla önerilir (I- A)^{318,319}.

Kısaltmalar: CCTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; KBH- kronik böbrek hastalığı; KMR- kardiyak manyetik rezonans; BT- bilgisayarlı tomografi; EKG, elektrokardiyogram; FFR- fraksiyonel akım rezervi; FFR-CT- KBTA- türetilmiş FFR; ICA- invaziv koroner anjiyografi; iFR, anlık dalgasız oran; LAD- sol ön inen; SV- sol ventrikül; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PET- pozitron emisyon tomografisi; SPECT- tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

3.4. ADIM 4: İlk tedavi

İlk tedavi sıklıkla tanı süreci sırasında başlar. KKS'den yüksek şüphesi olan bireylerde, anjinal ağrı semptomlarını tedavi etmek için sıklıkla *dilaltı Nitrogliserin* reçete edilir. Dilaltı nitrogliserinden sonra *göğüsteki rahatsızlığının 1 veya 2 dakika içinde hızlı bir şekilde giderilmesi KKS olasılığını artırır*.

- Hastalara tanı süreci tamamlanmadan önce yorucu fiziksel aktivitelerden kaçınmaları önerilebilir ve akut MI'ye işaret eden uzun süreli anjinal göğüs ağrısı ortaya çıkarsa ne yapmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Kılavuza dayalı yönetim ve tedavi, tanı süreci tamamlandıktan sonra veya sonrasında başlatılır. KKS'yi tedavi etmenin temel hedefleri hem QoL (yaşam kalitesi)'yi hem de yaşam beklentisini düzeltmektir.

Bu, (i) kardiyak mortalite, (ii) ölümcül olmayan iskemik olaylar, (iii) epikardiyal ve/veya mikrovasküler kronik koroner hastalığın ilerlemesi ve (iv) KKS'nin neden olduğu semptomlar ve sınırlamalar riskini azaltmak için çeşitli müdahaleleri içerir. Tedavi seçeneklerine karar verirken, hasta tercihlerini, prosedürlerin veya ilaçların olası komplikasyonlarını ve sağlık hizmetleri maliyetlerini dikkate almak önemlidir. Hastalarla ortak karar alma sürecinde, klinisyenler bazı tedavilerin semptomları hafifletebileceği, bazılarının ise iskemik olayların olasılığını azaltabileceği açıkça açıklanmalıdır.

4. Kılavuz yönlendirmeli tedavi

4.1. Hasta eğitimi, risk faktörü kontrolü için yaşam tarzının optimizasyonu ve egzersiz tedavisi

4.1.1. Hasta eğitimi

KKS hastalarında, risk faktörleri ve semptom yönetimi konusunda eğitim; bilgi, öz bakım ve hasta güçlendirmesinde düzeltmelerle ilişkilidir ve sağlıklı ilgili yaşam kalitesini düzeltebilir ⁴³⁶. Ek olarak, eğitim yaşam tarzı müdahalelerine uzun vadeli uyumu kolaylaştırabilir.

Eğitim programları - tek başına veya multidisipliner bakım yönetimi programlarının temel bir bileşeni olarak - hastaların kendi durumlarının ve yaşam tarzı müdahalelerinin gerekçesinin farkında olmalarını teşvik eder. Ancak, yalnızca eğitim yoluyla KVH risk faktörlerinin farkındalığı, sağlıklı davranışın benimsenmesi için yeterli olmayabilir ^{440,441 439}.

Hasta eğitimindeki unsurlar, bireysel kardiyovasküler riskle ilgili (değiştirilebilir) risk faktörlerini içerir, çünkü risk algısı birçok önemli sağlık davranışı teorisinin ayrılmaz bir parçasıdır ve nihayetinde insan alışkanlıklarının değiştirilmesine yol açar ^{441,442}.

Risk faktörü kontrolünün tekrarlama riski, hastalık ilerlemesi, komplikasyonlar ve genel sağ kalım üzerindeki faydalarına ilişkin bilgiler tartışılmalıdır. Risk tahmini için kullanılan format, zaman ufku (-hastalığın dikkate alınması gereken vadesi-) ve sonuç, hasta algılarını etkiler ve risk iletişim araçları tasarlanırken dikkate alınmalıdır ⁴⁴³⁻⁴⁴⁵. Hasta merkezli bilgi ve problem temelli öğrenme için yaşam boyu eğitim, uzun vadede risk faktörü kontrolünü iyileştirmede evde gönderilen bilgilerden daha üstündür ^{438,444}.

Hasta eğitimi hakkında daha fazla bilgi için Bölüm 6.2.1'e bakın.

4.1.2. Risk faktörü kontrolü için temel yaşam tarzı girişimleri

Bireysel düzeyde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak, risk ve tedaviyle beklenen risk azalması hakkında etkili bilgiyle başlar. Risk algoritmaları, çevrimiçi etkileşimli araçlar aracılığıyla klinik uygulamada kullanıma açıktır.

Avrupa Koruyucu Kardiyoloji Derneği (*European Association of Preventive Cardiology*) tarafından, daha önce KVH'si olan hastalarda risk tahmini için Akıllı risk puanının (*U-prevent.com*) kullanılması önerilmektedir ⁴⁴⁶. İdeal olarak, hastalar bireysel

riskleri ve önleyici tedavilerin potansiyel faydaları konusunda bilgilendirilir ve ardından hastalıklarını yönetmeye aktif olarak dahil edilirler. Tedavi hedefleri hasta merkezli bir yaklaşım kullanılarak iletilir ([Tablo 7](#)).

Tablo 7 Yaşam tarzı danışmanlığı ve müdahaleleri hakkında pratik tavsiyeler

Başlık:

- KKS'si belirlenmiş hastalarda öneri ve tedavi hedefleri

Yaşam tarzı danışmanlığı

Bağışıklama (İmmünizasyon):

- Grip, pnömokok hastalığı ve diğer yaygın enfeksiyonlara (örneğin COVID-19) karşı aşılama.

Uyku kalitesi:

- Uykuyla ilişkili solunum bozukluklarını tedavi edin.

Cinsel aktivite:

- Erkekler ve kadınlar: Düşük ila orta düzeyde aktivite seviyelerinde semptom göstermeyen stabil hastalar için düşük risk.
- Erkekler: PDE-5 inhibitörleri genellikle güvenlidir, şiddetli hipotansiyon riski nedeniyle Nitrat ilaçlarıyla birlikte alınmamalıdır.

Psikososyal yönleri:

- Psikososyal stresten kaçının.
- Depresyon ve anksiyeteyi psikolojik veya farmakolojik müdahalelerle tedavi edin

Çevre/kirlilik (pollution):

- Pasif sigara içiciliğinden kaçının.
- Çevresel gürültüyü azaltın
- Hava kirliliğine maruz kalmaktan kaçının.

Risk faktörü kontrolü için yaşam tarzı müdahaleleri

Sigara ve madde bağımlılığı:

- Sigarayı bırakmaya yardımcı olmak için farmakolojik ve davranışsal stratejileri kullanın.
- Elektronik sigaralardan uzak durun.
- Madde bağımlılığından uzak durun.

Obezite ve aşırı kilolu olmak:

- Sağlıklı bir kiloya ulaşın ve bunu koruyun (VKİ:18,5–25 kg/m²)
- Tavsiye edilen enerji alımı ve artan fiziksel aktivite ve seçilmiş hastalarda farmakolojik/cerrahi müdahaleler yoluyla kiloyu azaltın.

Hiperlipidemi:

- Hedef LDL-K düzeyi <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ve LDL-K'de başlangıç seviyesine göre $\geq$ %50 azalma önerilir.

Diyabet:

- HbA1c < %7,0 (53 mmol/mol).

Arteriyel hipertansiyon:

- Antihipertansif tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla SKB 120–129 mmHg.

Diyet ve alkol tüketimi:

- Alkol tüketimini haftada <100 g ile sınırlayın
- Sebze, meyve ve tam tahıllar açısından zengin diyet (Akdeniz diyeti)
- Doymuş yağları toplam kalori alımının %10'undan az olacak şekilde sınırlayın.

Fiziksel aktivite ve egzersiz:

- 30–60 dk orta şiddette aktivite, > 5 gün/ hafta.
- Hareketsiz zamanınızı azaltın ve gün boyunca en azından hafif aktivitelerde bulunun

Kısaltmalar: VKI- vücut kitle indeksi; KKS, kronik koroner sendrom; COVID-19- koronavirüs hastalığı 2019; HbA1c- glikozlanmış hemogloblin; LDL-K- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; PDE-5- fosfodiesteraz-5; SKB- sistolik kan basıncı

4.1.2.1. Sigara ve madde bağımlılığı

KKS hastalarında sigarayı bırakmak prognozu düzeltir ve sigarayı bırakanlarda erken ölüm riskinin sigara içmeye devam edenlere kıyasla %36 oranında azaldığı bildirilir⁴⁴⁷. Sigarayı bırakmayı teşvik etmek için alınan önlemler arasında kısa tavsiyeler, danışmanlık ve davranışsal müdahaleler ve farmakolojik tedavi yer alır^{448,449}. Hastalar ayrıca pasif içicilikten de kaçınmalıdır.

- Bu eylemi gerçekleştirmeye hazır olan tüm sigara içicilerinde sigarayı bırakmaya yardımcı olmak için ilaç desteği düşünülmelidir.
- Nikotin replasman tedavisi, Bupropion veya Vareniklin etkilidir^{450,451} ve MACE'de artışla bağlantılı değildir⁴⁵².
- Geleneksel sigaralara alternatif olarak *elektronik sigaraların (e-sigaralar)* kullanımı, zararsız olmadıkları için caydırılmalıdır⁴⁵³. Daha yeni cihazlar daha yüksek nikotin içeriği sunar ve e-sigaralar karboniller ve ince ve ultra ince partiküller gibi diğer bileşenleri yayar⁴⁵⁴.
- Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, e-sigaraların akut inhalasyonunun vasküler endotel fonksiyonunda olumsuz değişikliklere yol açtığını göstermektedir^{453,454}.
- E-sigaralar yalnızca resmi bir tütün bırakma programıyla birlikte tütün bırakmaya yardımcı olmak için düşünülmelidir^{453,455,456}.

Kokain, opioidler ve esrar gibi çeşitli maddeler kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir ve kardiyovasküler ilaçlarla ilaç-ilac etkileşimleri potansiyeli bulunur^{457–459}.

Sağlıksız uyuşturucu kullanımına yönelik tek- sorulu tarama, birincil bakımda doğrulandı ve olumsuz kardiyovasküler etkiler konusunda danışmanlığa ihtiyaç duyan kişileri belirleyebilir⁴⁶⁰.

4.1.2.2. Vücut ağırlığı yönetimi

Popülasyona dayalı bir çalışmada, aşırı kilolu veya obez olan kişilerde, normal VKİ'ye (18,5-24,9 kg/m²) sahip olanlara kıyasla, yaşam boyu kardiyovasküler hastalık riski ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha yüksekti⁴⁶¹.

Orta yaşlı erkekler ve kadınlar arasında normal VKİ ile karşılaştırıldığında, yeni KVH için rekabet eden tehlike oranları (HR [*hazard ratio*]) sırasıyla 1,21 [95% güven aralığı (CI), 1,14-1,28] ve 1,32 (95% CI, 1,24-1,40) idi; sırasıyla, aşırı kilolu (VKİ 25,0-29,9 kg/m²) için 1,67 (95% CI, 1,55-1,79) ve obezite (VKİ 30,0-39,9 kg/m²) için 1,85 (95% CI, 1,72-1,99) ve morbid obezite (VKİ ≥40,0 kg/m²) için 3,14 (95% CI, 2,48-3,97) ve 2,53 (95% CI, 2,20-2,91).

- Obezite daha kısa bir genel yaşam süresiyle ilişkilendirilmiştir ve aşırı kilolu olmak daha erken yaşta KVH geliştirmekle ilişkilidir⁴⁶¹. KAH'lı deneklerde, "kasıtlı (bilerek, isteyerek) kilo kaybı" olumsuz klinik sonuçlar açısından önemli ölçüde daha düşük bir riskle ilişkilendirilmiştir⁴⁶² ve risk faktörü kontrolü ve yaşam kalitesi üzerinde faydalı etkileri vardır⁴⁶³.
- *Sağlıklı bir kiloya (VKİ 18,5-25 kg/m²) ulaşmak ve bunu korumak için gereken miktarda enerji alımıyla sınırlı sağlıklı diyetler ve birlikte artan fiziksel aktivite birlikte kilo yönetimi için önerilmektedir*¹⁶.
- Kilo hedeflerine ulaşılamazsa, daha fazla kilo kaybı için Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1 [glucagon-like peptide-1]) reseptör agonistleriyle farmakolojik tedavi düşünülebilir (Bölüm 4.3.4).

Diyabeti olmayan hastalarda, STEP8 çalışması, *Semaglutid* (ortalama ağırlık değişimi %-15,8; %95 CI, %-17,6 ila %-13,9) veya *Liraglutid* (ortalama ağırlık değişimi %-6,4; %95 CI, %-8,2 ila %-4,6) ile plaseboya (-1,9%; %95 CI, %-4,0 ila %0,2) kıyasla 68 hafta sonra ağırlıkta anlamlı azalma gösterdi⁴⁶⁴.

Çift kör, plasebo kontrollü *Semaglutid*'in Aşırı Kilolu veya Obez Kişilerde Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerindeki Etkileri (SELECT [*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity*]) çalışması, kardiyovasküler ölüm, MI veya inme insidansında önemli bir azalma gösterdi (HR 0,80; %95 CI, 0,72-0,90) önceden KVH'si olan ve fazla kilolu veya obez, ancak diyabeti olmayan, haftalık subkutan *Semaglutid* ile tedavi edilen hastalarda⁴⁶⁵.

- SURMOUNT-1 (*Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight- Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*) çalışması, diyabetli olmayan obez yetişkinlerde 72 hafta boyunca plasebo ile karşılaştırıldığında, kombine glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve GLP-1 reseptör agonisti olan *Tirzepatid* ile doz bağımlı bir kilo kaybı faydası (ortalama kilo değişimi % -20,9'a kadar; %95 GA, % -21,8 ila % -19,9) gösterdi⁴⁶⁶, bu doz etkisi SURMOUNT-2 çalışmasında doğrulandı⁴⁶⁷.
- Şiddetli obezitede *Bariatrik cerrahi*, KKS hastalarında daha fazla kilo kaybı için güvenli ve etkili bir müdahale gibi görünmektedir⁴⁶⁸. Kardiyak rehabilitasyon programları, sağlıklı bir kiloya ulaşmak için kilo verme girişimlerini belirli bir bileşen olarak içermelidir. Tele sağlık girişimlerinin ve farmakolojik müdahalelerin artan değeri, sekonder korunmada tam olarak dikkate alınmalıdır⁴⁶⁹.

4.1.2.3. Diyet ve alkol

Beslenme alışkanlıkları, esas olarak lipitler, KB, vücut ağırlığı ve DM gibi risk faktörleri aracılığıyla kardiyovasküler riski etkiler. Klinik uygulamada kardiyovasküler hastalık önlemeye ilişkin 2021 ESC Kılavuzunda açıklandığı gibi,

KVH riskini düşürmek için *Akdeniz veya benzeri bir diyetin* benimsenmesi önerilir¹⁶.

Alkol tüketiliyorsa, büyük bireysel veri meta analizlerinde >100 g/hafta alkol alımının daha yüksek tüm nedenlere bağlı ve diğer KVH ölüm oranlarıyla ilişkili olması nedeniyle, <100 g/hafta veya 15 g/gün ile sınırlandırılmalıdır⁴⁷⁰.

Son zamanlarda yapılan bir genetik analiz, hafif ila orta düzeyde alkol alımı ile düşük kardiyovasküler risk arasındaki nedensel ilişkinin muhtemelen kafa karıştırıcı yaşam tarzı faktörleri aracılığıyla gerçekleştiğini gösterdi; bu nedenle daha önceleri gözlemlenen hafif alkol kullanımının kardiyoprotektif rolü sorgulanıyor⁴⁷¹.

4.1.2.4. Ruh sağlığı

Psikososyal stres, depresyon ve anksiyete daha kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir ve hastaların yaşam tarzlarında olumlu değişiklikler yapmasını veya terapötik bir rejime uymasını zorlaştırır. Bu nedenle, sekonder korunmada psikososyal risk faktörleri için değerlendirme önerilir¹⁶.

Klinik çalışmalar, psikolojik (örn. danışmanlık ve/veya bilişsel davranışçı terapi) ve farmakolojik ghirışimlerin depresyon, anksiyete ve stres üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu ve plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyak mortalite ve olaylarda azalmaya dair bazı kanıtlar olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 6.1.2)⁴⁷².

4.1.2.5. Fiziksel aktivite ve sedanter davranış

Fiziksel aktivite, her yaşta ve her iki cinsiyette birçok olumsuz sağlık sonucunun ve risk faktörünün riskini azaltır.

- Orta ila şiddetli fiziksel aktivite ile her nedene bağlı ölüm oranı, kardiyovasküler ölüm oranı ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) arasında ters bir ilişki vardır⁴⁷³.
- Riskteki azalma, tüm fiziksel aktivite volumları boyunca devam eder ve risk düşüşünün eğimi en az aktif bireyler için en diktir⁴⁷⁴.
- Yetişkinlerin haftada en az 150-300 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite veya 75-150 dakika yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite veya her ikisinin eşdeğer bir kombinasyonunu haftaya yayılmış şekilde yapmaları önerilir⁴⁷³.
- Daha fazla fiziksel aktivite ile ek faydalar elde edilir⁴⁷⁵. Minimumu bile karşılayamayan bireylerde fiziksel aktivite yapılması hala teşvik edilmelidir.
- Sedanter bireylerde aktivite seviyesinde kademeli bir artış önerilir⁴⁷⁶. Fiziksel aktivite günlük veya belirli günlerle sınırlı olmak üzere esnek bir şekilde dahil edilebilir; ancak önerilen fiziksel aktivite seviyelerine ulaşan , haftada 1-2 seansla sınırlı aktivite kalıpları inaktif katılımcılarla karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölüm oranını (HR 0,66; %95 CI, 0,62-0,72), KVH ölüm oranını (HR 0,60; %95 CI, 0,52-0,69) ve kanser ölüm oranını (HR 0,83; %95 CI, 0,73-0,94) azalttığı gösterilmiştir⁴⁷⁷. <10 dakikalık seanslarda biriken fiziksel aktivite bile ölüm oranı dahil olmak üzere olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir⁴⁷⁸.

- Hareketsiz geçirilen yüksek zaman düzeyleri, birkaç büyük kronik hastalık ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir⁴⁷⁹. Fiziksel olarak hareketsiz yetişkinler için, günde 15 dakika kadar az olsa bile, hafif yoğunluklu fiziksel aktivitenin fayda sağlaması muhtemeldir⁴⁷⁹.

4.1.3. Egzersiz terapisi

Egzersiz eğitimi, tek başına veya multidisipliner, egzersize dayalı kardiyak rehabilitasyon bağlamında, ASKVH'li hastalarda hastaneye yatışlarda, olumsuz kardiyovasküler olaylarda, ölüm oranlarında azalmaya ve KVV risk profilinde iyileşmeye yol açar⁴⁸⁰⁻⁴⁸³. Bu nedenle, egzersiz, hastalıktan sekonder korunma durumunda her KKS hastasına sunulması gereken bir terapidir¹⁶.

Egzersiz eğitimi, aerobik ve direnç antrenmanı için FITT (frekans, yoğunluk, zaman, tür [*frequency, intensity, time, type*]) modeline göre bireysel olarak reçete edilmelidir⁴⁸⁴.

- Aerobik antrenman için (yürüme, koşma, bisiklete binme, yüzme vb.), haftada en az 3 gün, tercihen haftada 6-7 gün, orta veya orta ila yüksek yoğunlukta egzersiz sıklığı önerilir.
- Yoğunluk oranı, bir bireyin maksimum (zirve) çabasına göre belirlenir, örneğin kardiyorespiratuvar uygunluk yüzdesi (%VO₂ maks), maksimum (zirve) kalp atış hızı yüzdesi (%HRmax) veya ventilasyon eşikleri (VT1 ve VT2)⁴⁸⁶.

Bugüne kadar, orta yoğunluklu sürekli antrenmana kıyasla yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanı desteklemek için yeterli kanıt yoktur; yine de, toplam enerji harcamasını optimize etmek (yoğunluğu veya toplam egzersiz hacmini artırarak) kardiyovasküler risk ve fiziksel uygunlukta daha olumlu değişikliklerle ilişkilidir.

- Orta yoğunluklu sürekli eğitim, KKS'li hastalar için en uygulanabilir ve maliyet açısından en etkili aerobik eğitim biçimidir.
-
- Yüksek yoğunluklu aralıklı eğitim, belirli müdahale hedefleri (örneğin VO₂ zirvesini artırmak için) için seçilmiş hastalarda reçete edilebilir⁴⁸⁵.
- *Aerobik antrenmana ek olarak direnç egzersizi, toplam kardiyovasküler olaylar ve her nedene bağlı ölüm riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilidir*¹⁶.
- Önerilen reçete, haftada en az 2 gün sıklıkta, her büyük kas grubunu içeren çeşitli 8-10 farklı egzersiz kullanılarak, bireyin bir tekrarlık maksimumunun %6-80'i yoğunluğunda, 8-12 tekrardan oluşan bir ila üç settir^{16,484}.
- Refrakter/ kararsız (*anstable*) angina ve diğer yüksek riskli kardiyovasküler rahatsızlıkları olan hastalarda (örn. yüksek dereceli aritmiler, dekompanse KY, şiddetli aort dilatasyonu, aktif tromboembolik hastalık) egzersiz kontrendikedir.
- Kardiyak olmayan anstable durumlarda (örn. aktif enfeksiyon, kontrolsüz diyabet, son evre kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi) egzersiz kontrendikedir.

Reçete edilen egzersiz rejiminin sürdürülmesi hayati önem taşır.

Bir meta-regresyon analizine göre, hiçbir egzersiz bileşeni ölüm sonuçlarını öngörmezken, toplam ve kardiyovasküler ölüm oranındaki en büyük düşüşler, “en yüksek uyum oranına sahip kardiyak rehabilitasyon sonrası” hastalarda görülmüştür⁴⁸⁷. Ayrıca, egzersiz tedavisinin (Faz III. kardiyak rehabilitasyon) devam ettirilmesi önerilir çünkü bu, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite seviyelerinin artması/korunmasıyla sonuçlanacaktır⁴⁸⁸. Karar vermeyi paylaşmak ve hastanın tercihlerine (kendi seçtiği eğitim) ve yeteneklerine (yaş, komorbidler, boş zaman ve çalışma alışkanlıkları, lojistik kısıtlamalar) dayalı kişiselleştirilmiş bir reçete sunmak, uzun vadeli uyumu artırmak için önerilir⁴⁸⁹. Ek olarak, akıllı telefon uygulamaları⁴⁹⁰ ve giyilebilir aktivite izleyicileri⁴⁹¹ fiziksel aktivite hedeflerine ve egzersiz terapisine uzun vadeli uyuma yardımcı olabilir (bkz. Bölüm 6.2.1.3)⁴⁹². Evde uygulanan, tele-monitörlü veya tele-monitörsüz kardiyak rehabilitasyon, katılımı artırabilir ve merkez tabanlı kardiyak rehabilitasyon kadar etkili olabilir⁴⁹³. Tele sağlık müdahaleleri^{494,495}, müdahale olmamasından daha etkilidir ve geleneksel kardiyak rehabilitasyonu da tamamlayabilir. Ayrıca, akıllı telefonlar aracılığıyla mobil cihaz tabanlı sağlık hizmeti (*mHealth*) sunumu, geleneksel merkez tabanlı kardiyak rehabilitasyon kadar etkili olabilir ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde anlamlı düzeltilmeler gösterebilir⁴⁹⁶. INOCA'lı hastalarda egzersiz eğitimi üzerine yapılan küçük, tek merkezli çalışmalar, bunun uygulanabilir olduğunu ve kardiyovasküler fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir⁴⁹⁷. Optimum rehabilitasyon protokollerini belirlemek ve uzun vadeli faydalarını tanımlamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Öneri Tablosu 15 — Kronik koroner sendromu olan hastalarda kardiyovasküler risk azaltma, yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz müdahalelerine ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 15)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

- Bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanmış, KVH riski ve tedavi faydaları hakkında bilgilendirilmiş bir tartışmanın yapılması önerilir¹⁶(I- C).
- Uygun farmakolojik yönetimin yanı sıra hastaların sağlıklı yaşam tarzlarına ulaşmalarına yardımcı olmak için multidisipliner davranışsal yaklaşımlar önerilmektedir^{484,498-503} (I- A).
- Kardiyovasküler risk profilini iyileştirmek ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için multidisipliner egzersiz tabanlı bir program önerilir⁴⁸⁰⁻⁴⁸² (I-A).
- Haftada en az 150-300 dakikalık orta yoğunlukta veya haftada 75-150 dakikalık yüksek yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite ve hareketsiz (sedanter) geçirilen sürenin azaltılması önerilir^{16,473,478,479} (I- B).
- Hastaların sağlıklı davranışlara uzun vadeli uyumunu artırmak ve hastaneye yatışları veya kardiyak olayları azaltmak için evde kardiyak rehabilitasyon ve mobil sağlık müdahaleleri düşünülmelidir^{480,493,494} (IIa- B).

KVH- Kardiyovasküler hastalık.

a- Tavsiye Sınıfı.

b- Kanıt düzeyi

4.2. Antianginal/anti-iskemik ilaç

4.2.1. Genel strateji

KKS'li hastalarda antianjinal tıbbi tedavi, kabul edilebilir toleransı ve hasta uyumunu sağlarken semptomları kontrol etmeyi amaçlar. Antianjinal tıbbi tedavinin seçimi için birkaç faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

- İlk olarak, bazı antianginal ilaçların semptomları düzeltmek için diğerlerinden daha etkili olduğuna dair direk karşılaştırmalardan elde edilen sağlam bir kanıt yoktur^{504,50}. Tarihsel olarak ilk onaylanan antianginal ilaçlar [yani Beta-blokerler veya Kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler)] ile daha yeni anti-iskemik ilaçlar (İvabradin, Nikorandil, Ranolazin, Trimetazidin) arasında karşılaştırma yapan büyük randomize çalışmalar yapılmamıştır^{504,506}; sonuncular, Beta-blokerler⁵⁰⁷ veya KKB'lerle⁵⁰⁸ karşılaştırıldığında daha aşağı olmama (*noninferiority*) durumunu değerlendiren daha küçük çalışmalarda, veya arka planında olan beta-blokerler ve/veya KKB'lere ^{508,509} eklenen tedaviler olarak daha büyük bir çalışmada test edilmiştir.

Ayrıca, akut MI'dan sonraki 1 yıl içinde uygulanırsa Beta-blokerler hariç, herhangi bir antianginal ilacın uzun vadeli kardiyovasküler sonuçları üzeltebileceğine dair bir kanıt da yoktur⁵¹⁰.

- İkinci olarak, birçok hastanın semptomlarını yeterli şekilde kontrol altına alabilmek için anti-iskemik ilaçların bir kombinasyonuna ihtiyaç vardır⁵¹¹. İki antianginal ilaçla yapılan ön kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre daha mı iyi olduğu veya angina semptomları iyileştirmek için hangi antianginal sınıf kombinasyonlarının diğerlerinden daha iyi olabileceği henüz netlik kazanmamıştır.
- Üçüncüsü, herhangi bir hastada miyokardiyal iskemi ve angina semptomları, altta yatan tek bir veya çeşitli kombine patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanabilir ^{6,512}; bunlara epikardiyal koroner arterlerin obstrüksiyonu, vazospazm ve endotel/mikrovasküler disfonksiyon dahil olabilir. Etki mekanizmalarına bağlı olarak, ağırlıklı olarak obstrüktif, vazospastik veya mikrovasküler kökenli miyokardiyal iskemisi olan hastalar için farklı antianjinal ilaç sınıfları (başlangıç tedavisi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak) tercih edilebilir⁵¹³.

- Antianginal tıbbi tedavinin seçimi için mevcut ampirik paradigma; birinci basamak: (Beta- blokerler, KKB'ler) ve ikinci basamak ilaçları: (uzun etkili Nitratlar, Nikorandil, Ranolazin, İvabradin, Trimetazidin) içeren hiyerarşik, kademeli bir yaklaşımdan oluşmaktadır^{1,514}.

ESC'nin bu çalışma grubu, *KKS'de semptom kontrolü için tıbbi tedavinin her hastanın hemodinamik profiline (BP, kalp hızı), komorbidlerine (özellikle KY varlığı), potansiyel ilaç etkileşimleri olan eş zamanlı verilen ilaçlar ve tercihlere göre uyarlanması gerektiği* kavramını güçlendirir; ayrıca her hastadaki miyokard iskemisinin patofizyolojik temeli ve farklı ilaçların yerel bulunabilirliği de dikkate alınır^{515,516}.

- KKS'li birçok hasta için, ilk ilaç tedavisi bir Beta-bloker ve/veya bir KKB içermelidir.
- Diğer antianjinal ilaçlar (uzun- etkili Nitratlar, İvabradin, Nikorandil, Ranolazin, Trimetazidin), "*Beta-bloker ve/veya KKB'nin bir parçası olarak*" veya uygun şekilde seçilmiş hastalarda başlangıç kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak (Figür 9) üstüne eklenebilir.

Başlangıç stratejisinden bağımsız olarak, başlangıçtaki antianginal tedaviye yanıt yeniden değerlendirilmeli ve yeterli angia kontrolü sağlanamıyor veya başlangıç tedavisi yetersiz tolere ediliyorsa tedavi uyarlanmalıdır.

KKS'nin tıbbi tedavisinde kullanılabilecek antianjinal ajanların bir incelemesi Ek verilerde bulunabilir.

4.2.2. Beta- blokerler

Beta blokerler, anginanın semptomatik rahatlama için veya KKS'li bazı hastalarda prognozu düzeltmek için kullanılabilir.

- *Antianginal amaçlar için kullanılırsa, amaç dinlenimde kalp hızını dakikada 55-60/dk'ya düşürmek olmalıdır*^{517,518}.

Semptomları iyileştirmenin ötesinde, beta- blokerlerin daha önce MI geçirmemiş ve normal SVEF'li koroner arter hastalığı olan hastalardaki klinik faydası, RKÇ'lerden elde edilen kanıtların yokluğunda büyük ölçüde bilinmemektedir.

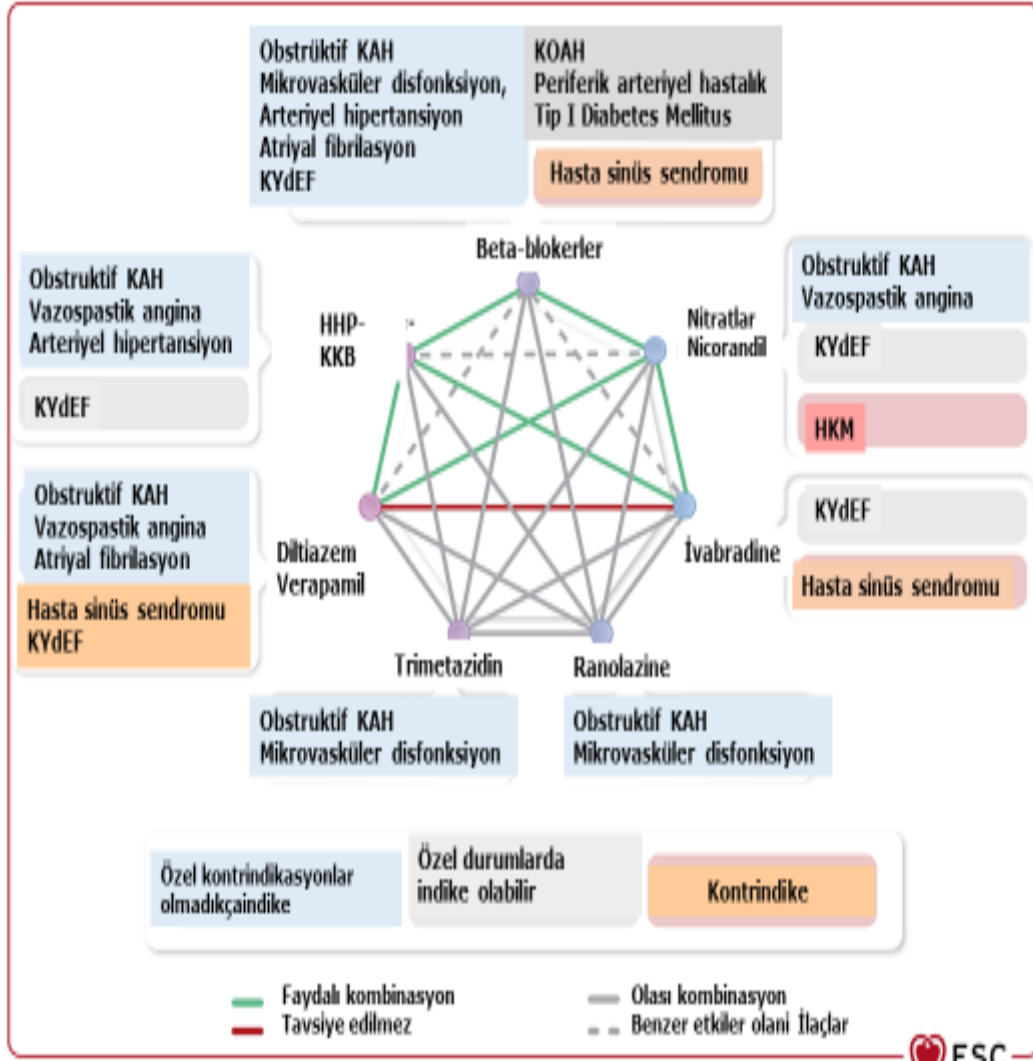
*Bu konuyu ele alan bazı gözlemsel çalışmaların temel bulguları Ek verilerde özetlenmiştir. Beta- blokerlerin, SVEF'si düşmüş AKS sonrası hastalarda klinik faydası sağlam kanıtlarla desteklenmektedir*⁵¹⁹⁻⁵²¹.

Ancak, SVEF'si >%40 olan hastalarda komplikasyonsuz AKS sonrası Beta-blokerlerin reçete edilmesini destekleyen büyük RKÇ'ler yoktur⁵²². Gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler tarafından sağlanan kanıtlar çelişkilidir (bazıları Beta- blokerler ile daha iyi klinik sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu öne sürerken, diğerleri bir ilişki olmadığını göstermektedir)^{521,523-526}.

Post-MI hastalarında Beta- blokerlerin etkinliğini test eden sadece iki açık etiketli çalışma olmuştur (NCT03278509 ve NCT01155635), ancak her iki çalışma da sağlam sonuçlar elde etmek için yetersizdi⁵²⁷. Bu klinik senaryoda Beta- blokerlerin faydasını daha da açıklamak için, beta-blokerler veya kontrol tedavisi almak üzere korunmuş SVEF'li post-AKS hastalarını kaydeden üç Avrupa pragmatik, prospektif, büyük ölçekli RKÇ şu anda devam etmektedir^{522,528-530}.

Beta-bloker tedavinin süresi, uzun vadede, özellikle daha KAH'lı önce MI geçirmemiş ve normal SVEF'li hastalarda bilinmemektedir⁵³¹. Beta-blokerleri değerlendiren RKÇ'lerden elde edilen kanıtlar nadiren birkaç yıllık takibin ötesine geçer, Beta bloker tedavisinin uzun vadedeki süresi, özellikle daha önce MI geçirmiş ve sol ventrikül EF'si korunmuş hastalarda

tartışma konusudur, ancak hastalara genellikle yaşlılığa kadar sürekli tedavi verilir⁵³¹. Bu konuda gözlemsel veriler de çelişkilidir. Bir çalışma, beta-blokerlerin klinik faydasının endeks olayından sonraki ilk yılla sınırlı olabileceğini öne sürmüş ve 1 yılda kesilmesinin 5 yıllık daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olmadığını göstermiştir⁵³². Bunun aksine, AKS atağından 1 yıl sonra takibi başlatan bir İsveç çalışması, beta-bloker kullanımı ile her nedene bağlı ölüm oranı, MI, planlanmamış revaskülarizasyon veya KY nedeniyle hastaneye yatış arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir⁵. Başka bir çalışma, akut MI'dan sonra 1 yıldan fazla süre (1 yılın ötesinde) beta- blokerlerin kesilmesinin, AKS için ölüm veya tekrar hastaneye yatış bileşiklerinin artan riskiyle ilişkili olduğunu, ancak tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili olmadığını göstermiştir⁵³⁴. Sol ventrikül EF'si $\geq 40\%$ olan hastalarda komplikasyonsuz AKS'den 6-12 ay sonra beta- blokerlerin kesilmesinin etkisi iki büyük ölçekli RKÇ'de (NCT03498066, NCT04769362.535) test edilmektedir.



Figür 9 Antianjinal ilaçların olası kombinasyonları. KAH- koroner arter hastalığı; DHP- dihidropiridin; KKB- kalsiyum kanal blokeri; KOAH- kronik obstrüktif akciğer hastalığı; HKM- hipertrofik kardiyomiyopati; KYDEF- düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği. Şema, seçili endikasyonlarda kombine edilebilen faydalı kombinasyonları (yeşil çizgiler), önerilmeyen kombinasyonları (kırmızı çizgiler), olası kombinasyonları (kesiksiz mavi çizgiler) ve benzer etkiye sahip ilaçları (mavi kesikli çizgiler) göstermektedir: KYDEF (ivabradin ve beta bloker), atriyal fibrilasyon (diltiazem/verapamil ve beta bloker), vazospastik anjina (dihidropiridin KKB ve nitratlar). Davies ve ark.555'ten uyarlanmıştır.

Öneri Tablosu 16 — Kronik koroner sendromlu hastalarda antianjinal ilaçlara ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 16)
[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

Genel strateji

- Antianjinal ilaç seçiminin hastanın özelliklerine, eşlik eden hastalıklara, birlikte kullanılan ilaçlara, tedavi toleransına ve anginanın altta yatan patofizyolojisine göre yapılması, ayrıca lokal ilaç bulunabilirliği ve maliyetinin de göz önünde bulundurulması önerilir (I-C).

Antianjinal ilaç seçimi

- Anginanın anında giderilmesi için kısa etkili Nitratlar önerilir^{536,537} (I- B).
- KKS'li hastaların çoğu için kalp hızını ve semptomları kontrol etmek amacıyla Beta-blokerler ve/veya KKB'lerle ilk tedavi önerilir^{c 518,538} (I- B).
- Anjinal semptomlar beta-bloker veya tek başına KKB ile yapılan ilk tedaviyle başarıyla kontrol altına alınamazsa, kontrendike olmadığı sürece beta-bloker ve DHP-KKB kombinasyonu düşünülmelidir^{505,538,539} (IIa- B).
- Uzun etkili Nitratlar veya Ranolazin; beta- blokerler ve/veya KKB'lerle tedavi sırasında semptomların yeterli kontrolü sağlanamayan hastalarda ek tedavi olarak veya uygun şekilde seçilmiş hastalarda başlangıç tedavisinin bir parçası olarak düşünülmelidir^{d 513,540} (IIa- B).
- Uzun etkili Nitratlar reçete edildiğinde, toleransı azaltmak için nitratsız veya düşük-nitratlı bir aralık düşünülmelidir⁵⁴⁰ (IIa- B).
- İvabradin, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (SVEF <%40) ve semptomların yetersiz kontrolü olan hastalarda ek antianginal tedavi olarak veya uygun şekilde seçilmiş hastalarda başlangıç tedavisinin bir parçası olarak düşünülmelidir^{541,542} (IIa- B).
- Nikorandil veya Trimetazidin, beta-blokerler ve/veya KKB'lerle tedavi sırasında semptomların yeterli şekilde kontrol edilemediği hastalarda ek tedavi olarak veya uygun şekilde seçilmiş hastalarda başlangıç tedavisinin bir parçası olarak düşünülebilir⁵⁴³⁻⁵⁵⁰ (IIb- B).
- İvabradin, KKS'li, SVEF >%40 olan ve klinik olarak kalp yetmezliği olmayan hastalarda ek tedavi olarak önerilmemektedir⁵⁰⁹ (III- B).
- İvabradin'in DHP-olmayan KKB veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyonu önerilmemektedir⁵⁵¹ (III- B).
- Nitratlar hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda veya Fosfodiesteraz inhibitörleriyle birlikte uygulanması önerilmemektedir^{552,553} (III- B).

Kısaltmalar: KKB- kalsiyum kanal blokeri; KKS- kronik koroner sendrom; CYP3A4- sitokrom P450 3A4; DHP- dihidropiridin; DM- diabetes mellitus; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzeyi

c- Bu ilaçlar düşük kan basıncı (beta- blokerler ve DHP-KKB), DM (beta- blokerler), atrioventriküler ileti bozuklukları (beta- blokerler ve DHP-olmayan KKB), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (kardiyoselektif olmayan beta blokerler) olan bazı hastalarda dikkatli kullanılmayı gerektirebilir veya kontrendike olabilir.

d- Başlangıç tedavisi için değerlendirme: beta-blokerlere ve/veya KKB'lere karşı intoleransı veya kontrendikasyonu olan hastalarda İvabradin, Nikorandil, uzun etkili Nitratlar, Ranolazin, veya Trimetazidin; mikrovasküler anginası olan hastalarda Ranolazin ve Trimetazidin; koroner arter spazmı olan hastalarda Nikorandil veya nitratlar. *İlaçlar alfabetik sırayla listelenmiştir.*

4.2.3. Kombinasyon tedavisi

Antianjinal ilaçların amacı, kısmen MACE üzerindeki etkileri veya etkisizliklerinden bağımsız olarak, KKS'li hastalarda angina semptomlarının yeterli şekilde giderilmesini sağlamaktır.

Monoterapinin başlanması ve semptomların yetersiz giderilmesi durumunda antianginal ilaçların kombinasyonuna geçilmesi makul bir yaklaşımdır.

Bu bağlamda, beta- blokerle başlamanın ampirik yaklaşımı,

- Kontrendikasyonlar bulunmadığı veya beta- blokerler yerine başka ilaçlar daha uygun olmadığı sürece (örneğin düşük kalp hızı ve/veya KB'si olan hastalar) KKS'li birçok hastada önerilebilir.
- Antianginal ilaçların kombinasyonu gerekiyorsa, en uygun ilaçların seçimi hemodinamik profil, komorbidler ve tolere edilebilirlik göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmeli ve belirlenmelidir.

Bir beta-blokerin dihidropiridin KKB ile kombinasyonu çoğu hasta için uygundur; oysa beta-bloker ve/veya KKB ile tedavi kontrendike olduğunda veya zayıf tolere edildiğinde veya angina semptomları yeterince kontrol edilmediğinde diğer antianjinal ilaçların (uzun etkili Nitratlar, Ranolazin, Nikorandil, Trimetazidin veya SV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda İvabradin) eklenmesi düşünülebilir.

Aşağıdaki noktalar ayrıca akılda tutulmalıdır:

- (i) beta blokerler hasta sinüs sendromu veya atrioventriküler iletim bozukluklarının varlığında endike değildir⁵⁵⁴ ve PAH ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır;
- (ii) KKB'ler ejeksiyon fraksiyonu düşük (KYdEF) kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır⁵²⁶;
- (iii) İvabradin, dihidropiridin- olmayan KKB'lerle (verapamil veya diltiazem) kombine edilmemelidir; ve
- (iv) Ranolazin ve Trimetazidin, kalp hızı ve/veya kan basıncı düşük olan hastalarda antianjinal kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak makul seçeneklerdir.

4.3 Olaydan korunma amaçlı tıbbi tedavi

Koroner iskemik olayların önlenmesi, koroner arter okluzyonu ve buna bağlı AKS riskini azaltmaya dayanır.

Tıbbi olay önleyici tedaviler arasında antitrombotik, lipid düşürücü, anti-RAAS (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi), anti-inflamatuar ve metabolik etkili ajanlar bulunur.

4.3.1. Antitrombotik ilaçlar

Epikardiyal aterosklerotik KAH'li hastaların standart antitrombotik tedavisi, tipik olarak aspirinle birlikte tekli antitrombosit tedavidir. (TATT [*SAPT- single antiplatelet therapy*]).

AKS'li veya PKG sonrası hastalarda, standart tedavi, Aspirin ve oral P2Y12 inhibitörüyle birlikte ikili antitrombosit tedavidir (İATT).

- AKS'den sonra 12 aylık bir süre boyunca (PKG ile veya PKG olmadan)⁶⁵ veya KKS-PKG'dan sonra 6 ay boyunca İATT uygulanır^{1,556}

Bu nedenle, AKS veya KKS-PKG hastalarında, İATT genellikle bir noktada TATT (Tekli antitrombosit tedavi) ile değiştirilir.

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, kanama riskini azaltmak için PKG sonrası İATT ve P2Y12 inhibitör monoterapisi sürelerinin kısaltılması araştırılmıştır.

- Öte yandan, sürekli yüksek iskemik risk ve düşük kanama riski olan KKS hastalarında, genişletilmiş yoğunlaştırılmış antitrombotik tedavi düşünülmelidir. Sonuç olarak, antitrombotik rejimlerin seçimi ve süresi büyük ölçüde her bireyin iskemik ve kanama riskleri arasındaki hassas dengeye bağlıdır.

KKS hastalarında en sık kullanılan antitrombotik ilaçların etki mekanizmaları [Figür 10'da](#) gösterilmektedir.

4.3.1.1. Antitrombosit ilaçlar

Antitrombosit ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgi için lütfen Ek veriler, Tablo S1'e bakın.

4.3.1.1.1. Aspirin monoterapisi. Düşük doz Aspirin (günde bir kez 75–100 mg), daha önce MI geçirmiş veya geçirmemiş KKS'li hastalarda geleneksel tercih edilen ilaçtır^{557,558}.

Sekonder korunma çalışmalarının bireysel hasta veri meta-analizinde (43.000 hasta yılı), aspirin kullanmamaya karşı aspirin, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan iskemik inme veya vasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm riskini önemli ölçüde azalttı [yılda %8,2'den %6,7'ye (P < .0001), sırasıyla %31, %22 ve %9'luk rölatif risk (RR) azalmalarıyla], bu 1 yıl boyunca tedavi edilen her 1000 hasta için 15 daha az ölümcül ve ölümcül olmayan ciddi vasküler olay anlamına geliyor⁵⁵⁸.

Aspirin dağıtımı majör gastrointestinal (GI) ve ekstrakraniyal kanamaları yılda %0,07'den %0,10'a çıkardı ($P < .0001$); hemorajik inmede anlamlı olmayan bir artışa neden oldu ancak toplam inmede yaklaşık beşte bir oranında (yılda %2,54'ten %2,08'e, $P = .002$) ve koroner olaylarda azalmalara (yılda %5,3'ten %4,3'e, $P < .0001$) yol açtı.

- Bu nedenle, *sekonder koruma için iskemik olayların aspirinle azaltılması ciddi kanama olaylarından daha ağır basmaktadır*^{557,558}. Kadınlarda ve erkeklerde aspirinin farklı etkilerine dair bir kanıt yoktur^{558,559}.
- *75-100 mg'lık günlük aspirin dozları uzun vadeli tedaviler için daha yüksek dozlar kadar etkili görünmektedir*⁵⁵⁸⁻⁵⁶¹.

4.3.1.1.2. Oral P2Y12 inhibitörü monoterapisi.

4.3.1.1.2.1. Klopidoğrel monoterapisi: Aspirin tarafından inhibe edilen siklooksijenaz-I yoluna ek olarak, trombosit P2Y12 reseptörü de arteriyel trombüs oluşumunda önemli bir rol oynar ve bu mekanizma üç oral trombosit inhibitörünün hedefidir: Klopidoğrel, Prasugrel ve Tikagrelor.

KKS hastalarında sekonder koruna için Klopidoğrel aspirinle karşılaştıran; rölatif etkinliği ve güvenliği, birlikte ele alan 29.000'den fazla hasta yılını içeren birden fazla randomize çalışma test edilmiştir^{562,563}.

Geçmiş MI (35 gün içinde), inme (6 ay içinde) veya PAH'li 19.185 hastadan oluşan genel bir popülasyonda, ortalama 1,9 yıl boyunca takip edilen CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) çalışması, klopidoğrel 75 mg/gün ile aspirin 325 mg/gün'e kıyasla iskemik olaylarda küçük bir fayda (RR azalması %8,7) gösterdi⁵⁶⁴.

Son zamanlarda yapılan, açık etiketli, Güney Koreli, non-inferiority HOST-EXAM (*Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery*

Stenosis-EXtended Antiplatelet Monotherapy) çalışmasında, klopidoğrel, PKG sonrası 6-18 aylık sorunsuz İATT'den sonra 5530 hastada düşük doz aspirinle karşılaştırıldı (%72 başlangıçta AKS, %28 başlangıçta KKS)⁵⁶⁵.

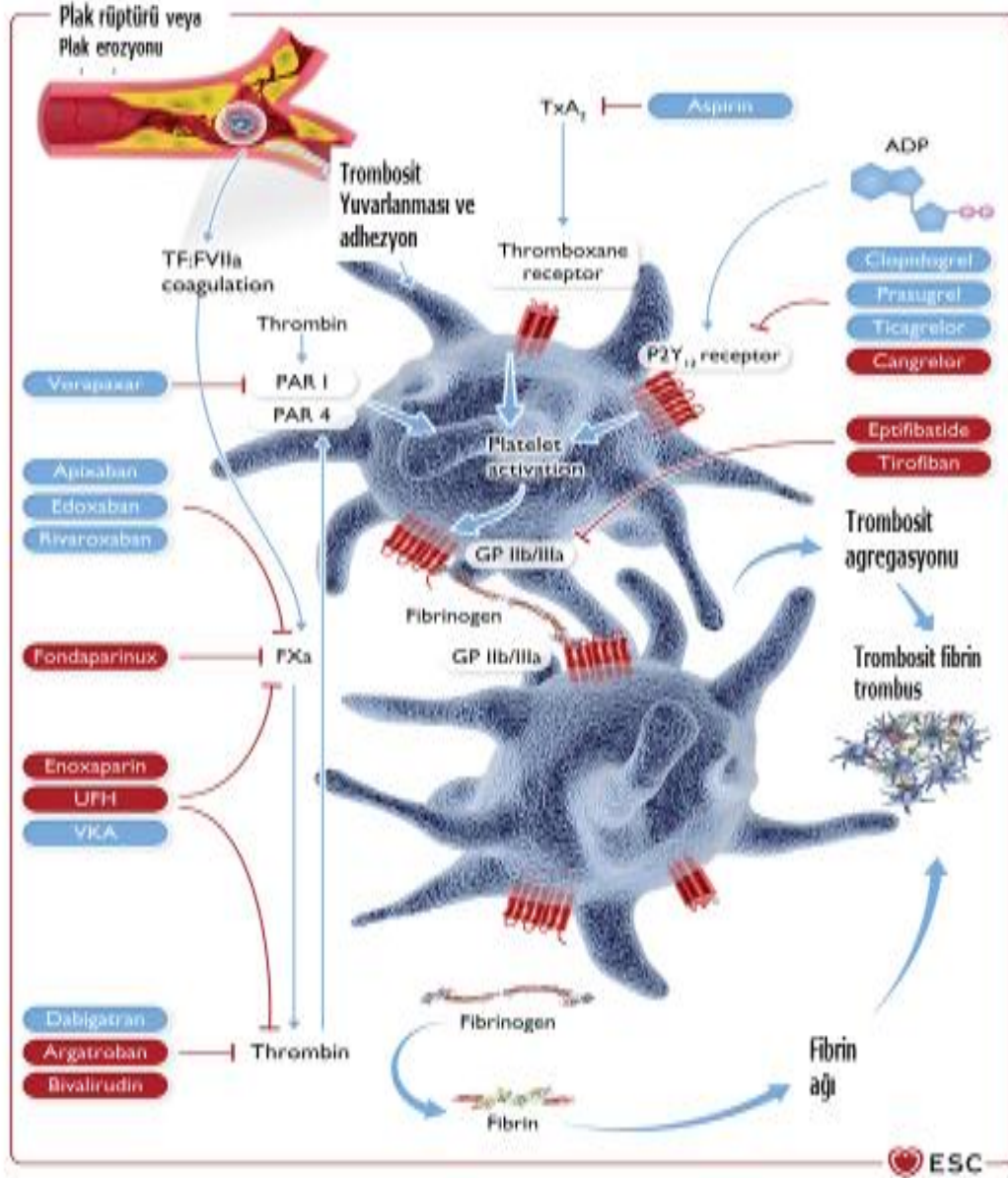
Aspirine kıyasla klopidoğrel, 2 yıllık takip sonunda tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI, AKS'ye atfedilebilen yeniden yatış, inme ve BARC(*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 3 kanamanın bileşimini %7,7'den %5,7'ye düşürdü; sonuçlar, *post hoc*, protokole göre, çalışma sonrası analizde 5,8 yılda korundu⁵⁶⁶.

Çok yakın zamanda yapılan bireysel hasta düzeyindeki bir meta-analiz, 24.325 hastayı (yakın zamanda AKS, KABG sonrası veya ilk KKS hastaları dahil) içeren yedi çalışmayı inceledi ve hastalara aspirin monoterapisi (12.147 hasta) veya P2Y12 inhibitörü monoterapisi [7545'inde (62,0%) klopidoğrel, 4633'ünde (38,0%) tikagrelor] randomize edildi ve 6-36 ay boyunca takip edildi⁵⁶².

P2Y12 inhibitörleri, esas olarak enfarktüsün azaltılması yoluyla, aspirinle (günlük 100 veya 325 mg dozlarında) karşılaştırıldığında kardiyovasküler ölüm, MI ve inme gibi kombine iskemik sonuçları azalttı. Majör kanama riski benzerdi, oysa GI kanaması ve hemorajik inme bir P2Y12 inhibitörü

ile daha az sıklıkta meydana geldi. *Tedavi etkisi, önceden belirlenmiş alt gruplarda (AKS veya KKS) ve P2Y₁₂ inhibitörünün türünde tutarlıydı*⁵⁶².

- Yukarıdaki genel kanıtlar, KKS'li hastalarda uzun vadeli sekonder korunma için aspirin monoterapisine etkili ve güvenli bir alternatif olarak Klopidoğrel monoterapisini desteklemektedir.



Figür 10. Kronik koroner sendromlar için antitrombotik ilaçlar: farmakolojik hedefler.

ADP- adenosin difosfat; FVIIa- aktive edilmiş faktör VII; FXa- aktive edilmiş faktör X; GP- glikoprotein; PAR- proteazla aktive edilmiş reseptör; TF- doku faktörü; TxA₂- tromboksan A₂; UFH- fraksiyonlanmamış heparin; VKA- K vitamini antagonisti. Oral yoldan uygulanan ilaçlar mavi, parenteral uygulananlar kırmızı arka planla gösterilmiştir. Aspirin, trombosit siklooksijenaz-1'i asetilleyerek TxA₂ oluşumunu önler.

4.3.1.1.2.2. *Tikagrelor monoterapisi*: Klopidoğrel ile karşılaştırıldığında tikagrelor daha etkili olduğundan ve daha az değişken trombosit inhibisyonu gösterdiğinden^{567,568}, daha fazla kanama potansiyeli olmasına rağmen⁵⁶⁹, PKG ile tedavi edilen KKS hastalarında sekonder korunma için tikagrelor monoterapisi aspirin monoterapisiyle karşılaştırılmıştır.

RCT GLOBAL LEADERS çalışması (*Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs. aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent (DES): a multicentre, open-label, randomized superiority trial*): İlaç salan stent implantasyonundan sonra; 1 ay boyunca Tikagrelor artı aspirin; ardından; 23 ay boyunca Tikagrelor monoterapisi; 12 ay boyunca Tikagrelor artı Klopidoğrel, veya Tikagrelor ardından 12 ay boyunca aspirin monoterapisi.

Bu çok merkezli, açık etiketli, randomize üstünlük çalışması⁵⁷⁰ 15.968 hastada (%53'ü başlangıçta KKS ile) sağkalım veya yeni Q-dalgası MI açısından tikagrelor monoterapisinin standart bakıma göre üstünlüğünü göstermedi⁵⁷⁰.

7585 hastada bağımsız olarak değerlendirilen sonuçların önceden belirlenmiş bir GLOBAL LEADERS yardımcı analizinde iskemik olaylar için eşitsizlik ve iki strateji arasında BARC majör kanama açısından farklı olmadığı bildirildi⁵⁷¹. 11.121 olaysız hastada 1 yılda yürütülen GLOBAL LEADERS çalışmasının post-hoc dönüm noktası analizi (çalışma başlangıcından itibaren %53 KKS, AKS'den KKS'ye geçiş yapan %47), PKG'den 1 ila 2 yıl sonra aspirin monoterapisine kıyasla tikagrelor monoterapisi sırasında iskemik olayların azaldığını ancak BARC 3 ve 5 majör kanamanın arttığını gösterdi⁵⁷².

7119 hastada [%35 KKS, %65 NSTEMI (ST segment yükselmesiz)-AKS] yürütülen çift kör, aşağı- olmayan TWILIGHT çalışmasında, yüksek riskli PKG'ye (çok damarlı, >30 mm stent, trombotik, iki stentli bifurkasyon, sol ana, proksimal LAD veya aterektomi ile tedavi edilen kalsifiye lezyonlar olarak tanımlanan) giren ve PKG'den sonra 3 ay boyunca sorunsuz bir şekilde tikagrelor bazlı İATT alan hastalarda, tikagrelor monoterapisinin 90 mg (günde iki kez) tikagrelor bazlı İATT ile karşılaştırıldığında ek 12 ay boyunca klinik olarak önemli kanamaların (BARC 2, 3 ve 5 veya BARC 3 ve 5) sekonder sonlanım noktasını önemli ölçüde azalttığını ve herhangi bir ölüm, MI veya inme bileşiminde önemli bir artış olmadığını (her iki grupta %3,9) gösterdi⁵⁷³.

Yukarıdaki çalışma verileri⁵⁷⁰⁻⁵⁷³ ve meta-analitik veriler^{562,563,574}

- *Tikagrelor monoterapisinin PKG ile tedavi edilen seçilmiş KKS veya stabilize edilmiş post-AKS hastaları için bir seçenek olabileceğini göstermektedir.*
- Ancak, genel kanıtlar diğer önerilen antitrombotik stratejilere göre daha zayıftır. Ayrıca, optimum zamanlama ve süre (test edilen en uzun süre 23 ay) belirsizdir. Sadece 90 mg günde iki kez doz rejimi monoterapi olarak test edilmiştir^{573,575}.
- KKS hastaları için Prasugrel monoterapisine ilişkin veriler, 3 aylık takip süresi olan tek kollu, açık etiketli bir çalışmayla sınırlıdır⁵⁷⁶.

Özetle, oral antikoagülan (OAK) endikasyonu olmayan KKS hastalarında uzun vadeli sekonder korunma için genellikle Aspirin veya alternatif olarak Klopidoğrel monoterapisi önerilir. Yüksek kanama riski olmayan yüksek iskemik riske sahip seçilmiş hastalarda, aspirin veya klopidoğrel için olduğundan daha düşük kanıt düzeyiyle Tikagrelor monoterapisi düşünülebilir

[yazım sırasında EMA (*European Medicines Agency*) tarafından düşünülmemiştir(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brilique>)] ([Figür 11](#)).

Antitrombosit ilaçların farmakolojisi^{567,577-582} ve randomize kanıtlara (araştırma sınırlamaları dahil) ilişkin ayrıntılar Ek verilerde, Tablo S1'de ve kanıt tablolarında bulunabilir.

4.3.1.1.3. Perkütan koroner girişim sonrası ikili antitrombosit tedavi. KKS için PKG'den sonra, Aspirin ve Klopidoğrel içeren İATT, tek başına Aspirine kıyasla stent trombozu ve MI riskini azaltmak için önerilir⁵⁵⁶. Birkaç istisna dışında, 30 gün boyunca takip edilen 1883 hastada Tikagrelorun PKG ile ilişkili MI veya majör miyokardiyal hasarı önemli ölçüde azaltmadığını, minör kanamanın ise klopidoğrel ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığını gösteren ALPHEUS çalışma sonuçlarına göre, *Klopidoğrel'in Tikagrelor ile değiştirilmesi için hiçbir neden yoktur*⁵⁸³.

≥50 yaş, tip 2 DM ve daha önce MI veya inme geçirmemiş (önceden PKG'li hastaların %58'i) 19.220 KKS hastasının katıldığı THEMIS (*The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in diabEtes Mellitus patients Intervention Study*) çalışmasında, tikagrelor artı düşük doz Aspirin, 40 aylık medyan takipte plasebo artı aspirine kıyasla iskemik olayları marjinal olarak azalttı, ancak intrakraniyal hemoraji dahil olmak üzere majör kanamayı artırdı⁵⁸⁴.

- *PKG geçiren KKS hastaları için varsayılan 6 aylık İATT süresi önerilir⁵⁵⁶. Ancak, birden fazla RKÇ, kanama riskini azaltmak için daha kısa İATT sürelerini (1 veya 3 ay) araştırmıştır^{570,573,585-588}; birleşik kanıtlar, iskemik olaylarda artış olmaksızın çoğunlukla küçük kanamalarda bir azalma olduğunu göstermektedir ve bu da PKG sonrası 1-3 aylık daha kısa bir İATT süresinin, yüksek iskemik risk altında olmayan veya HBR(yüksek kanama riski)'de olan KKS hastalarına fayda sağlayabileceğini göstermektedir.*

Bu kavram MASTER-DAPT çalışmasında test edildi, 1 aylık sorunsuz İATT'den sonra HBR'li 4579 PKG hastası (~%50 KKS) hemen İATT kesilmesine veya en az 2 ay daha İATT devamına randomize edildi⁵⁸⁷. 335 gün sonra, çalışma, İATT'nin standart süresine kıyasla iskemik olaylar açısından tedavinin kesilmesinin daha az etkili olmadığını, ancak majör ve klinik olarak önemli olmayan kanamaların azaldığını göstermiştir⁵⁸⁷.

11 RKÇ ve 9006 hastayı (42% KKS) içeren bir meta-analiz HBR'de [PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy*) skoru >25 veya ARC-HBR (*Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*) kriterleri ile tanımlanan, *Ek veriler, Tablo S2'de listelenen*] ⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹, 12 aylık takipte, 1-3 aylık kısaltılmış İATT'nin, KKS veya AKS sunumundan bağımsız olarak, standart İATT ile karşılaştırıldığında hem majör kanamayı hem de iskemik olayları ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını gösterdi ⁵⁹¹. Takipte 1-3 aylık kısaltılmış İATT'nin, KKS veya AKS sunumundan bağımsız olarak, standart İATT ile karşılaştırıldığında hem majör kanamayı hem de iskemik olayları ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını gösterdi ⁵⁹¹.

- Genel veriler, yüksek kanama risk (HBR high bleeding risk)]'li KKS hastalarında, PKG'den 1-3 ay sonra İATT'nin kesilmesinin önerildiğini, HBR'siz hastalarda ise İATT süresinin yalnızca yüksek iskemik risk olmadığında kısaltılabileceğini göstermektedir ([Figür 11](#)).

HBR'siz yüksek iskemik riskli hastalar için aşağıya bakınız.

4.3.1.1.4. Genişletilmiş yoğunlaştırılmış antitrombotik tedavi. Yüksek kana riski (HBR) olmaksızın yüksek iskemik risk taşıyan hastalarda, iskemik olayları önlemek için antitrombotik tedaviyi yoğunlaştırmak için üç seçenek vardır ancak bu, kanamanın artması pahasına olur: (i) DAPT Çalışması'nın sonuçlarına göre, PKG'den sonra *aspirin ve Klopidoğrel* veya *aspirin ve Prasugrel* içeren DAPT'ye devam etmek ⁵⁹²; (ii) PEGASUS (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin - Thrombolysis In Myocardial Infarction*)-TIMI 54 çalışmasına göre, MI sonrası hastalarda *aspirin ve Tikagrelor* eklemek ⁵⁹³; veya (iii) COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulant Strategies*) çalışmasına göre, KKS hastalarında *aspirin* çok düşük doz *Rivaroksaban* eklemek ⁵⁹⁴.

Randomize DAPT Çalışması, PKG sonrası 1 yıllık hastalarda, ek 18 aylık İATT'nin, aspirinle karşılaştırıldığında iskemik olayları azalttığını, ancak orta ve şiddetli GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries*) veya BARC kanama oranlarının daha yüksek olduğunu ve her nedene bağlı ölümlerin artma eğiliminde olduğunu göstermiştir ⁵⁹². Dikkat çekici olarak, DAPT Çalışmasında, stent trombozu riskinin artmasıyla birlikte birinci nesil DES kullanılmıştır. PEGASUS-TIMI 54 çalışması, aspirinle tedavi edilen hastalarda 1-3 yıl önce MI öyküsü ve en az bir yüksek riskli özellik (yani >65 yaş, DM, ikinci MI, çok damarlı KAH veya KBH) olanlarda, Tikagrelorun (90 veya 60 mg günde iki defa) plaseboya kıyasla 3 yılda iskemik olayları azalttığını, buna karşın TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) majör kanamayı artırdığını ancak ölümcül olmadığını göstermiştir ⁵⁹³. 60 mg doz, 90 mg dozdan daha güvenli ve daha iyi tolere edilmiştir ^{584,593}, bu nedenle onaylanmıştır.

- DM, çok damarlı KAH ve PAH'li alt grup hastaları (olmayanlara kıyasla) Tikagrelordan daha fazla fayda görmüştür⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁷.

COMPASS çalışması, aspirin ile günde iki defa Rivaroksaban 2,5 mg kombinasyonunun, ancak rivaroksaban günde iki defa 5,0 mg monoterapisinin iskemik olayları azaltmadığını göstermiştir, ancak stabil aterosklerotik hastalığı olan hastalarda (çoğunlukla koroner arter hastalığı, 65 yaşından küçüklerde ek risk koşullarıyla birlikte) tek başına Aspirinle karşılaştırıldığında modifiye-ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) majör kanama oranı artmıştır⁵⁹⁴. İki tedavi kolu arasında intrakraniyal veya ölümcül kanama açısından anlamlı bir fark yoktu ve ölüm oranları aspirin artı Rivaroksaban 2,5 mg (günde iki kez) grubunda daha düşüktü.

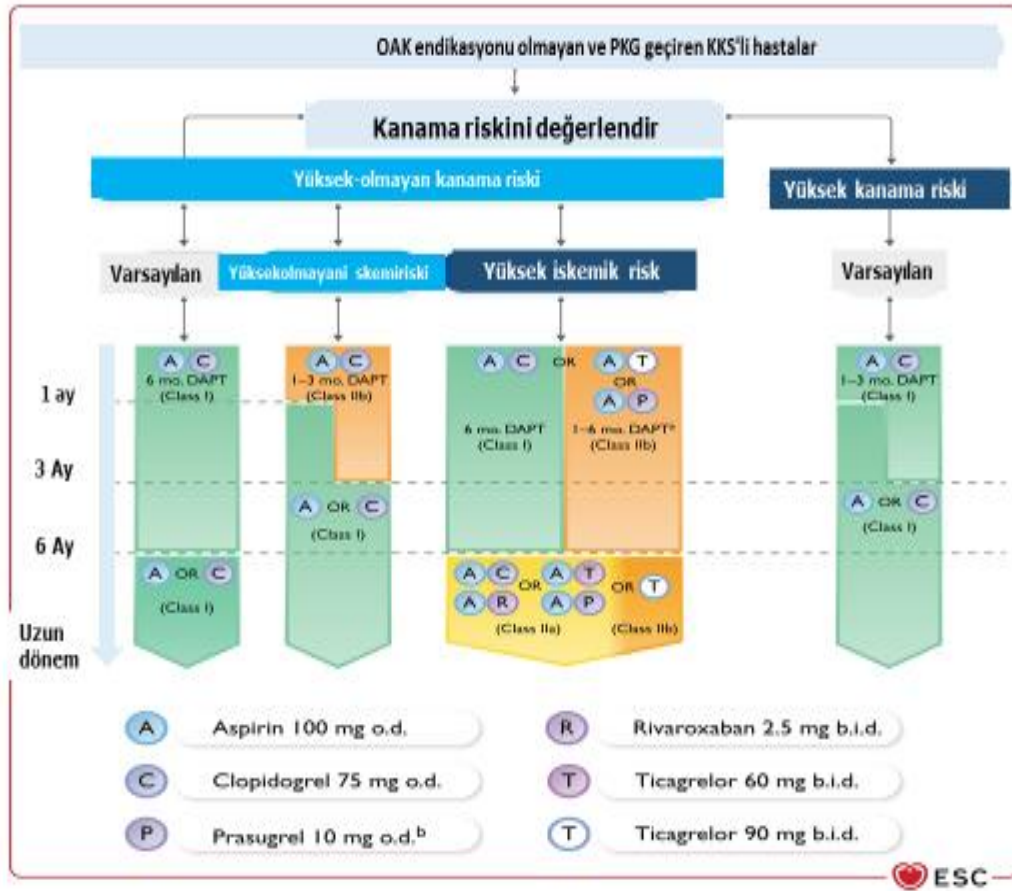
- DM, PAH, hafif KBH ve aktif sigara alışkanlığı olan alt grup hastaları (olmayanlarla karşılaştırıldığında) aspirin artı Rivaroksaban'dan daha fazla faydalandı^{594,598}.

Genişletilmiş yoğunlaştırılmış antitrombotik tedavi için hasta uygunluğu, bireysel hasta özellikleri (*bkz. Ek veriler, Tablo S2*) ve çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri dikkate alınarak tanımlanmalıdır. Farklı seçenekler [Tablo 8'de](#) açıklanmıştır.

Özetle, HBR'si olmayan yüksek iskemik riskli KKS hastalarında, hasta özelliklerine bağlı olarak, *Aspirin artı Tikagrelor 60 mg* (günde iki kez) veya *Aspirin artı Rivaroksaban 2,5 mg* (günde iki kez) düşünülmelidir ([Figür 11](#)).

Klopidogrel veya Prasugrel ile İATTsı uzatma da bir seçenek olabilir, ancak bu seçeneğe ilişkin kanıtlar sınırlıdır.

- Uzun süreli yoğunlaştırılmış antitrombotik tedavi gören hastalarda, kanama ve iskemik riskin düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi esastır. Çalışma takip sürelerinin ötesinde randomize kanıt mevcut değildir.



Figür 11. Perkütan koroner girişim uygulanan kronik koroner sendromlu hastalarda antitrombotik tedavi. ARC-HBR- (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk); *b.i.d.* günde iki kez; KKS- kronik koroner sendrom; CYP2C19, sitokrom P450 2C19; İATT- ikili antitrombosit tedavi; ay; OAK- oral antikoagülan; *o.d.* günde bir kez; PKG- perkütan koroner girişim; PRECISE-DAPT (PRECISE-DAPT-PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy)- Kanamayı Tahmin Etme Stent implantasyonu ve sonrasında ikili antitrombosit tedavi uygulanan hastalarda komplikasyonlar. Yüksek trombotik riskli stentleme uygulanan CCS hastalarında (örneğin kompleks sol ana stent, 2 stent bifurkasyonu, suboptimal stent sonucu, daha önce stent trombozu, daha önce bilinen CYP2C19*2/*3 polimorfizmleri), ilk ay ve 3-6 aya kadar klopidoğrel yerine prasugrel veya tikagrelor (aspirine ek olarak) düşünülebilir. b- ≥ 75 yaş veya vücut ağırlığı < 60 kg olan hastalar için Prasugrel 5 mg o.d.. PRECISE-DAPT veya ARC-HBR'ye göre kanama riski kriterleri.

4.3.1.1.5. Genotip ve fenotip rehberliğinde ikili antitrombosit tedavi.

Klopidoğrel ile tedavi edilen hastalarda bireyler arası daha yüksek laboratuvar değişkenliği vardır; sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) fonksiyon kaybı aleli taşıyan hastalarda daha az trombosit inhibisyonu ve taşıyıcı olmayanlara kıyasla PKG sonrası iskemik olay riski daha yüksektir^{599,600}. ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında, genotipleme veya trombosit fonksiyon testine dayalı olarak Aspirin artı Tikagrelor, veya Aspirin artı Prasugrel; Aspirin artı Klopidoğrele erken

geçiş, Tikagrelor veya Prasugrel ile rutin tedaviye kıyasla net olumsuz klinik olaylar (iskemik son noktalar ve kanama birlikte) açısından daha az değildi^{601,602}.

- KKS'li hastalarda, mevcut kanıtlar genotip veya trombosit fonksiyon testinin rutin kullanımını desteklememektedir⁶⁰²⁻⁶⁰⁷.
- Ancak, CYP2C19 fonksiyon kaybı alelinin taşıyıcıları olduğu bilinen yüksek riskli PKG geçiren hastalarda, aspirin artı klopidoğrel'i aspirin artı tikagrelor veya prasugrel ile değiştirmek mantıklı bir seçenektir^{600,607,608}.

Tablo 8 Uzun süreli yoğunlaştırılmış Antitrombotik Tedavi seçenekleri

İlaç	Doz	Klinik ortam	NNT (klinik sonuç)	NNH (Kanama sonucu)
Günde 100 mg Aspirin ile birlikte uygulanır				
Rivaroxaban (COMPASS çalışması; plaseboya karşı)	2,5 mg günde iki kez	İskemik olay riski yüksek olan KAH veya semptomatik PAH'li hastalar	77	84 (modifiye-ISTH majör kanama)
Günde 75- 162 mg Düşük doz Aspirin ile birlikte				
Klopidoğrel , (DAPT çalışmasının 6505/9961'i; plaseboya karşı)	75 mg/gün	1 yıl boyunca İATT'yi tolere eden hastalarda MI sonrası (%25 AKS, %22 önceki MI)	63	105 (orta ve şiddetli GUSTO kanamaları veya BARC 2, 3 ve 5 kanamaları)
Prasugrel , (DAPT çalışmasının 3456/9961'i; plaseboya karşı)	10 mg/gün (vücut ağırlığı <60 kg veya yaş ≥75 ise 5 mg/gün)	DAPT'yi 1 yıl boyunca tolere eden MI hastalarında PKG sonrası	63	105 (yukardaki gibi)
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54; plaseboya karşı)	Günde iki kez 60/90 mg	1 yıl boyunca İATT'yi tolere eden hastalarda MI sonrası	84	81 (TIMI majör kanama)

AKS- acute coronary syndrome; BARC- (Bleeding Academic Research Consortium); *b.i.d.*- (dünde iki defa; KAH, coronary artery disease; DAPT, dual antiplatelet therapy; GUSTO- (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries*); ISTH- (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*); MI- myocardial infarction; NNH- (*number needed to cause a harmful event*); NNT- (*number needed to treat to prevent an adverse event*); *o.d.*- günde bir kez; PAD (*peripheral artery disease*); PKG- peruktan koroner girişim; TIMI- (Thrombolysis In Myocardial Infarction).

ilaçlar (75-100 mg/gün aspirine ek olarak) alfabetik sırayla listelenmiştir. Yüksek/orta derecede artmış iskemik ve kanama riskinin tanımları için *Ek Veriler, Tablo S2 ve S3'e* bakınız. NNT, birincil iskemik

sonlanım noktalarını, NNH ise ilgili çalışmaların temel güvenlik sonlanım noktalarını ifade eder. DAPT çalışmasından elde edilen NNT ve NNH, klopidoğrel ve prasugrel için birleştirilmiş sayılardır.

4.3.1.2. Antikoagulan tedavi

4.3.1.2.1. Oral antikoagulan ile Monoterapi.

Yakın zamanda Mİgeçirmiş ve PKG'ye girmeyen hastalardan alınan ve 4 yıla kadar takip edilen tarihsel randomize veriler, INR (*international normalized ratio*)'si yaklaşık 3,0-4,0 olacak şekilde hedeflenen bir vitamin K antagonisti (VKA) ile OAK monoterapisinin MACE'yi önlemede düşük doz aspirin kadar etkili olduğunu, ancak majör kanamada önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir^{609,610}. Ayrıca, modası geçmiş yüksek INR hedefi ve zahmetli yönetimi göz önüne alındığında, VKA KKS'li hastalarda sekonder korunma için popülerlik kazanamamıştır. AF'de inme önleme ve venöz tromboembolizmin (VTE) korunması ve tedavisi için direk oral antikoagulanların (DOAK'ler) başarılı bir şekilde tanıtılması, KAH'li hastalar için OAK'ye olan ilgiyi yenilemiştir. Ancak, yüksek iskemik risk taşıyan KKS ve/veya periferik arter hastalığı (PAH) hastalarında yapılan COMPASS çalışmasında, günde iki kez 5 mg Rivaroksaban monoterapisinin tek başına aspirine kıyasla önemli bir iskemik faydası bildirilmemiştir; ölümcül kanama olmasa da, modifiye-ISTH majör kanama insidansı önemli ölçüde daha yüksek olmuştur⁵⁹⁴.

- Bu nedenle, OAK için eş zamanlı uzun vadeli bir endikasyonu olmayan CCS hastalarında, VKA veya Rivaroksaban (şu anda bu bağlamda test edilen tek DOAK) ile OAK monoterapisi önerilmemektedir.
- Ancak, antitrombosit ajanlar tolere edilmediğinde ve kanama riski de yüksek değilse^{594,611} veya OAK için eş zamanlı uzun vadeli bir endikasyonu olan KKS hastalarında OAK düşünülebilir (aşağıya bakın).

4.3.1.2.2. Kronik koroner sendromlu AF'li veya oral antikoagulan için başka bir endikasyonu olan hastalarda perkütan koroner girişimden sonra antikoagulan ve antitrombosit tedavisinin kombinasyonu.

AF'li hastaların yaklaşık beşte biri, hem inme önleme için OAK'ye (bu durumda VKA'ya göre DOAK'ler tercih edilir); hem de stent trombozu ve MI önleme için İATT'ye teorik bir endikasyonla PKG'ye ihtiyaç duyar ve bu da üçlü antitrombotik tedaviye yol açar^{612,613}. Ancak OAK artı İATT kombinasyonu kanama riskini artırır ve majör kanama daha erken ölümle ilişkilidir ve bu nedenle mümkün olduğunda kaçınılmalıdır⁶¹⁴.

Bu durumda, beş RKÇ'nin sonuçları, üçlü antitrombotik tedaviyle karşılaştırıldığında ikili tedavinin, iskemik olaylarda anlamlı bir artış olmaksızın majör veya klinik olarak önemli (majör-) olmayan kanamayı azalttığı ve bunun da

PKG geçiren AF'li KKS hastalarında 1-4 haftalık üçlü antitrombotik tedavi döneminden sonra, ikili antitrombotik tedavinin (OAK artı P2Y12 reseptör inhibitörü, çoğunlukla Klopidoğrel) önerilmesine yol açtığını göstermiştir⁶¹⁵⁻⁶²⁰.

AUGUSTUS çalışması (*Open-Label, 2 × 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban versus Vitamin K Antagonist and Aspirin versus Aspirin Placebo in Patients with AF and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention*) ayrıca DOAK Apixaban'ın VKA ile karşılaştırıldığında majör veya klinik olarak majör- olmayan kanamayı, ikili veya üçlü antitrombotik rejimden bağımsız olarak azalttığını göstermiştir⁶¹⁹.

AUGUSTUS çalışması ve çeşitli meta-analizler, aspirinin plasebo ile karşılaştırıldığında, esas olarak PKG'den sonraki ilk 30 gün içinde meydana gelen ve sonrasında meydana gelmeyen stent trombozu olaylarını azalttığını ve kanama riskini artırdığını göstermiştir⁶²⁰⁻⁶²².

- Bu nedenle, birleştirilmiş kanıtlara dayanarak, PKG uygulanan AF'li KKS hastaları için 12 aya kadar DOAK ve Klopidoğrel ile çift antitrombotik tedavi standart tedavi olmalı ve ek Aspirin yalnızca sınırlı bir başlangıç dönemi için (yüksek iskemik risk taşıyan hastalarda PKG sırasında en fazla 30 güne kadar) verilmelidir.
- En yüksek kanama riskine sahip hastalarda, iskemik risk yüksek olmadığında, PKG sonrası 6 (veya hatta 3) ayda klopidoğrel kesilmesi ve sadece OAK'ye devam edilmesi düşünülebilir [Sınıf IIb/kanıt düzeyi (LOE) C].

- *Tikagrelor veya Prasugrel genellikle üçlü antitrombotik tedavinin bir parçası olarak kullanılmamalıdır*; stent trombozu riski çok yüksek ve kanama riski düşük olduğunda antitrombotik tedavi^{619,623,624}, Tikagrelor ve muhtemelen Prasugrel (spesifik veriler mevcut olmasa da) ikili antitrombotik tedavinin bir parçası olarak düşünülebilir. Altı ila 12 aylık çift antitrombotik tedavi döneminden sonra, çoğu AF-PKG KKS hastasında, ikili antitrombotik tedavinin devamına kıyasla tek başına OAK tercih edilir^{625,626}.

2236 Japon AF hastasında yürütülen, PKG (hastaların %71'i) veya KABG (hastaların %11'i) geçirmiş veya revaskülarizasyon gerektirmediği bilinen KAH'si olan hastalarda yapılan açık etiketli randomize bir çalışmada Rivaroksaban monoterapisi (kreatinin klirensine göre günde bir kez 15 veya 10 mg) rivaroksaban artı tekli antitrombotik tedavi [TATT] (çoğunlukla aspirin) ile karşılaştırılmıştır⁶²⁷. Medyan 23 aylık takipte, ISTH majör kanama ve her türlü nedene bağlı ölümlerin her biri Rivaroksaban monoterapisiyle anlamlı daha düşüktü, oysa MACE oluşumu iki tedavi kolunda anlamlı farklılık göstermedi⁶²⁷.

Yukarıdaki değerlendirmelerin, OAK için endikasyon AF'den farklı olduğunda, örneğin mekanik kalp kapakçıkları (DOAK'lerin endike olmadığı

durumlarda) veya VTE olduğunda geçerli kalıp kalmayacağı, sınırlı mevcut kanıtlar göz önüne alındığında belirsizdir.

- VTE'li hastalarda terapötik antikoagülasyonun ilk 6 ayından sonra uzatılmış OAK için kullanılması gereken Rivaroksaban 10 mg'ın günde bir kez ve Apixaban 2,5 mg'ın günde iki kez MACE önlenmesindeki etkinliğine ilişkin veri bulunmaması nedeniyle⁶²⁸, eş zamanlı KKS durumunda bu antikoagülanların tam dozlarına devam edilmesi önerilir.

4.3.1.3. Koroner arter baypas greftleme ve antitrombotik tedavi.

Düşük doz aspirinin, KABG geçiren hastalarda ömür boyu kullanımı önerilir^{629,630}.

- Aspirin, KABG gününe kadar devam ettirilmeli ve kanama endişesi ortadan kalkar kalkmaz, muhtemelen KABG'den sonraki 24 saat içinde tekrar başlanmalıdır^{631,632}.
- Diğer antitrombotik ilaçlar genel olarak, etki sürelerine bağlı aralıklarla kesilmelidir (Prasugrel ≥ 7 gün önce; Klopidoğrel ≥ 5 gün önce; Tikagrelor ≥ 3 gün önce; Rivaroksaban, Apixaban, Edoksaban ve Dabigatran ise ilaca ve böbrek fonksiyonuna bağlı olarak 1-2 gün önce kesilmelidir)^{633,634}.

Tutarlı olmasa da, P2Y12 reseptör inhibitörü ile İATT'nin Aspirin monoterapisine kıyasla KABG'den sonra daha yüksek greft açıklık oranları sağladığına dair kanıtlar vardır^{635,636,637}. 1316 hastayı (3079 greft ile) içeren ve KABG'den sonra 3 ila 12 ay boyunca takip edilen dört RKÇ'nin meta-analizi, Tikagrelor bazlı İATT ile aspirine kıyasla daha üstün ven greft açıklığı bildirdi, ancak BARC 2-5 (ancak BARC 3-5 değil) kanama oranlarında artış oldu ve kardiyovasküler ölümden veya kardiyovasküler ölüm, MI ve inme bileşiminde veya tüm nedenlere bağlı ölüm, MI, inme ve revaskülarizasyon bileşiminde önemli bir fark olmadı⁶³⁵.

- Bu nedenle, KKS için KABG geçiren hastalarda İATT rutin olarak endike değildir; ancak, yüksek kanama riski olmayan (*Ek veriler, Tablo S2 ve S3'te tanımlanmıştır*) greft okluzyonu riski artmış seçilmiş vakalarda düşünülebilir.

Geçici yeni başlangıçlı AF, KABG'den 2 ila 3 gün sonra yaygındır ve hastaların yaklaşık üçte birinde görülür⁶³⁸.

- KABG'den sonraki AF, daha yüksek bir inme riskiyle ilişkilidir⁶³⁹, ancak bu, cerrahiyle ilgisi olmayan AF'den daha düşüktür⁶⁴⁰. Erken OAK başlatmanın hasta sonuçları üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır^{641,642}. Danimarka kohort çalışmasında, erken OAK başlatma, tromboembolik olayların daha düşük riskiyle ilişkilendirilmiştir⁶⁴¹. İsveç kohort çalışmasında ise OAK, tromboembolik

komplikasyonlarda azalmayla değil, majör kanama riskinde artışla ilişkilendirilmiştir⁶⁴².

- OAK kararları tromboembolik ve kanama riskleri, zamanlama ve postoperatif AF süresini dikkate almalıdır. *Daha uzun AF süreleri ve gecikmiş başlangıçlı post-KABG daha yüksek risklere sahiptir.*
- Bu bağlamda OAK için önerilerle ilgili olarak *AF yönetimi için 2024 ESC Kılavuzlarına başvuruluyor.* Bu tür hastalarda, Aspirin ve OAK kombinasyonunun, tek başına OAK'ye kıyasla, KABG sonrası iskemik olayları önlemede daha etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

4.3.1.4. Proton Pompası İnhibitörleri

Antitrombotik tedavi, özellikle yaşlılar, GI kanaması veya peptik hastalığı öyküsü olanlar, yüksek alkol tüketimi, kronik steroid veya nonsteroidal antiinflatuar ilaç (NSAİ) kullanımı veya antitrombotik ilaç kombinasyonu alanlar gibi artmış risk altındaki hastalarda GI kanamaya neden olabilir⁶⁴³⁻⁶⁴⁵. Çeşitli tipte antitrombotik tedavi gören hastalarda, proton pompası inhibitörleri özellikle gastroduodenal lezyonlardan kaynaklanan GI kanaması riskini azaltmada etkili olabilir⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁸.

- Genel olarak, *GI kanama riski yüksek olan hastalarda, antitrombotik tedavi uygulandığı sürece proton pompası inhibitörleri ile gastrik koruma önerilir*^{65,86}.
- Proton pompası inhibitörleri Omeprazol ve Esomeprazol, Klopidoğrel ile birlikte uygulandığında CYP2C19'u inhibe ettiğinden, klopidoğrel'in aktif metabolitine maruz kalmayı (açığa çıkarma) azaltırlar; klopidoğrel ile birlikte kullanılmaları önerilmese de, bu kombinasyonların iskemik olaylar veya stent trombozu riski üzerinde tek anlamlı etkileri gösterilmemiştir (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plavix>)^{643,646}.
- Unutulmamalıdır ki, proton pompası inhibitörleri KVH'li hastalarda plaseboya kıyasla MACE'yi artırmamıştır⁶⁴⁶.

Öneri Tablosu 17 — Kronik koroner sendromlu hastalarda antitrombotik tedaviye ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 17)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

Kronik koroner sendromlu ve oral antikoagülasyon için net bir endikasyonu olmayan hastalarda uzun süreli antitrombotik tedavi

- Daha önce MI veya uzakta (uzun süre önce) PKG geçiren KKS hastalarında, ilk İATT döneminden sonra ömür boyu günde 75-100 mg aspirin önerilir^{558,559} (I- A).
- Önceden MI veya uzakta PKG geçiren KKS hastalarında, Aspirine güvenli ve etkili bir alternatif olarak günlük 75 mg Klopidoğrel önerilir (I- A).
- KABG sonrası, Aspirin günlük 75-100 mg ömür boyu önerilir^{558,559,629} (I- A).
- Daha önce MI veya revaskülarizasyonu olmayan ancak önemli obstrüktif koroner arter hastalığı kanıtı olan hastalarda, yaşam boyu günde 75-100 mg aspirin önerilir⁵⁵⁷⁻⁵⁵⁹ (I- B).

- Uzun süreli sekonder koruma için aspirine ikinci bir antitrombotik ajan eklenmesi, yüksek kanama riski olmayan ve artmış iskemik riske sahip hastalarda düşünülmelidir (*Tablo 8'deki ve çevrimiçi Ek verilerdeki Tablolar S2 ve S3'teki seçenekler ve tanımlar*)⁵⁹²⁻⁵⁹⁴ (IIa- A).
- PKG uygulanan ve başlangıçta Tikagrelor bazlı İATT ile tedavi edilen, yüksek iskemik risk altında olan ve yüksek kanama riski altında olmayan KKS veya stabilize edilmiş AKS sonrası hastalarda; Tikagrelor monoterapisi 90 mg (günde iki kez), ikili veya diğer tek antitrombosit tedavisine alternatif olarak düşünülebilir^{563,570-573} (IIb- C).

Kronik koroner sendromlu ve oral antikoagülasyon endikasyonu olmayan hastalarda perkütan koroner girişim sonrası antitrombotik tedavi

- Oral antikoagülasyon için endikasyonu olmayan KKS hastalarında, PKG-stent uygulamasından sonra varsayılan antitrombotik strateji olarak 6 aya kadar Aspirin günde 75-100 mg ve Klopidoğrel 75 mg'dan oluşan İATT önerilmektedir⁶⁵⁰⁻⁶⁵⁴ (I- A).
- Yüksek kanama riski^d olan ancak yüksek iskemik riski^c olmayan hastalarda, PKG'den 1-3 ay sonra İATT'nin kesilmesi ve tek antitrombosit tedavisine devam edilmesi önerilir^{587,591} (I- A).
- PKG stentlemesinden 1-3 ay sonra İATT'nin kesilmesi, yüksek kanama riski veya iskemik olay riski olmayan hastalarda düşünülebilir^{588,655-657}, ^{c,d} (IIb- B).
- Yüksek trombotik riskli stentleme geçiren KKS hastalarında (örn. kompleks sol ana kök, 2 stent bifurkasyonu, suboptimal stentleme sonucu, daha önce stent trombozu, daha önce bilinen CYP2C19 *2/*3 polimorfizmleri), Prasugrel veya Tikagrelor (Aspirine ek olarak) Klopidoğrel yerine ilk ay ve 3-6 aya kadar düşünülebilir (IIb- C).

Kronik koroner sendromlu ve oral antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda uzun süreli antitrombotik tedavi

- Uzun süreli OAK endikasyonu olan KKS hastalarında, AF terapötik dozunda tek başına VKA veya tercihen tek başına DOAK (kontrendike olmadığı sürece) yaşam boyu önerilir^{609,62} (I- B).

Kronik koroner sendromlu ve oral antikoagülasyon endikasyonu olmayan hastalarda perkütan koroner girişim sonrası antitrombotik tedavi

- Oral antikoagülasyon için endikasyonu olmayan KKS hastalarında, PKG-stent uygulamasından sonra varsayılan antitrombotik strateji olarak günde 6 aya kadar aspirin 75-100 mg ve Klopidoğrel 75 mg'dan oluşan İATT önerilmektedir⁶⁵⁰⁻⁶⁵⁴ (I- A).
- Yüksek kanama riski olan ancak yüksek iskemik riski olmayan hastalarda, PKG'dan 1-3 ay sonra İATT'nin kesilmesi ve tek antitrombosit tedavisine devam edilmesi önerilir^{587,591} (I- A).
- PKG stentlemesinden 1-3 ay sonra İATT'nin kesilmesi, yüksek kanama riski veya iskemik olay riski olmayan hastalarda düşünülebilir^{588,655-657}, ^{c,d} (IIb- B).
- Yüksek trombotik riskli stentleme geçiren KKS hastalarında (örn. kompleks sol ana kök, 2 stent bifurkasyonu, suboptimal stentleme sonucu, daha önce stent trombozu öyküsü, daha önce bilinen CYP2C19 *2/*3 polimorfizmleri), Prasugrel veya Tikagrelor (aspirine ek olarak) Klopidoğrel yerine ilk ay ve 3-6 aya kadar düşünülebilir (IIb- C).

Kronik koroner sendromlu ve oral antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda uzun süreli antitrombotik tedavi

- Uzun süreli OAK endikasyonu olan KKS hastalarında, AF terapötik dozunda tek başına VKA veya tercihen tek başına DOAK (kontrendike olmadığı sürece) yaşam boyu önerilir^{609,627} (I- B).

Kronik koroner sendromlu hastalarda oral antikoagülasyon endikasyonu ile perkütan koroner girişim sonrası antitrombotik tedavi

- PKG uygulanan OAK endikasyonu olan hastalarda, OAK ve Klopidoğrele ek olarak, başlangıçta günde bir kez düşük doz Aspirin (idame dozunda değilken yükleme dozu) önerilir (I- C).
- OAK'ye uygun hastalarda, DOAK (kontrendikasyon olmadığı sürece) VKA'ya tercih edilir^{619,658} (I- A).
- Eş zamanlı OAK endikasyonu olan KKS hastalarında komplikasyonsuz PKG'dan sonra (I- A):
 - Aspirin kullanımının erken kesilmesi (≤ 1 hafta);
 - Ardından OAK ve Klopidoğrel tedavisine devam edilir:
 - Yüksek iskemik risk^c taşımayan hastalarda 6 aya kadar; veya
 - Yüksek iskemik risk^c taşıyan hastalarda 12 aya kadar;
 - Sadece OAK ile takip edilir;önerilir^{616-619,622,627,659}.
- Yüksek iskemik riske sahip olan veya anatomik/prosedürel özelliklerin kanama riskinden daha ağır bastığı düşünülen hastalarda, OAK ve Klopidoğrele ek olarak, PKG'den sonra 1 aya kadar aspirin kullanımına devam edilmesi düşünülmelidir.^{620-622e} (IIa- B).
- Yüksek kanama riskiyle ilgili endişeler, stent trombozu veya iskemik inmeyle ilgili endişelerden daha ağır bastığında:

Eş zamanlı antitrombotik tedavi süresince Rivaroksaban 20 mg/gün yerine Rivaroksaban 15 mg/gün düşünülmelidir⁶¹⁶ (IIa- B),

 - Eş zamanlı antitrombotik tedavisi süresince günde iki kez 150 mg Dabigatran yerine günde iki kez 110 mg Dabigatran tercih edilmelidir⁶¹⁷ (II- B).
 - VKA'nın tek veya çift antitrombotik tedavisiyle birlikte endikasyonu olan hastalarda, VKA yoğunluğunun INR'nin önerilen aralığın alt kısmına ve terapötik aralıkta kalma süresinin $>70\%$ 'e hedeflenmesi düşünülmelidir^{615,660-663} (IIa-B).
 - Tikagrelor veya Prasugrel kullanımı genellikle aspirin ve bir OAK ile üçlü antitrombotik tedavinin bir parçası olarak önerilmez (III- C).

Koroner arter baypas greftleme sonrası antitrombotik tedavi

- Ameliyat sonrası kanama konusunda endişe duyulmadığı anda Aspirin kullanımına başlanması önerilir^{629,630} (I- B).
- İATT, greft okluzyonu riski daha yüksek ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda KABG'den sonra düşünülebilir⁶³⁵ (IIb- B).

Proton pompası inhibitörlerinin kullanımı

- Kombine antitrombotik tedavi (antitrombotik tedavi ve/veya OAK) süresince gastrointestinal kanama riski artmış hastalarda bir proton pompası inhibitörü önerilir^{646-648,664} (I- A).
- tek bir antitrombotik (antitrombotik veya antikoagülan) ilaç kullanıldığında, bireysel hastanın gastrointestinal kanama riski göz önünde bulundurularak proton pompası inhibitörü düşünülmelidir^{646,665-668} (IIb- A).

Kısaltmalar: AKS- akut koroner sendrom; AF- atriyal fibrilasyon; ARC-HBR- Yüksek Kanama Riski Akademik Araştırma Konsorsiyumu; b.i.d., bis in die (günde iki kez); KABG- koroner arter baypas greftleme;

KAH, koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBH- kronik böbrek hastalığı; CYP2C19- sitokrom P450 2C19; İATT, ikili antiplatelet tedavi; DOAK, direkt oral

antikoagölan; INR, uluslararası normalleştirilmiş oran; LAD- sol ön inen; MI, miyokard enfarktüsü; OAK- oral antikoagölan; PKG- perkütan koroner girişim; PRESİSE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy*); VKA- K vitamini antagonisti.

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

c- İkinci bir antitrombotik ajanla uzun süreli tedavi için geliştirilmiş trombotik/iskemik risk kriterleri (Ek veriler, Tablo S3). Trombotik risk, (i) tromboz oluşma riskini ve (ii) trombotik bir olay meydana gelirse ölüm riskini kapsar; bunların her ikisi de anatomik, prosedürel ve klinik özelliklerle ilgilidir. KKS hastaları için trombotik/iskemik risk faktörleri (aynı zamanda KABG için de geçerli olabilir) arasında sol ana gövde, proksimal LAD veya son kalan açık arterin stentlenmesi; yetersiz stent yerleşimi; >60 mm stent uzunluğu; diabetes mellitus; CKD; iki stent implante edilmiş çatalanma; kronik total oklüzyon tedavisi; ve yeterli antitrombotik tedavi sırasında daha önce stent trombozu olması yer alır.

d- PRECISE-DAPT veya ARC-HBR'ye göre kanama riski kriterleri (Ek veriler, Tablo S2).

e- Anatomik/prosedürel trombotik risk özellikleri: sol ana, proksimal LAD veya son kalan açık arterin stentlenmesi; suboptimal stent yerleşimi; >60 mm stent uzunluğu; iki stent implante edilmiş bifurkasyon; kronik total oklüzyonların tedavisi.

f- Örneğin, stentektomi, endarterektomi, zayıf venöz greft kalitesi.

4.3.2. Lipid düşürücü ilaçlar

Genetik, epidemiyolojik ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, LDL-K ve diğer apo-B içeren lipoproteinlerin aterosklerotik hastalığın gelişiminde temel nedensel rolünü ortaya koymuştur⁶⁶⁹. ASKVH'si olan hastalarda, LDL-K seviyelerinin düşürülmesi tekrarlayan MACE riskini azaltır^{128,670,671}.

Yüksek lipid seviyeleri, dislipidemilerin yönetimi için 2019 ESC/EAS Kılavuzu⁶⁴ ve klinik uygulamada kardiyovasküler hastalık önleme için 2021 ESC Kılavuzuna göre yönetilmelidir¹⁶.

- KKS'li hastalar çok yüksek kardiyovasküler risk altında kabul edildiğinden, tedavi hedefi LDL-K seviyelerini <1,4 mmol/L'ye (<55 mg/dL) düşürmek ve başlangıç seviyesine göre en az %50 oranında bir azalma sağlamaktır.
- Maksimum tolere edilen statin bazlı tedaviyi alırken 2 yıl içinde ikinci bir vasküler olay yaşayan hastalar için, daha da düşük bir LDL-K hedefi <1,0 mmol/L (40 mg/dL) düşünülebilir.
- KKS'li tüm hastalara önerilen ve kan lipid düzeylerini olumlu yönde etkileyen egzersiz, diyet ve kilo kontrolüne ek olarak (bkz. Bölüm 5.1), güçlü bir Statinin maksimum tolere edilebilir dozuyla farmakolojik tedavi, tüm KKS hastaları için önerilen **birinci basamak tedavidir**^{128,670,671}.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'li ve ASKVH'siz hastaları kapsayan çığır açıcı bir meta-analizde, statin tedavisinin majör vasküler olay riskini %22, her 1,0 mmol/L (yaklaşık 39 mg/dL) LDL-K seviyesindeki düşüş başına tüm nedenlere bağlı ölüm oranını %10 ve koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranını %20 oranında azalttığı gösterilmiştir⁶⁷⁰.

Yüksek yoğunluklu statin tedavisi (yani Atorvastatin ≥ 40 mg veya Rosuvastatin ≥ 20 mg günlük) LDL-K seviyelerini ortalama %45-50 oranında azaltır, ancak bireyler arası değişkenlik mevcuttur⁶⁷². *Statinler gebelik planlandığında, gebelik sırasında veya emzirme döneminde verilmemelidir*⁶⁴.

KKS'li birçok hastada, statin tedavisi tek başına önerilen LDL-K hedeflerine ulaşmak için yeterli olmayacaktır⁶⁷³; bu nedenle, lipid düşürücü ilaç tedavisinin bir kombinasyonu gereklidir. Son zamanlarda AKS'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, Statin ile Ezetimibe kombinasyonu, Simvastatin monoterapisine kıyasla LDL-K seviyelerinde %20-25 oranında ek bir azalmaya yol açmıştır. Bu LDL-K azalması, ölümcül ve ölümcül olmayan olayları içeren bir bileşik son noktanın mütevazı bir azalmasına dönüştü (%6,4 RR azalması, %2,0 mutlak risk azalması)⁶⁷⁴.

- Ezetimibe, tedavi hedefi maksimum tolere edilen statin tedavisiyle elde edilemediğinde *"ikinci sırada tedavi"* olarak veya herhangi bir statin rejimine karşı intolerans durumunda *"birinci sıra basamak tedavi"* olarak kullanılmalıdır.

- *Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörleri* (Alirocumab veya Evolocumab), her 2 veya 4 haftada bir deri altına uygulandığında, statin tedavisine eklendiğinde LDL-K seviyelerini %60 oranında düşürür⁶⁷⁵.

Kardiyovasküler sonuç çalışmalarında, bu monoklonal antikorlar, kardiyovasküler mortalite üzerinde hiçbir etki yaratmadan ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylarda önemli bir azalmaya yol açtı^{675,676}. Sonuç çalışmalarının açık etiketli uzatma çalışmalarında, olumlu güvenlik profilleri yakın zamanda daha uzun takip (medyan 5 yıl) için doğrulandı⁶⁷⁷. PCSK9 inhibitörlerinin yüksek maliyeti, daha geniş uygulama için hala bir sınırlamadır.

- *Bempedoik asit*, monoterapide LDL-K'yi yaklaşık %18 ve Ezetimibe ile kombine edildiğinde %38 oranında düşüren oral bir kolesterol sentez inhibitörüdür^{678,679}. Statin intoleransı olan hastaları içeren yakın tarihli bir kardiyovasküler sonuç çalışmasında, Bempedoik asit MACE'yi önemli ölçüde azaltmıştır⁶⁸⁰.

- Küçük bir interferans ribonükleik asit molekülü (*small interfering ribonucleic acid molecule*) olan *İncisiran*, her 3-6 ayda bir deri altına uygulanır ve statinle birlikte veya statin tedavisi olmaksızın LDL-K'yi yaklaşık %50 oranında düşürür⁶⁸¹. İncisiran için kardiyovasküler sonuçlar üzerine bir çalışma şu anda devam etmektedir (*ClinicalTrials.gov* tanımlayıcısı: NCT03705234).

Elektif PKG'ye girmesi planlanan, statin naif(*almayan*) hastalarda yüksek doz statinle ön- tedavi veya statinle tedavi edilen hastalarda yüksek doz statinle yükleme, periprosedürel olay riskini azalttığı gösterilmiştir⁶⁸².

- *PKG'ye giren KKS'li hastalarda yüksek doz statinle rutin ön-tedavi veya yükleme (önceden var olan statin tedavisi bağlamında) düşünülebilir.*

Öneri Tablosu 18 — Kronik koroner sendromlu hastalarda lipid düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 18)
[Öneri (sınıf^a- Düzey^b)]

- LDL-K hedefi <1,4 mmol/L (55 mg/dL) ve başlangıç seviyesine kıyasla LDL-K'de $\geq$ %50 azalma ile lipid düşürücü tedavi önerilir^{64,670,671}(I- A).
- KKS'li tüm hastalara LDL-K hedeflerine ulaşmak için en yüksek tolere edilen doza kadar yüksek yoğunluklu Statin önerilir^{670,671}(I- A).
- Bir hastanın LDL-K hedefi statinin maksimum tolere edilebilir dozuyla elde edilemiyorsa, Ezetimibe ile kombinasyon önerilir⁶⁷⁴(I- B).
- Statin intoleransı olan ve Ezetimibe ile hedeflerine ulaşamayan hastalar için Bempedoik asit ile kombinasyon önerilir⁶⁸⁰(I- B).
- Statin ve Ezetimibe'nin maksimum tolere edilebilir dozuyla hedeflerine ulaşamayan hastalar için PCSK9 inhibitörü ile kombinasyon önerilir^{675,676} (I- A).
- Statin ve Ezetimibenin maksimum tolere edilebilir dozuyla hedeflenen düzeye ulaşamayan hastalarda Bempedoik asit ile kombinasyon düşünülmelidir (IIa- C).
- Maksimum tolere edilen statin tedavisi sırasında tekrarlayan aterotrombotik olay yaşayan (ilk olayla aynı tipte olması gerekmez) hastalarda, <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) LDL-K hedefi düşünülebilir^{675,676}(I- B).

Kısaltmalar: KKS- kronik koroner sendrom; LDL-K,-düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; PCSK9-protein konvertaz subtilisin/keksin tip 9.

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

4.3.3. Renin–anjiyotensin–aldosteron blokerleri/ anjiyotensin receptor neprilisin inhibitörü

RAAS ve Neprilisin inhibitörü Sakubitrilin bir RAS blokeri ile birlikte modülasyonu, MI sonrası KY'li hastalarda ve hipertansiyonlu hastalarda faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Bu klinik sendromlarda, RAAS inhibisyonu morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde düzeltmiştir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I'ler), SV disfonksiyonu^{683–685}, önceki vasküler hastalığı^{686–688} ve yüksek riskli DM⁶⁸⁹ hastalarında mortaliteyi, MI'yi, inmeyi ve KY'yi azaltabilir.

- Bu veriler, hipertansiyon, SVEF $\leq$ %40, DM veya KBH ile birlikte KKS'li hastaların tedavisinde, kontrendike olmadığı sürece (örneğin şiddetli böbrek yetmezliği, hiperkalemi, vb.) ACE-I'lerin [veya intolerans durumlarında anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler)] önerilmesi yönünde güçlü kanıtlar sunmaktadır.

EF'si hafif derecede düşmüş ve korunmuş SV fonksiyonlu EF >%40 olan hastaları içeren çalışmalarda, ACE-I'lerin aterosklerozlu hastalarda her türlü ölümü, kardiyovasküler ölümü, ölümcül- olmayan MI, inme veya KY'yi azaltma etkisi tekdüze değildir^{686,687,690}.

24 çalışma ve 61.961 hastayı içeren bir meta-analiz, KY'si olmayan KKS hastalarında RAAS inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları ve ölümü yalnızca plasebo ile karşılaştırıldığında azalttığı, ancak aktif kontrol tedavisi ile karşılaştırıldığında azaltmadığını belgelemiştir.

- *Bu nedenle, KY veya yüksek kardiyovasküler riske sahip olmayan KKS hastalarında ACE-I tedavisi, KB hedeflerine ulaşmak için gerekli olmadıkça genellikle önerilmez.*
- Ancak yeni bir gözlemsel çalışma, ACE-I/ARB tedavisinin STEMI/ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) için PKG sonrası hastalarda önemli uzun vadeli sağkalım faydası ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bu sağkalım faydası hem korunmuş hem de azalmış SV fonksiyonu olan hastalarda belirgindir.

Bu bulgular, başlangıç SV fonksiyonlarından bağımsız olarak STEMI/NSTEMI için PKG geçiren koroner hastalarda bu ajanların kullanımını desteklemek için çağdaş kanıtlar sunmaktadır⁶⁹².

Sakubitril/valsartan kombinasyonu, ARB ve endojen natriüretik peptitlerin parçalanmasını inhibe eden bir Neprilisin inhibitörü ön ilacı (prodrug)'nı içerir. SVEF $\leq$ %35 olan hastalarda (iskemik etiyolojinin %60'ında), sakubitril/valsartanın ACE-I ile karşılaştırıldığında KY hastane yatışını ve kardiyovasküler ölümü azalttığı kanıtlanmıştır⁶⁹³. Ayrıca, sakubitril/valsartan, SV duvar stresini azaltan ve koroner dolaşımı düzelten me etkileri nedeniyle miyokardiyal iskemiye azaltabilir. Sakubitril/valsartan kullanımıyla ACE-I'e kıyasla koroner olay riski de *post-hoc analizlerde* anlamlı ölçüde azaldı⁶⁹⁴.

4.3.4. Sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri ve Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri

Sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri ve GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) reseptör agonistleri başlangıçta tip 2 DM'li hastalar için glikoz düşürücü ilaçlar olarak tasarlanmıştı; ancak, giderek artan bir kanıt grubu bu ilaçların ASKVH riskini düşürdüğünü ve glikoz düşürme potansiyellerinin ötesinde kardiyovasküler faydalar sağladığını ortaya koymuştur^{688,695-697}.

DM'li hastalar arasında, SGLT2 inhibitörü kullanımı özellikle yerleşik ASKVH'li hastalarda MACE riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir⁶⁹⁸. SGLT2 inhibitörlerinin KVH sonuçlarını düzelttiği kesin mekanizma(lar) büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak birkaç hipotez önerilmiştir^{695,696,699-702}.

- SGLT2 inhibitörlerinin faydaları aterosklerozdan çok kardiyorenal hemodinamik etkilerle ilişkili olabilir¹⁶. GLP-1 reseptör agonistlerinin kardiyovasküler faydaları, ASKVH ile ilişkili olayların düşürülmüş riskinden kaynaklanmaktadır⁷⁰³.

- Genel olarak, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerinin kardiyovasküler etki çalışmalarının sonuçları; glisemik yönetim hakkındaki kararlardan bağımsız olarak: KKS dahil olmak üzere tip 2 DM ve ASKVH'li tüm hastalar için bu ilaçların *birinci basamak tedavi* olarak önerilmelerini desteklemektedir ([Tavsiye Tablosu 19](#)).
- Düşük (KYdEF) veya korunmuş EF'li (KYkEF) KY'li hastalarda, Dapagliflozin ve Empagliflozin, tip 2 DM'nin varlığında veya yokluğunda kötüleşen KY veya kardiyovasküler ölüm riskini düşürmüştür⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁷. Son sonuçlar, SGLT2 inhibitörlerinin KY geçmişinden bağımsız olarak yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda KY, kardiyovasküler ölüm ve KY için hastaneye yatışta faydalarını göstermektedir⁷⁰⁸.

Diyabetli hastalarda ve KY'li hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımına ilişkin öneriler, diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalığın yönetimi için 2023 ESC Kılavuzu'nda⁸⁶ ve akut ve kronik kalp yetmezliğinin tanısı ve tedavisi için 2021 ESC Kılavuzu'nda⁵²⁶ ve 2023 Odaklı Güncellemesi'nde (ilgili esc [2023diyabet ve 2023KY kılavuzları w.w.w. sitemizin uzman klasöründe tam çevirisi vardır](#)) ayrıntılı olarak verilmiştir ⁷⁰⁹.

KY'li hastalarda bu ilaçların kullanımına ilişkin öneriler *Bölüm 4.3.4'te* ve [Öneri Tablosu 24'te](#) verilmiştir.

Önceden KVH'si olan hastalarda, SELECT çalışması, tip 2 DM'si olmayan aşırı kilolu veya obez yetişkinlerde GLP-1 reseptör agonisti Semaglutidin 2,4 mg dozunda haftalık deri altı uygulamasının MACE azalması üzerindeki etkisini değerlendirdi. Çalışmaya, KVH'si belirlenmiş ve VKİ'si ≥ 27 kg/m² olan 17.604 hasta dahil edildi. Hastalar semaglutid ile ilk 2 yılda vücut ağırlıklarının ortalama %9,4'ünü, plasebo ile ise %0,88'ini kaybetti. Primer kardiyovasküler son nokta (kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm, ölümcül- olmayan MI veya ölümcül- olmayan inmeden oluşan bir bileşik) 0,80'lik bir HR ile anlamlı azaldı (95% CI, 0,72-0,90; P <.001)⁴⁶⁵.

Öneri Tablosu 19 — Kronik koroner sendromlu hastalarda sodyum-glikoz ko-taşıyıcı 2 inhibitörleri ve/veya glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 19)
[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

Tip 2 diyabetli KKS hastaları

- Kardiyovasküler faydası kanıtlanmış SGLT2 inhibitörleri^c, T2DM ve KKS'li hastalarda, başlangıç veya hedef HbA1c'den ve eş zamanlı glikoz düşürücü ilaçtan bağımsız olarak KV olaylarını azaltmak için önerilir^{86,688,695,697,700} (I- A).

- T2DM ve KKS'li hastalarda, başlangıç veya hedef HbA1c'den ve eş zamanlı glikoz düşürücü ilaçtan bağımsız olarak, KV'ye fayda sağladığı kanıtlanmış GLP-1 reseptör agonistleri^d CV olaylarını azaltmak için önerilmektedir^{710,711}(I- A).

Tip 2 diyabeti olmayan KKS hastaları

- GLP-1 reseptör agonisti Semaglutid, diyabeti olmayan aşırı kilolu (VKİ >27 kg/m²) veya obez KKS hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi, MI'yi veya inmeyi azaltmak için düşünülmelidir⁴⁶⁵ (IIa- B).

Kısaltmalar: VKİ- vücut kitle indeksi; KKS- kronik koroner sendrom; KV- kardiyovasküler; GLP-1- glukagon benzeri peptid-1; HbA1c- glikozile hemoglobin; MI- miyokard enfarktüsü; SGLT2- sodyum-glikoz kotransporter 2; T2DM- tip 2 diabetes mellitus.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, sotagliflozin (alfabetik sırayla listelenmiştir).

d- Dulaglutid, efpeglenatid, liraglutid, semaglutid (alfabetik sırayla listelenmiştir).

4.3.5. Olay önleme amaçlı anti-inflamatuar ajanlar

Dört büyük çift kör çalışma, aterotrombotik KAH'li hastalarda antiinflamatuar ajanların plasebo ile etkilerini karşılaştırmıştır. CANTOS (*Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*), daha önce MI ve plazma C-reaktif proteini ≥ 2 mg/L olan 10.000'den fazla hastada anti-interlökin-1-beta monoklonal antikör Kanakinumab'ın üç dozunu plaseboya karşı test etmiştir⁷¹². En yüksek doz (her 3 ayda bir 300 mg) plazma interlökin-6 ve C-reaktif proteini ve kardiyovasküler ölüm, ölümcül- olmayan MI ve ölümcül- olmayan inme birleşik sonlanım noktasını ortalama 3,7 yıl boyunca azalttı: 100 kişi-yılında 3,90'a karşı 4,50 olay (*HR 0,86; %95 CI, 0,75–0,99; P = .031*). Diğer dozlar olumlu sonuçlar sağlamadı. Etkinliğine rağmen, ölümcül enfeksiyon riski ve yüksek maliyetler nedeniyle ilaç bu endikasyon için daha fazla geliştirilmedi. Düşük doz Metotreksat (hedef doz haftada bir kez 15-20 mg) daha önce MI veya çok damar koroner ateroskleroza ve ek DM veya metabolik sendromu olan 4786 hastada kardiyovasküler ölüm, ölümcül- olmayan MI, ölümcül- olmayan inme veya anstabil angina kaynaklı revaskülarizasyon bileşimini azaltmadı⁷¹³. Çalışma, yararsızlık nedeniyle erken sonlandırıldı (ortanca 2,3 yıllık takip).

COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), C-reaktif protein değerlerine bakılmaksızın yakın zamanda MI geçiren (<30 gün) 4745 hastada düşük doz Kolşisini (günlük 0,5 mg) plaseboya karşı test etti⁷¹⁴. Medyan 2,3 yıl boyunca, kardiyovasküler ölüm, resusite edilmiş kardiyak arrest, ölümcül- olmayan MI, ölümcül olmayan inme veya anstabil angina kaynaklı revaskülarizasyon bileşimi kolşisinde %5,5'te, plaseboda ise %7,1'de meydana geldi (*HR 0,77; %95 CI, 0,61–0,96; P = .02*). Kolşisinin her sonuç bileşeni üzerinde olumlu etkileri oldu. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı farklılık göstermedi (43'e karşı 44 olay). İshal %9,7'ye karşı %8,9 oranında bildirildi (istatistiksel olarak anlamlı değil); pnömoni, sık olmasa da, kolşisin ile plasebodan daha sık kaydedildi (%0,9'a karşı %0,4; *P = .03*).

12.000'den fazla aterotrombotik KAH⁷¹⁶ hastasını içeren yakın tarihli bir meta-analiz, Kolşisinin plaseboya kıyasla tedavi etkilerini bireysel sonuç

bileşenleri açısından tahmin etti. MI ($RR= 0,76$; %95 CI, 0,61-0,96): İnme ($RR, 0,48$; %95 CI, 0,30-0,77) ve anstabil angina kaynaklı revaskülarizasyon ($RR= 0,61$; %95 CI, 0,42-0,89) riskleri anlamlı daha düşük bulundu; ancak kardiyovasküler ölüm ($RR= 0,73$; %95 CI, 0,45-1,21), her türlü ölüm ($RR, 1,01$; %95 CI, 0,71-1,43) veya GI olaylar (günlük kolşisin dozunun 0,5 mg'ı geçmemesi koşuluyla; $RR= 1,02$; %95 CI, 0,92-1,14) anlamlı farklı bulunmadı.

Öneri Tablosu 20 — Kronik koroner sendromlu hastalarda anti-inflamatuar ilaçlara yönelik öneriler (ayrıca Kanıt Tablosu 20'ye bakın)

[Sınıf^a- Düzey^b]

- Aterosklerotik koroner arter hastalığı olan KKS hastalarında, miyokard enfarktüsünü, inme ve revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmak için düşük doz Kolşisin (günde 0,5 mg) düşünülmelidir⁷¹⁴⁻⁷¹⁶ (IIa- A).

Kısaltmalar: KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom.

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzey

Öneri Tablo 21 — Kronik koroner sendromlu hastalarda Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablo 21)

[Sınıf^a- Düzey^b]

- KKS hastalarında, hipertansiyon, diyabet veya kalp yetmezliği gibi belirli eşlik eden hastalıkların varlığında ACE-I'ler (veya ARB'ler) önerilir⁶⁸³⁻⁶⁸⁵ (I- A).
- ACE-I'ler kardiyovasküler olay riski çok yüksek olan KKS hastalarında düşünülmelidir^{686,687,690,691} (IIa- A).

Kısaltmalar: ACE-I- anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB- anjiyotensin reseptör blokleri; KKS- kronik koroner sendrom.

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

4.4. Kronik koroner sendromlar için Revaskülarizasyon

KAH'nin KABG veya PKG ile invaziv tedavisi tarihsel olarak *revaskülarizasyon* terimi altında tanımlanmıştır.

- Her iki prosedür de CFC (*Coronary flow capacity*)^{365,366} 'yı artırırsalar da ve egzersiz veya duygusal stres sırasında miyokardiyal iskemiye önlemler de koroner ateroskleroza iyileştirmezler. Her iki model ile revaskülarizasyon angina ile ilişkili sağlık durumunu düzeltirler^{50,52,71}.

Randomize ve meta-analitik kanıtlar, sol ana koroner ⁷¹⁸⁻⁷²¹, ve üç damar hastalığı olan hastalarda⁷²², özellikle de sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda, KABG için tıbbi tedaviden daha fazla sağkalım faydası olduğunu desteklemektedir^{719,723,724}. Bu kanıtların çoğu, ACE-Is/ARB'ler ve statinler gibi hastalığı değiştiren tedavilerin tanıtılmasından önce elde edilmiştir. Meta-analitik kanıtlar, PKG'nin kardiyovasküler sağkalım üzerinde potansiyel bir faydasını öne sürmektedir^{55,725,726} ki bu, KABG'ye benzer şekilde, MI'nin önlenmesiyle ilişkili görünmektedir^{55,727}.

- Genel olarak, çok damar hastalığı olan cerrahi olarak uygun hastalar arasında KABG, özellikle diyabet ve daha yüksek koroner kompleksliği olanlarda, PKG'den ve tıbbi tedaviden üstündür^{727,728}.

Son kanıtlar, (i) rutin erken revaskülarizasyonun tek başına optimal tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında değeri^{47,56,314,729}, (ii) kompleks KAH için PKG'nin KABG'ye göre değeri^{326,730} ve (iii) revaskülarizasyonda karar verme için iskemi testinin değeri^{315,317,726} konusunda tartışmalara yol açmıştır. Aynı zamanda, girişimsel teknolojiler ve ilaçlardaki gelişmeler, PKG'nin daha kompleks KAH formlarına uygulanmasını genişletmiştir⁷³¹.

4.4.1. Miyokardiyal revaskülarizasyon için uygun endikasyon

Orta veya şiddetli indüklenebilir iskemisi olan ancak sol ana arter hastalığı veya SVEF'si <%35 olmayan KAH hastalarında, 5 yıla kadar süren en büyük ISCHEMIA çalışması, iskemik kardiyovasküler olaylar veya herhangi bir nedene bağlı ölüm gibi primer son noktası için başlangıçta invaziv bir stratejinin başlangıçtaki konservatif bir stratejiye göre önemli bir fayda sağlamadığını göstermiştir⁴⁷, bu tip KKS hastalarında, optimal tıbbi tedavi sağlandıktan sonra, mümkün olduğunda revaskülarizasyonun ardından ilk anjiyografinin rolü tetiklenen tartışmadır.

CLARIFY kayıt defteri, anginası olan birçok KKS hastasının, genellikle tedavi veya revaskülarizasyonda değişiklik olmadan, zamanla semptomların çözüldüğünü ve iyi sonuçlar elde ettiğini buldu⁴⁰⁴.

- Bu bulgular, bu tip KKS hastalarının başlangıçta konservatif tıbbi tedavi almaları gerektiğini düşündürse de, ISCHEMIA çalışmasında: İnvaziv stratejiye rastgele atanan hastaların, konservatif stratejiye atananlara kıyaslanırlı olarak daha düşük oranda spontan MI ve angina ile ilişkili sağlık durumlarında daha fazla düzelme yaşadıklarını belirtmekte fayda vardır^{47,50}. Ayrıca, ORBITA 2 çalışması, minimal veya hiç antianginal ilaç almayan ve iskemi için objektif kanıtları olan stabil anginası olan hastaların, PKG tedavisinden sonra plasebo prosedürüne kıyasla daha düşük bir angina semptom skoru yaşadığını ve angina açısından daha iyi bir sağlık durumu olduğunu göstermiştir⁵².

- KK S hastalarının başlangıçta konservatif tıbbi tedavisi genellikle tercih edilse de, hastalar antianginal tedaviye

rağmen semptomatik kalırsa revaskülarizasyonla semptom iyileşmesi ihmal edilmemelidir.

ISCHEMIA çalışma sonuçlarının yayınlanmasından sonra, birkaç meta-analiz KYTT ile karşılaştırıldığında rutin *revaskülarizasyon* ile benzer genel sağ kalım ve kaçınılmaz olarak daha yüksek prosedürel MI oranları bildirirken, revaskülarizasyondan sonra spontan MI, anstabil angina ve anginal semptomlardan tutarlı bir şekilde daha fazla 'özgür' (*asemptomatik*) olduğunu doğruladı⁷³²⁻⁷³⁴. Dikkat çekici olan, bu meta-analizlerin metodolojisi, seçilmiş çalışmaları ve takip süresi bazı farklılıklar göstermesidir. Ayrıca, 'herhangi bir miyokard enfarktüsünün' bir son nokta olarak önemi, 'prosedürel enfarktüs'lerin prognostik önemi ve çeşitli MI tanımlarının uzun vadeli sonuçların tahminini nasıl etkilediği konusundaki tartışmalar nedeniyle karmaşıklaşmaktadır^{735,736}.

Mevcut en uzun takibi içeren RKÇ'lerin daha yakın tarihli bir meta-analizi, *KYTT'ye revaskülarizasyonun eklenmesinin*, tek başına KYTT ile karşılaştırıldığında kardiyak mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Kardiyak sağkalım faydası, takip süresiyle birlikte düzelmiş olup spontan MI oranının daha düşük olmasıyla doğrusal olarak ilişkilirdi⁵⁵. ISCHEMIA'da, başlangıçta yalnızca tıbbi tedaviye randomize edilen hastalarda 5 yıllık takip sırasında; önemli ölçüde daha fazla spontan MI görüldü ve bu da daha sonraki kardiyovasküler ölümle ilişkilendirildi⁷³⁷.

- Erken invaziv bir strateji, daha yüksek prosedürel MI (**esas olarak spontan MI riski**) pahasına olmak üzere, uzun vadeli kardiyovasküler olay risklerinin konservatif bir stratejiye kıyasla daha düşük olmasıyla ilişkilendirildi⁷³⁸.

ISCHEMIA çalışma popülasyonunun 7 yıla kadar uzatılmış takibi (ISCHEMIA-EXTEND), başlangıçtaki invaziv stratejiyi destekleyen kardiyovasküler mortalitede anlamlı %2,2 mutlak azalma (ayarlanmış HR 0,78; %95 CI, 0,63-0,96) ortaya ⁵⁶.

- Fayda, çok damarlı koroner arter hastalığı (KBTA'da $\geq$ %70 çap stenozu; ayarlanmış HR 0,68; %95 CI, 0,48-0,97) olan hastalarda en belirgindi ancak kardiyak olmayan mortalitede anlamlı %1,2'lik mutlak bir artışla dengelenmiştir, tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir fark yoktur (mutlak azalma %-0,7).

Öte yandan, 18 çalışmanın yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde, korunmuş veya hafif bozulmuş SVEF'li KKS hastalarında kardiyak olmayan mortalite, başlangıçtaki invaziv veya konservatif stratejiye göre anlamlı farklılık göstermemiştir⁷³⁹. ISCHEMIA çalışmasının den *post-hoc* analizinde, KAH şiddeti her nedene bağlı ölüm, MI ve çalışmanın bir primer sonlanım noktası riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir³¹⁷. Bu etki, çok damar hastalığı ve/veya proksimal LAD stenozu (KBTA'da $\geq$ %70 çap stenozu) olan hastalarda en belirgin görünmektedir.

4.4.2. Azalmış sistolik sol ventrikül fonksiyonuna ilişkin ek hususlar: Miyokardiyal canlılık, revaskülarizasyon ve onun modalitesi /yöntemi

İskemik kardiyomiyopati, KYdEF'nin önde gelen nedenidir ve yeni iskemik olaylar, uzun vadeli sağkalımı güçlü bir şekilde etkileyen kötüleşen SV fonksiyonunun ana itici güçleridir⁷⁴⁰.

- *İskemik KYdEF*, tekrarlayan iskemik ataklar (sersemleyen “*stunning*”) veya kronik hipoperfüzyona bağlı (kış uykusundaki “*hibernation*”) miyokardiyum nedeniyle işlevsiz olabilen 'canlı' miyokardla dönüşümlü olarak geri döndürülemez şekilde hasar görmüş ve nebde izi olan miyokard ile karakterizedir⁷⁴¹.
- Klasik kavramlara göre, KYTT ile birleştirilen revaskülarizasyon, işlevsiz ancak canlı miyokard segmentlerine yeterli perfüzyonu geri kazandırarak ve yeni iskemik olayları önleyerek iskemik KYdEF'li hastalarda sistolik SV fonksiyonunu ve genel prognozu sinerjik olarak düzeltir⁷⁴².

Ancak, özellikle şiddetli SV disfonksiyonu ($SVEF \leq \%35$) olan hastalarda artmış periprosedürel risk taşır. 4119 hastayı içeren 26 gözlemsel çalışmanın meta-analizi; şiddetli SV disfonksiyonlu, ameliyat öncesi ortalama EF $\%24,7$ olan hastalarda, KABG'nin kabul edilebilir operatif mortalite ($\%5,4$; $\%95$ CI, $\%4,5$ - $\%6,4$) ve 5 yıllık aktüeryal (gerçekçi) sağkalım ($\%75$) ile gerçekleştirilebileceğini göstermiştir⁷⁴³.

- 1990'larda, gözlemsel çalışmalar şiddetli koroner arter hastalığı, önemli sol ventrikül disfonksiyonu ve görüntüleme testlerinde miyokardiyal canlılık kanıtı olan hastalarda revaskülarizasyondan sonra sağ kalımın düzeldiğini bildirdi⁷⁴⁴.

PARR-2 (*PET and Recovery Following Revascularization*) çalışması, iskemik kardiyomiyopati şüphesi olan 430 hastayı F-18-florodeoksiglukoz PET destekli stratejiye veya standart bakıma rastgele ayırdı. PET yardımıyla 1 yılda kardiyak olayların daha düşük riskine doğru anlamlı olmayan bir eğilim olsa da⁷⁴⁵, 5 yıllık takipte kardiyak olaylarda genel bir azalma görülmedi⁷⁴⁶. Ancak, PET önerilerine uyulduğu takdirde önemli faydalar gözlemlendi ($\%25$ protokol ihlali hariç tutulduktan sonra)⁷⁴⁶. *Post-hoc* analizler ve alt çalışmalar, PET rehberliğindeki bir stratejinin olumlu sonuçlarını doğruladı^{747,748}.

STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) çalışması, KABG için uygun sol ana hastalığı olmayan ve $SVEF \leq \%35$ olan 1212 KAH hastasını, KABG ve KYTT veya yalnızca KYTT alacak şekilde rastgele ayırdı. Çalışma, 4 yıllık medyan takipte tüm nedenlere bağlı ölüm oranı olan primer son noktasına ulaşamadı (*KABG ile HR*, $0,86$; $\%95$ CI, $0,72$ - $1,04$; $P = .12$)⁵³.

Ancak, 9,8 yıllık medyan takipte, hem tüm nedenlere bağlı hem de kardiyovasküler mortalite, KYTT'ye kıyasla KABG ile anlamlı ölçüde azaldı

(%66,1'den %58,9'a; HR 0,84; %95 CI, 0,73-0,97; P = .02; ve %49,3'ten %40,5'e; HR 0,79; %95 CI, 0,66-0,93; P = .006, sırasıyla)⁵⁴.

- KABG ile kardiyovasküler mortalitedeki azalma, *üç damar hastalığı* olan hastalarda daha fazlaydı⁵⁴ ve tüm nedenlere bağlı mortalite azalması; kardiyovasküler ölümlerin yaşlı hastalara kıyasla daha büyük bir ölüm oranını oluşturduğu *genç hastalarda* daha fazlaydı (etkileşim için P = .004)⁷⁴⁹.

Canlılık, STICH hastalarının %50'sinde SPECT, dobutamin ekokardiyografi veya her ikisiyle değerlendirildi (298'i KABG'ye randomize edildi ve 303'ü yalnızca KYTT'ye randomize edildi)⁷⁵.

- Miyokardiyal canlılığın varlığı veya yokluğu ile KYTT'nin üzerindeki ('artı') KABG'nidüzelmış SV işlevi veya uzun vadeli sağkalım faydası arasında önemli bir etkileşim yoktu^{747,748,750}.

İskemik KY'li hastalarda KABG ve PKG'yi doğrudan karşılaştıran hiçbir RKÇ yapılmamıştır. 1983 ile 2016 arasında yayınlanan, STICH dahil üçü hariç çoğunlukla gözlemsel olan 21 çalışmanın meta-analizi, çoklu damar hastalığı ve SV sistolik disfonksiyonu olan Uygun hastalarda KYTT geçmişine sahip KABG ve PKG; KABG veya PKG ile revaskülarizasyon, KYTT ile karşılaştırıldığında uzun vadeli sağkalımı düzeltti, ancak PKG ile karşılaştırıldığında KABG sağkalım faydası ve daha düşük MI veya tekrar revaskülarizasyon riski sağladı ve inme insidansı biraz daha yüksekti⁷⁵¹.

İki büyük kayıtta gösterildiği gibi, iskemik KY ve çok damar hastalığı olan hastaların tedavisinde PKG, KABG'ye göre giderek daha fazla kullanılmaktadır^{752,753}.

- Bu kayıtlar, KABG'nin, KAH ve SVEF $\leq$ %35 olan hastalarda PKG'ye kıyasla uzun vadeli tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite riskinin daha düşük olması ve daha düşük MACE ile ilişkili olduğunu öne sürse de^{752,753}; *yaş, önceki MI öyküsü, KAH şiddeti ve revaskülarizasyonun tamamlanmışlığı (completeness of revascularization)* gibi temel özelliklerdeki önemli farklılıklar göz önüne alındığında, bu gözlemsel çalışmaların büyük bir dikkatle yorumlaması önemlidir⁷⁵⁴.

İskemik KY'nin şiddetli derecede bozulmuş sol ventrikül disfonksiyonu ve çok damar koroner arter hastalığı ile tedavisinde KABG ile PKG'nin karşılaştırılması için devam eden çalışmaların (NCT05427370 ve NCT05329285) sonuçları beklenmektedir.

REVIVED-BCIS2 (*Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction*) çalışmasında, bozulmuş SV fonksiyonu ($EF \leq$ %35), PKG'ye uygun yaygın KAH ve en az dört disfonksiyonel miyokardiyal segmentte miyokardiyal canlılık kanıtı olan 700 hasta, PKG artı KYTT veya sadece KYTT stratejisine randomize edildi⁷²⁹. PKG 3,4 yıllık bir takipten sonra, tüm nedenlere bağlı ölüm veya KY için yeniden hastaneye yatışın bileşik primer sonlanım noktasında anlamlı bir azalma göstermedi (HR 0,99; %95 CI, 0,78-1,27; P = .96). PKG ile tedavi edilen hastaların, semptomları hafif

geçici düzelmeler gösterdi ve KYTT ile karşılaştırıldığında genel SV fonksiyonunda artımlı bir düzelme olmadı.

Hastaların %87'sinde gerçekleştirilen REVIVED-BCIS2'nin önceden belirlenmiş ikincil analizi, canlılık derecesi (KMR veya dobutamin stres ekokardiyografisi ile değerlendirilir) ile sonuçlar arasında önemli korelasyonlar kurmada başarısız oldu, nedenle bu sonuçlar revaskülarizasyonla *tersine çevrilebilen* geleneksel miyokardiyal hibernasyon kavramına meydan okudu (*'tersine çevrilemeyen'*)⁷⁵⁵.

- Ancak analiz, *PKG yapıp yapılmadığına bakılmaksızın daha büyük miktardaki canlı olmayan miyokardın primer sonuç açısından artan bir riskle bağlantılı olduğunu* buldu ve bu da canlılık değerlendirmesinin risk sınıflandırması için yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

İki ana RKÇ, STICH ve REVIVED-BCIS2, çeşitli yönlerden farklılık göstermektedir. REVIVED-BCIS2 çalışma hastaları, STICH çalışmasındaki hastalardan ortalama 10 yaş daha büyüktü, daha az sıklıkta MI öyküsü vardı

(%50'ye karşı %78) ve başlangıçta anjinsiz olma olasılıkları daha yüksekti (%67'ye karşı %36). REVIVED-BCIS2, üç damar hastalığı olan daha az hastayı içeriyordu (%38'e karşı %60). Ek olarak, REVIVEDBCIS2'deki hastalar daha modern HF tedavisi aldılar ve daha yaygın olarak ICD/CRT (kardiyak resenkronizasyon tedavisi) ile tedavi edildiler (%21/53'e karşı %2/19). Son olarak, takip süresi STICH denemelerine kıyasla daha kısaydı. Tüm bu faktörler, PKG'nin sağ kalım üzerinde herhangi bir etkisinin olmamasına katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, yukarıdaki çalışmaların heterojen tasarımları, alt grup analizlerinin istatistiksel yetersizliği, yaşayabilirlik değerlendirmelerinin heterojen yöntemlerine (örneğin metabolizmaya, kasılma rezervine veya nebde izi kapsamına dayalı) ve değişken kantifikasyon (ikili veya sürekli) yaşayabilirliğin nasıl tanımlanması gerektiğine⁷⁵⁶ ve iskemik KYdEF hastalarında ne zaman ve neden değerlendirilmesi gerektiği konusunda birçok açık soru bırakmaktadır.

Örneğin, miyokardiyal yaşayabilirliğin klasik ikili tanımı, daha çağdaş paradigmalardan ve yaşayabilir miyokardiyal bölgeler ile karşılık gelen perfüze edici arterlerin uygulanabilir revaskülarizasyonu arasındaki anatomik hizalamaya (düzenlemeye) daha fazla odaklanmaktan faydalanabilir⁷⁴¹.

- Ayrıca, terapötik amaçlar yerel ve genel SV işlevini düzeltmenin ötesine geçmeli ve yeni iskemik olaylara⁷²⁷ ve bunların ardından gelen muhtemelen ölümcül aritmilere karşı koruma sağlamalıdır. Bu nedenle, optimum hasta yönetimi ve iyileştirilmiş sonuçlar için son derece uzmanlaşmış görüntüleme, KY, aritmi ve revaskülarizasyon uzmanlarını içeren bütünlük bir yaklaşıma ihtiyaç vardır.

4.4.3. Ek hususlar—tam veya kısmi revaskülarizasyon

İskemiye neden olan tüm damarlar ve lezyonları tedavi eden tam revaskülarizasyon, eksik revaskülarizasyona tercih edilir⁷⁵⁷. Ancak, klinik durum, komorbidler (eşlik eden hastalıklar), anatomik ve prosedürel özellikler, ileri yaş veya kırılganlık (*frailty*) gibi çeşitli faktörler tam revaskülarizasyonun uygulanmasını etkileyebilir^{758,759}. Ayrıca, tam revaskülarizasyonun odak noktasının anatomik mi yoksa işlevsel mi olması gerektiği hala belirsizdir.

SYNTAX (*SYnergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*) çalışmasının PKG grubunda, eksik anatomik revaskülarizasyonu gösteren daha yüksek bir rezidüel SYNTAX skoru, daha yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir⁷⁶⁰.

- Ancak, PKG ile anatomik olarak eksik ancak işlevsel olarak tam revaskülarizasyonun sonuçları anatomik olarak tam revaskülarizasyondan daha üstündür^{49,308,761}.

Dikkat çekici olan ise son çalışmalar kompleks koroner stentlemeden sonra iyi anjiyografik sonuçlara rağmen önemli düzeyde rezidüel iskeminin devam edebileceğini öne sürmektedir.

Bireysel raporlar, eksik revaskülarizasyonun, tam revaskülarizasyona kıyasla artan mortalite ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir⁷⁶².

- Ek olarak, istenmeyen eksik revaskülarizasyon, anatomik kompleksliğin ve komorbidlerin bir vekil markeri gibi görünmekte olup, doğal KAH'ın daha hızlı progresyonuna yatkınlık yaratmaktadır^{760,763}.
- PKG ile anatomik eksik revaskülarizasyonun önemli bir öngörücüsü kronik total oklüzyonun varlığıdır.

Randomize çalışmalar kronik total oklüzyon lezyonlarda PKG ile angina ve QoL (yaşam kalitesi)'de düzelmeler gösterdi^{764,765}, ancak mortalite riski ve MI oranlarında herhangi bir azalma göstermede başarısız oldu⁷⁶⁴⁻⁷⁶⁷.

- Yüksek riskli çok damarlı koroner arter hastalığı olan hastalarda, eksik anatomik revaskülarizasyon, KABG ile tedavi edilenlere kıyasla PKG ile tedavi edilenlerde daha sık bildirilmektedir. Oran, PKG için %32 ila %56 ve KABG için %30 ila %37 arasında değişmektedir^{759,762,768}. Ancak, bu verilerin yorumlanması birkaç faktör nedeniyle zordur.

Bu faktörlerden ilki, tam revaskülarizasyonun tek tip bir tanımının olmaması^{769,770}. İkincisi ile PKG ile revaskülarizasyonun tamlığı işlemden hemen sonra değerlendirilebilse de, birçok hastanın tam revaskülarizasyona ulaşması için aşamalı prosedürlere ihtiyaç duymasıdır. Üçüncüsü ise KABG'den sonraki ilk yıl içinde hastaların %20 ila %40'ı KBTA ile belirlendiği üzere asemptomatik greft yetersizliği yaşayabilmesi⁷⁷¹⁻⁷⁷³. Bu nedenle, bir revaskülarizasyon yönteminin seçimi yalnızca revaskülarizasyonun tamlığına dayandırılmaz, bunun yerine *ortak karar alma* ve *risk-fayda değerlendirmesi* yoluyla belirlenmelidir.

4.4.4. Klinik risk ve anatomik kompleksliğin değerlendirilmesi

Hem KABG hem de PKG zaman içinde sürekli teknik düzeltilmeler ve daha iyi klinik sonuçlar göstermiş olsa da^{774,775}, revaskülarizasyonun potansiyel faydası prosedürel riske karşı dikkatlice değerlendirilmelidir.

STS-PROM (*Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*) risk modeli, sürekli kalibrasyonu nedeniyle KABG hastalarında perioperatif mortalite ve komplikasyonları tahmin etmede EuroSCORE II risk modelinden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır⁷⁷⁶. Ayrıca, KABG geçiren hastalarda 30. günde tüm nedenlere bağlı ölüm için tatmin edici bir ayrımcılık gösterdi ve yüksek (>%8) ve orta (4% ila 8%) ile düşük (<%4) cerrahi mortalite riskinin ayırt edilmesine olanak sağladı. Öncelikle cerrahi risk değerlendirmesi için tasarlanmış olsa da, STS-PROM skoru, çok damar hastalığı olan hastalarda PKG yoluyla revaskülarizasyon riskini değerlendirmek için de kullanılabilir, çünkü son çalışmalar³²⁶ PKG ve KABG arasında benzer mortalite oranları göstermiştir.

Ancak EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) çalışmasına katılan sol ana koroner arter hastalığı (LMCAD – *left main coronary artery disease*) olan hastalarda STS risk modelleri, perioperatif mortalite ve böbrek yetmezliği açısından KABG sonuçlarını tahmin etmede etkiliydi ancak PKG için etkili değildi⁷⁷⁷. İlginçtir ki, STS inme riski modeli, KABG ile karşılaştırıldığında PKG için sonuçları tahmin etmede daha başarılıydı. Hem KABG hem de PKG yoluyla LMCAD revaskülarizasyonundan sonra istenmeyen olayları hassas bir şekilde tahmin etmek için daha doğru risk tahmin araçlarına ihtiyaç vardır. Kırılabilirlik veya karaciğer sirozu gibi diğer klinik faktörlerin^{778,779} ameliyat sonrası mortaliteyi artırdığı bulunmuştur ve karar verme sürecinde dikkate alınmalıdır⁷⁸⁰.

SYNTAX skoru, sol ana koroner arter (LMCA) veya çok damarlı koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner lezyonların kompleksliğini ölçmek ve klinisyenlerin Kalp Ekibi tartışmaları sırasında en uygun revaskülarizasyon prosedürüne karar vermelerine yardımcı olmak için anjiyografik bir tabakalandırma aracı olarak prospektif olarak geliştirilmiştir⁷⁸¹.

- Ancak, SYNTAX skorunun da sınırlamaları vardır. Birincisi, *her lezyonun ayrıntılı anjiyografik değerlendirmesini* gerektiren zaman alıcı bir skordur. İkincisi, hesaplanmasında gözlemciler arası anlamlı değişkenlik vardır ve çekirdek laboratuvar ile operatör tarafından hesaplanan SYNTAX skoru arasında zayıf bir korelasyon raporlanmaktadır⁷⁷⁹. Üçüncüsü, obstrüksiyonu ölçen ancak plak yükünü ölçmeyen anatomik bir skordur. Dördüncüsü, fizyolojik ve klinik değişkenleri hesaba katmaz.⁷⁸² Makine öğrenimi bu süreci hızlandırabilir ve klinik risk skorlarından⁷⁸³ üstün ve klinik karar almayla ilgili prognostik bilgiler üretebilir.

SYNTAX II skoru, anatomik SYNTAX skorundan daha iyi bir şekilde KABG ve PKG arasındaki karar verme sürecini yönlendirmek için *klinik ve anatomik özellikleri birleştirilerek* geliştirilmiştir^{784,785}. SYNTAX II skorunun yararlılığı birçok çalışmada

gösterilmiş olsa da⁷⁸⁵⁻⁷⁸⁷, EXCEL çalışmasında 4 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranını abartmıştır⁷⁸⁸. FREEDOM, BEST ve PRECOMBAT çalışmalarının popülasyonunda SYNTAX Extended Survival (SYNTAXES) verileri ve harici doğrulama kullanılarak güncellenen sürüm SYNTAX skoru II 2020, 5 yıllık MACE'yi tahmin etmede orta düzeyde ayrımcılık (*sırasıyla* PKG ve KABG için *c-index* 0,62 ve 0,67) ve 10 yıllık mortaliteyi tahmin etmede kabul edilebilir ayrımcılık gösterdi. Başka bir doğrulama çalışması skorunun 5 yılda LMCAD ve/veya çok damarlı KAH'li bir Japon kohortunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı için kabul edilebilir ayrımcılık gösterdiğini gösterdi⁷⁸⁷, ancak burada prospektif bir ortamda harici doğrulama eksik kalmıştır⁷⁸³.

BCIS-JS (*British Cardiovascular Intervention Society myocardial jeopardy score*), SYNTAX puanına bir alternatiftir ve KAH ciddiyeti ve kapsamının değerlendirilmesini sağlar. PKG'den sonra ölüm oranını tahmin etmede ve revaskülarizasyonun eksiksizliğini değerlendirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır⁷⁹⁰, ancak SYNTAX skoru kadar yaygın olarak kullanılmaz.

4.4.5. Miyokardiyal revaskülarizasyon yönteminin seçimi

Her iki miyokardiyal revaskülarizasyon yöntemi de (PKG ve KABG) uygun şekilde seçilmiş hastalarda, *tek başına KYTT başarısız olduğunda*, farklı mekanizmalar aracılığıyla da olsa mükemmel sonuçlar elde edebilir.

4.4.5.1. Tek veya iki damar koroner arter hastalığı olan hastalar.

Daha geniş bir KAH hastaları yelpazesini içeren çalışmaların randomize kanıtları ve alt grup analizleri, ölüm, inme veya MI açısından proksimal LAD tutulumu olsun veya olmasın, bir veya iki damar KAH'si olan hastalarda PKG ve KABG benzer performans gösterdi⁷⁹¹⁻⁷⁹⁷.

- Kompleks LAD lezyonları olan hastalarda, PKG'den sonra geç tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı, KABG'den daha yüksektir⁷⁹⁷, ancak KABG, doğal riskleri, hastanede kalış ve iyileşme süreleri daha uzun olan daha invaziv bir prosedürdür⁷⁵⁸.

4.4.5.2. Korunmasız sol ana koroner arter hastalığı olan hastalar.

Son yirmi yılda, birkaç çalışma, korunmasız LMCAD'li veya korunmasız çoklu damar koroner arter hastalığı olan hastalarda PKG ve KABG'yi karşılaştırdı ^{326,728,730,798-801} (Tablo 9 [bakınız: European Heart Journal (2024, s. 59) 00, 1–123/ <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>]).

Bu çalışmalara dahil edilen hastaların hem KABG hem de PKG için kabul edilebilir bir risk seviyesinde uygunluk kriterlerini karşılaması ve koroner anatomilerinin her iki prosedürde de tam revaskülarizasyona izin vermesi gerekiyordu. Ancak, katı dahil etme kriterleri nedeniyle bu çalışmalara yalnızca küçük bir uygun hasta yüzdesi (%6 ila %40 arasında) dahil

edildi^{798,801}. Katı dahil etme kriterleri, daha düşük bir komorbid hastalık yüküne sahip nispeten genç bir popülasyonun (ortalama yaş <66) kaydedilmesiyle sonuçlandı^{728,730,798,80}.

RKÇ'lerin meta-analizleri, LMCAD için hem KABG hem de PKG için ölüm riskinin, müdahaleden 5-10 yıl sonrasına kadar yüksek SYNTAX skoruna sahip hastalar için bile benzer olduğunu göstermiştir.

- Ancak, inme riski KABG ile daha yükseksen, spontan erken MI riski PKG ile daha yüksektir^{728,730,800,802-804}. Dört randomize çalışmanın bireysel hasta veri meta-analizinde⁷³⁰; 5 yıllık mortalite, PKG veya KABG ile tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak farklı değildi [11,2% - 10,2%; HR 1,10 (95% CI, 0,91-1,32); P = .33; mutlak risk farkı %0,9]. Benzer bir tedavi etkisi 10 yıllık mortalite için de gözlemlendi [22,4% - 20,4%; HR 1,10 (95% CI, 0,93-1,29); P = .25; mutlak risk farkı %2,0].

Spontan MI, KABG kolunda daha düşüktü [6,2% - 2,6%; HR 2,35 (95% CI, 1,71-3,23); P <.0001; mutlak risk farkı %3,5]. Ancak periprosedürel MI sonuçları, analizin protokol tanımına mı yoksa MI'nin evrensel tanımına mı kullandığına göre farklılık gösterdi (sadece iki çalışma için mevcuttur). İnme genel olarak istatistiksel olarak farklı değildi [2,7% - 3,1%; HR 0,84 (95% CI, 0,59-1,21); P = .36; mutlak risk farkı -0,4%]. Ancak, ilk 12 aylık takibin önceden belirlenmiş bir analizinde, inme PKG'den sonra KABG'den daha düşüktü [0,6% - 1,6%; HR 0,37 (95% CI, 0,19-0,69); P = .002; mutlak risk farkı -1,0%]⁷⁸².

SYNTAX skoruna ve ek olarak tutulan koroner damar sayısına dayalı alt grup analizi, SYNTAX *skoru* ≤32 veya LMCA stenozu ile 0/1 damar hastalığı olan için KABG ve PKG arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranında bir fark ortaya koymamıştır.

- Ancak, SYNTAX skoru >32 (HR 1,30; %95 CI, 0,92-1,84) ve/veya LMCA stenozu ile 2/3 damar hastalığı olan (HR 1,25; %95 CI, 0,97-1,60) için PKG ile tüm nedenlere bağlı ölüm oranında daha yüksek bir eğilim kaydedilmiştir⁷⁸². Dikkat çekici olarak, LMCA stenozu hastaların %75'inde distal bifurkasyonu içeriyordu ve bifurkasyon lezyonunun olmaması mortalite üzerinde bir etkiye sahip değildi⁷³⁰.

- *Gerçek bifurkasyon sol ana lezyonlar* (Medina tip 1,1,1 veya 0,1,1 olarak tanımlanır, hem ana damar hem de yan damar >%50 daralmış, referans çapları ≥2,75 mm)⁸⁰⁵, sıklıkla 2 stent tekniği gerektirir, bifurkasyon olmayan lezyonlardan daha kötü klinik sonuçlara sahiptir⁸⁰⁶⁻⁸⁰⁸. *Anjiyografide LMCA bifurkasyon stentlemesinden sonra mükemmel sonuçlara rağmen*, hastaların %13'ü hala daha yüksek uzun vadeli kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan rezidüel iskemi yaşıyor⁸⁰⁹.
- Stent genişlemesini optimize etmek ve yan dal tutulmasını önlemek için *intrakoroner görüntüleme* rehberliğinin kullanılması, bifurkasyon LMCA lezyonlarının PKG'sinden sonra sonuçları düzeltebilir⁸¹⁰. Operatör deneyimi, müdahaleli prosedürlerden sonraki sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir.

Çin'den tek merkezli bir çalışma, daha fazla prosedür gerçekleştiren operatörlerin (yılda >15) korumasız LMCA PKG için daha iyi sonuçlara sahip olduğunu buldu⁸¹¹. İngiliz Kardiyovasküler Girişim Derneği (*British Cardiovascular Intervention Society*)'nin 2012 ile 2014 yılları arasında korumasız LMCA için PKG uygulanan 6724 hastaya ilişkin ulusal PKG veri tabanından elde edilen sonuç verilerinin analizi, operatör tarafından gerçekleştirilen prosedürlerin volumunun korumasız LMCA'nın PKG'sinden sonraki sonucu belirlemede önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur⁸¹².

Yüksek volumlu operatörler, düşük volumlu operatörlere kıyasla daha fazla komorbid yük ve KAH kompleksliği olan hastalarda PKG'leri üstlenmiş olsalar da, 12 aylık sağ kalım yüksek volumlu operatörlerde daha düşüktü [olasılık oranı (*dds ratio [OR]*) 0,54; %95 GA, 0,39–0,73].

- Operatör volumu ile üstün 12 aylık sağ kalım arasında yakın bir ilişki gözlemlendi (P <.001).

2022 Ortak ESC/EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) görev gücü yakın zamanda PKG veya KABG için uygun anatomiye sahip düşük riskli cerrahi hastalarda LMCAD'nin revaskülarizasyonuna ilişkin 2018 kılavuz önerilerini inceledi⁷⁸². İnceleme esas olarak Mart 2005 ile Ocak 2015 arasında 4394 hastayı içeren dört randomize klinik çalışmadan KABG veya PKG için LMCAD'den sonraki uzun vadeli sonuçların son bireysel hasta veri meta analizine⁷³⁰ dayanıyordu.

- İnceleme, revaskülarizasyon gerektiren sol ana kök (sol ana koroner) hastalığı olan stabil KKS hastaları için her iki tedavi seçeneğinin de "*hasta tercihi, uzmanlık bulunabilirliği ve lokal operatör hacimlerine*" bağlı olarak klinik olarak makul/mantıklı olduğunu doğruladı.

- KABG ile revaskülarizasyonun önerilen seçenek olması: *Sınıf I* öneri ve ve A kanıt düzeyi ile birlikte önerildi. PKG ise genel olarak *Sınıf IIa* öneri ve A kanıt düzeyi ile birlikte önerildi.

- Mevcut kılavuzlar, her iki revaskülarizasyon modeline uygun hastalar arasında, spontan MI ve tekrarlayan revaskülarizasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle, KABG'nin PKG'ye göre genel olarak tercih edilen revaskülarizasyon modeline olarak önerildiğini doğrulamaktadır^{730,782}. Ayrıca, PKG'nin KABG'ye eşdeğer revaskülarizasyon bütünlüğü sağlayabildiği, düşük komplekslikte anlamlı LMCA stenozu olan hastalarda (SYNTAX skoru ≤ 22), daha düşük invazivliği ve daha düşük olmayan sağ kalımı nedeniyle, PKG'nin KABG'ye bir alternatif olarak önerildiğini kabul etmektedir^{718,728,730,802,813}.

4.4.5.3. Çok damarlı koroner arter hastalığı olan hastalar

SYNTAX ve SYNTAXES randomize çalışmaları, PKG ve KABG'yi çoklu damar KAH'si için korumasız LMCAD ile olan veya korumasız LMCAD olmayan ile

karşılaştırarak, SYNTAX puanına bağlı olarak hayatta kalma ve kardiyovasküler olaylardan uzaklık açısından farklılıklar bildirdi^{795,798,823}. SYNTAX çalışmasının (SYNTAXES çalışması) yakın zamanda yayınlanan 10 yıllık takip sonuçları, her iki revaskülarizasyon yönteminde de benzer tüm nedenlere bağlı ölüm oranları bildirmiştir⁷⁹⁵, PKG için randomize edilen SYNTAX skorları ≥ 33 olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek mortalite vardı (HR 1,41; %95CI, 1,05–1,89)⁷⁹⁵;

- PKG ve KABG arasında, *DM varlığında* kompleks çok damarlı KAH'li hastalarda 5 yıllık mortalitede anlamlı bir fark bildirilmiştir (PKG 'den sonra %15,7, KABG'den sonra %10,7; HR 1,44; %95 CI, 1,20–1,77; $P = .0001$)⁷²⁸.

4.4.5.4. Perkütan koroner girişim geçiren çok damarlı koroner arter hastalığı hastalarında koroner basınç rehberliğinin etkisi

Çok damarlı koroner arter hastalığı (KAH) hastalarını içeren klinik çalışmalarda, KABG ile karşılaştırıldığında PKG'yi takiben tekrarlayan revaskülarizasyon oranlarının sürekli olarak daha yüksek olduğu ve bunun sonuçlar üzerinde anlamlı etkileri bulunduğu gösterilmiştir⁸²⁵.

Modern DES'lerin kullanımıyla, PKG'dan sonra tekrar revaskülarizasyon oranı düşmüştür^{725,795,802,820}. FFR kılavuzluğunda PKG ile anjiyografi kılavuzluğunda PKG'ye kıyasla daha düşük revaskülarizasyon oranları görülmüş ve FFR grubuna daha az stent yerleştirilmiştir⁸²⁶.

FAME 3 çalışmasında, sol ana koroner arter (LMCA)'yı içermeyen üç damarlı KAH'li 1500 hasta, FFR tarafından yönlendirilen ikinci nesil DES'li (dayanıklı polimer Zotarolimus salan stentler) PKG'ye veya KABG'ye rastgele atandı³²⁶.

1 yıllık takipte, bileşik birincil son nokta olan MACCE (*Major adverse cardiac or cerebrovascular events*)'nin; (herhangi bir nedene bağlı ölüm, MI, inme veya tekrarlayan revaskülarizasyon) insidansı, FFR kılavuzluğunda PKG'ye atanan hastalarda %10,6 ve KABG cerrahisine atanan hastalarda %6,9 idi (HR 1,5; %95 GA, 1,1–2,2), bu bulgular daha aşağı- olmama (*noninferiority*) ile tutarlı değildi (daha düşük olmama için $P = .35$)³²⁶. 3 yıllık takipte, PKG için MACCE oranı KABG'ye kıyasla hala önemli ölçüde daha yüksekti (%18,6'ya karşı %12,5; HR 1,5; %95CI, 1,2–2,0; $P = .002$), bu da 1 yıllık takip sonuçlarıyla tutarlıydı.

Ancak, FFR kılavuzlu PKG'den sonra ölüm, MI veya inme bileşiminin insidansında KABG'ye kıyasla hiçbir fark yoktu (%12,0'a karşı %9,2; HR 1,3; %95 CI, 0,98–1,83; $P = .07$). Ölüm oranları (%4,1'e karşı %3,9; HR 1,0; %95 GA, 0,6–1,7; $P = .88$) ve inme (%1,6'ya karşı %2,0; HR 0,8; %95 GA, 0,4–1,7; $P = .56$) farklı değildi, MI ise PKG'den sonra daha sık meydana geldi (%7,0'e karşı %4,2; HR 1,7; %95 GA, 1,1–2,7; $P = .02$)⁸²⁷. Tekrarlayan revaskülarizasyon, PKG'dan sonra daha sıkı (%11,1'e karşı %5,9; HR 1,9; %95 CI, 1,3–2,7; $P = .001$).

Dikkat çekici olan, hem PKG hem de KABG'den sonra, olay oranlarının üç damarlı KAH'lı hastaların SYNTAX kohortundan daha düşük olmasıydı (yaklaşık yarı yarıya).

Muhtemelen PKG ve KABG'deki prosedürel ilerlemeler ve KYTT'deki gelişmeler nedeniyle, iki yöntem m arasındaki MI oranlarında daha dar bir fark vardı. Daha az kompleks koroner arter hastalığı olan hastalarda (SYNTAX skoru ≤ 22), sonuçlar KABG'den sonraki kadar olumluydu.

4.4.5.5. Sanal perkütan koroner girişim: *Perkütan koroner girişim planlaması için koroner anatomi ile koroner basınç haritalamasının kombinasyonu*

PKG sonrası FFR/iFR (*Instantaneous wave-free ratio*) /QFR'nin PKG sonrası sonuçlar üzerindeki etkisine dair kanıtlar artmaktadır⁸²⁸⁻⁸³³.

- Bu hastaların dörtte birinde anjiyografik olarak başarılı PKG'dan sonra rezidüel iskemi (FFR $< 0,80$ veya iFR $\leq 0,89$) vardır ve bu vakaların yaklaşık %80'i yalnızca anjiyografi ile tanımlanamayan fokal lezyonlara atfedilebilir⁸³⁰.

Randomize bir çalışma, post-PKG iFR/FFR'nin post-dilatasyon veya ek stent implantasyonu dahil olmak üzere ek intrakoroner girişim ile düzeltilebileceği, ancak vakaların %18'inde $\leq 0,80$ olarak kaldığını bildirdi⁸²⁹.

- Ön sonuçlar, iFR geri çekme veya QFR haritalamasının intrakoroner anjiyografi (IKA)'nın anatomik bilgilerine bindirilmesiyle invaziv koroner basınç haritalamasının birleşiminin; '*sanal PKG*' yaklaşımının bir parçası olarak stent konumu ve stent uzunluğunun herhangi bir kombinasyonu için post-PKG koroner basıncını doğru tahmin ettiğini, ^{348.834}, ve "vakaların yaklaşık %30'unda prosedürel planlamanın değiştirilmesini" sağladığını göstermektedir⁸³⁵.

AQVA (*Angio-based Quantitative Flow Ratio Virtual PCI Versus Conventional Angio-guided PCI in the Achievement of an Optimal Post-PCI QFR*) çalışması ($n = 300$), QFR/IKA tabanlı sanal PKG stratejisinin, anjiyografi tabanlı PKG'ye kıyasla daha yüksek bir PKG sonrası QFR $\geq 0,90$ oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (%93,4'e karşı %84,9, $P = .009$)⁸³⁶.

DEFINE GPS çalışması (NCT04451044) şu anda bu konuyu daha da açıklığa kavuşturmak ve PKG sonrası klinik sonuçları düzeltmek için iFR geri çekilmesi ve '*sanal PKG*' ile işlem öncesi koroner basınç haritalamasının klinik faydasını araştırmaktadır.

Sanal PKG- KBTA'dan alınan anatomik bilgilerle FFR-BT'den alınan bilgilerin birleştirilmesiyle gerçekleştirilebilir.

- FFR-BT/KBTA tabanlı sanal PKG'nin IKA tabanlı *sanal PKG'ye göre iki teorik avantajı* vardır: (i) invaziv inceleme gerektirmez ve (ii) damar duvarı/plak kompozisyonu hakkında bilgi sağlar⁸³⁷.
- FFR-BT/KBTA tabanlı sanal PKG'nin, PKG sonrası FFR⁸³⁸'i doğru bir şekilde tahmin ettiği ve lezyonların %31'inde ve hastaların %45'inde PKG prosedür planlamasını değiştirdiği gösterilmiştir⁸³⁹.

P4 (*Procedural and PCI Plan*) çalışması (NCT05253677), bu konuyu daha da açıklığa kavuşturmak ve PKG sonrası klinik sonuçları düzeltmek için şu anda iFR tabanlı sanal PKG'nin klinik faydasını araştırmaktadır.

4.4.5.6. Perkütan koroner girişim geçiren çok damarlı koroner arter hastalığı olan hastalarında intrakoronar görüntüleme rehberliğinin etkisi

Son zamanlarda üç büyük randomize çalışma, 'kompleks' PKG sırasında intrakoronar görüntülemenin klinik faydasını araştırdı. Bir çalışma, RENOATE-COMPLEX PCI⁸⁴⁰ esas olarak IVUS'un faydasını araştırdı (%74 IVUS, %26 OCT), diğer ikisi ise, OCTOBER⁸¹⁰ ve ILUMIEN IV⁸⁴¹, OCT'nin faydasını araştırdı. Önemlisi, OCTOBER (gerçek bifurkasyon lezyonları) ve RENOATECOMPLEXPCI (gerçek bifurkasyon lezyonları, uzun lezyonlar, kronik total oklüzyon lezyonları dahil) 'anatomik olarak' kompleks lezyonlara odaklanırken, ILUMIEN IV 'kompleksliği' klinik bağlama (DM ve STEMI/NSTEMI) ve/veya lezyonların anatomik özelliklerine göre tanımlamayı tercih etti.

RENOATE-COMPLEX PCI'da, intravasküler görüntüleme kılavuzlu PKG, anjiyografi kılavuzlu PKG'ye göre kardiyak bir nedenden, hedef damarla ilişkili MI'dan veya klinik olarak yönlendirilen hedef damar revaskülarizasyonundan kaynaklanan bir bileşik ölüm riskini 2 yıl daha düşük hale getirdi (%7,7'ye karşı %12,3; HR 0,64; %95 CI, 0,45-0,89; P = .008)⁸⁴⁰.

OCTOBER'de, OCT kılavuzluğunda yapılan PKG, anjiyografi kılavuzluğunda yapılan PKG'ye kıyasla kardiyak nedenli, hedef lezyon MI'lı veya iskemi kaynaklı hedef lezyon revaskülarizasyonundan oluşan bir bileşik ölüm riskini 2 yıl daha düşük buldu (%10,1'e karşı %14,1; HR 0,70; %95 CI, 0,50-0,98; P = .035)⁸¹⁰.

ILUMIEN IV'te, OCT kılavuzluğunda yapılan PKG, kardiyak nedenlerden kaynaklanan ölüm, hedef damar MI veya iskemi kaynaklı hedef damar revaskülarizasyonu olarak tanımlanan hedef damar yetmezliğinin primer etkililik son noktasının oranını azaltmada başarısız oldu (%7,4'e karşı %8,2; HR 0,90; %95 GA, 0,67-1,19; P = ,45), kesin/olası stent trombozu insidansı ise OCT kılavuzluğunda anjiyografi kılavuzluğuna göre önemli ölçüde azaldı (%0,5'e karşı %1,4; HR 0,36; %95 GA, 0,14-0,91; P = ,02)⁸⁴¹.

4.4.5.7. Çok damarlı koroner arter hastalığı olan hastalarda hibrit revaskülarizasyon

Sol iç meme arteri (LIMA [*left internal mammary artery*]) ile LAD sistemine arteriyel greftleme ve çoklu arteriyel greftleme, greft okluzyonu riskini azaltır ve böylece KABG'den sonra revaskülarizasyon etkinliğinin uzun ömürlülüğünü artırır^{842,843}. Hibrit off-pump revaskülarizasyon, kardiyopulmoner baypas kullanımından kaçınarak cerrahi için orta ila yüksek risk taşıyan hastalar için uygun bir seçenek gibi görünüyor. Bu çekici görüşe rağmen, hibrit revaskülarizasyonların sıklığı son derece mütevazı kalmaktadır ve cerrahi revaskülarizasyonların yaklaşık %0,1'ini oluşturmaktadır⁸⁴⁴.

Hibrit revaskülarizasyonu geleneksel KABG veya PKG ile karşılaştıran birkaç veri mevcuttur. Büyük kayıt verileri, tek başına PKG ile karşılaştırıldığında hibrit revaskülarizasyonda daha yüksek kanama, böbrek yetmezliği, MI ve KY oranları bildirirken⁸⁴⁴, çok küçük bir randomize çalışma uzun vadeli takipte benzer klinik sonuçlar bildirmiştir⁸⁴⁵. Bu soruyu araştırmak için daha büyük RKÇ'ler yapmak zor görünüyor.

Yakın zamanda Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (*National Heart, Lung, and Blood Institute...[NHLBI]*) tarafından finanse edilen Hibrit Çalışma (Hibrit Koroner Revaskülarizasyon Çalışması [*Hybrid Coronary Revascularization Trial*]; NCT03089398) yavaş katılım nedeniyle erken sonlandırıldı ve alınan 5 yılda sadece 200 hasta vardı.

4.4.6. Revaskülarizasyon yöntemini gerçekleştirmek ve seçmek için hasta-hekim ortak karar alma

Hasta merkezli bakıma dayalı olarak hastalar ve sağlık profesyonelleri arasında paylaşılan karar alma, uygun tedavi yolunun tanımlanmasında önemli bir süreç olarak kabul edilir.

- Paylaşılan karar alma sürecinin temel unsurları şunlardır: Hastalığın eksiksiz ve doğru bir şekilde açıklanması; tedavi seçeneklerinin sunulması ve tanımlanması; her prosedür için potansiyel risklerin, faydaların ve yaşam kalitesi üzerindeki etkinin tartışılması; hasta tercihlerinin ve hedeflerinin dikkate alınması; ve prosedür sonrası seyrin ve takibin her adımının dikkatlice açıklanması.

Kötü paylaşılan karar alma, daha kötü fiziksel ve zihinsel sonuçlar, tedaviye daha az uyum ve acil servis ziyaretlerinin artmasıyla ilişkilidir⁸⁴⁶⁻⁸⁴⁸. Paylaşılan karar alma ve akrabaların da dahil olduğu aile toplantıları, hastanın hekime olan güvenini artırır ve tedavi kararlarına daha fazla uyulmasını sağlar.

Hastanın özellikleri, ruhsal durumu, kültürel inançları ve eğitim düzeyi göz önünde bulundurularak paylaşılan karar alma ve hasta tıbbi eğitimi, bu nedenle hasta bilgisinin artması ve daha iyi yaşam kalitesiyle ve daha düşük anksiyete ve depresyon düzeyleriyle ilişkilidir⁸⁴⁹⁻⁸⁵¹.

Prosedürle ilgili kısa ve uzun vadeli riskler ve faydalar (örneğin hayatta kalma, angina pektorisin rahatlaması, yaşam kalitesi, geç dönemde tekrar müdahaleye ihtiyaç duyulması, önleyici tedbirlere ihtiyaç duyulması ve farklı tedavi stratejileriyle ilişkili belirsizlikler) hakkında hastalar ve yakınlarıyla *basit bir dil kullanılarak tartışma yapılması* büyük önem taşımaktadır.

Mevcut öneriler, düzelmiş sağkalım dahil, tedavilerin olumsuz olayları azaltma yeteneğine dayansa da, PROM (*Patient-reported outcome measure* [*hastanın bildirdiği sonuç ölçütleri*])'lara olan ilgi de artmaktadır⁸⁵². Hastalar yalnızca önerilen tedavinin prognozu nasıl etkilediğini bilmekle değil, aynı zamanda bunu algıladıkları şekilde yaşam kalitelerini de bilmekle de ilgilenmektedir⁸⁵³.

- Hastanın Kalp Ekibi tarafından önerilen tedavi seçeneğini reddetme hakkına saygı gösterilmelidir.

Hastanın önerilen bir tedaviyi reddetmesi, hasta gerekli bilgileri aldıktan sonra yazılı bir belgede bildirilmelidir. Bu durumda, Kalp Ekibi hastaya alternatif bir tedavi seçeneği sunabilir. Multidisipliner Kalp Ekibi, yerinde veya ortak kurumlarla birlikte (*Hub-Spoke kurumları*)—klinik veya non-invaziv kardiyologlar, kalp cerrahları ve girişimsel kardiyologlar ile anestezi uzmanları veya diğer uzmanlar ve gerekli görüldüğü takdirde sağlık profesyonellerinden oluşan—dengeli bir multidisipliner karar alma süreci sağlamalıdır.

Bilgilendirilmiş onamdaki şeffaflık, özellikle tedavi seçenekleri tartışıldığında kritik öneme sahiptir.

Yüksek anatomik kompleksliğe sahip KAH'li ve önemli kardiyak olmayan komorbiditeleri olan hastalar gibi kompleks vakalar, geleneksel veritabanlarında her zaman yer almayan kırılabilirlik gibi diğer özellikler de dikkate alınarak Kalp Ekibinde tartışılmalıdır.

Kompleks KAH hastalarında, özellikle yaşlı hastalarda, kompleks koroner hastalığı olanlarda ve kalp cerrahisi hizmeti olmayan merkezlerde tedavi edilenlerde, revaskülarizasyon geçirenlerde Kalp Ekibi/kılavuz uyumsuzluğu yaygındır. Bu hastaların orta vadede ölüm riski daha yüksektir⁸⁵⁴.

Her durumda, *mevcut tüm bilgileri değerlendirmek ve bulguları her hastayla açıkça açıklamak ve tartışmak için yeterli zaman ayırmak gerekir*. Bir kararın gerekçesi ve optimal revaskülarizasyon tedavisine ilişkin fikir birliği hastanın dosyasına kaydedilmelidir.

- Kalp Ekibinin kararı esas olarak belirli bir revaskülarizasyon yöntemiyle uzun vadeli sağkalım avantajları tarafından yönlendirilirken, *hastanın tercihlerine saygı gösterilmelidir*^{853,855,856}.

4.4.7. Kurumsal protokoller, klinik yollar ve bakım kalitesi

Kalp Ekibi tarafından geliştirilen ve mevcut kılavuzlarla uyumlu kurumsal protokoller, hastalığın kompleksliğine ilişkin belirli anatomik ve işlevsel

kriterleri ve hastanın kardiyak cerrahi veya girişim için özel olarak tedavi edilebilecek veya edilemeyecek belirli klinik alt gruplarını belirlemelidir. Bu protokoller, uygulanan miyokardiyal revaskülarizasyon endikasyonlarını değerlendirmek ve prosedürlerin güvenliğini ve etkinliğini izlemek için düzenli toplantılarla klinik yollara dahil edilmeli ve sunulan hasta bakımının kalitesinin sağlanması temin edilmelidir.

Kardiyak cerrahinin sahada mevcut olmadığı durumlarda işbirlikçi protokoller gereklidir ve uzaktan Kalp Ekibi toplantıları oluşturulmalıdır.

Öneri Tablosu 22 — Kronik koroner sendromlu hastalarda revaskülarizasyona ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 22)
[Öneri (sınıf^a - Düzey^b)]

Bilgilendirilmiş ve paylaşılan kararlar

- Perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon planlanan hastaların, paylaşılan klinik karar alma sürecinin bir parçası olarak revaskülarizasyonun faydaları, riskleri, tedavi sonuçları ve alternatifleri hakkında eksiksiz bilgi almaları önerilir^{847,848,857} (I- C).
- Kompleks klinik vakalarda, özellikle KABG ve PKG aynı düzeyde önerildiğinde, optimal tedavi stratejisini tanımlamak için, hasta sonuçlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için en uygun tedaviyi seçmeyi amaçlayan, girişimsel kardiyoloji, kalp cerrahisi, girişimsel olmayan kardiyoloji ve endike ise diğer uzmanlık alanlarından temsilcilerin yer aldığı bir Kalp Ekibi görüşmesi önerilir (I- C).
- Kalp Ekibinin önerisinin hastanın anlayabileceği bir dil kullanılarak dengeli bir şekilde iletilmesi önerilir (I- C).
- Revaskülarizasyon ve yöntemine ilişkin kararın hasta merkezli olması, hasta tercihleri, sağlık okuryazarlığı, kültürel koşullar ve sosyal destek dikkate alınarak verilmesi önerilir⁸⁴⁹⁻⁸⁵¹ (I- C).
- Kalp Ekibinin (yerinde veya ortak bir kurumla birlikte) güncel kılavuzlara uygun olarak uygun revaskülarizasyon stratejisini uygulamak için kurumsal protokoller geliştirmesi önerilir^{855,856,858} (I- C)

Sonuçları düzeltmek için revaskülarizasyon

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu >%35 olan kronik koroner sendromlu hastalarda

- SVEF >%35 olan KKS hastalarında, fonksiyonel olarak önemli sol ana gövde stenozu olan hastalarda sağkalımı iyileştirmek için kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye ek olarak miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir^{718,719,859,860} (I- C).
- SVEF >%35 olan KKS hastalarında, fonksiyonel olarak önemli üç damar hastalığı olan hastalarda, uzun vadeli sağkalımı iyileştirmek ve uzun vadeli kardiyovasküler mortaliteyi ve spontan miyokard enfarktüsü riskini azaltmak için kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye ek olarak miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir^{55,56,317,732-734} (I- C).
- SVEF >%35 olan KKS hastalarında, uzun vadeli kardiyovasküler mortaliteyi ve kendiliğinden miyokard enfarktüsü riskini azaltmak için, proksimal LAD'yi ilgilendiren fonksiyonel olarak önemli tek veya iki damar hastalığı olan hastalar için kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye ek olarak miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir^{55,56,317,719,732-734} (I- B).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤ 35 olan kronik koroner sendromlu hastalarda

- SVEF'si ≤ 35 olan KKS hastalarında, tercihen Kalp Ekibi tarafından koroner anatomi, koroner arter hastalığı ile SV disfonksiyonu arasındaki korelasyon, komorbidler, yaşam beklentisi, bireysel risk-fayda oranı ve hasta perspektifleri açısından dikkatli bir değerlendirme yapıldıktan sonra revaskülarizasyon veya sadece tıbbi tedavi arasında seçim yapılması önerilir (I- C).
- Cerrahi olarak uygun KKS hastalarında, çoklu damar KAH ve SVEF ≤ 35 olan hastalarda, uzun vadeli sağkalımı iyileştirmek için tek başına tıbbi tedaviden ziyade KABG ile miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir^{53,54,749,861} (I- B).
- Fonksiyonel olarak anlamlı çok damar hastalığı (ÇDH)'si ve SVEF'si ≤ 35 olan ve yüksek cerrahi risk taşıyan veya ameliyat edilemeyen seçilmiş KKS hastalarında, PKG KABG'ye bir alternatif olarak düşünülebilir.^{526,729}(IIb- B).

Semptomları düzeltmek için revaskülarizasyon

- Kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye rağmen, kalıcı angina veya angina eşdeğeri olan KKS hastalarında, semptomları iyileştirmek için fonksiyonel olarak anlamlı obstrüktif KAH'nin miyokardiyal revaskülarizasyonu önerilir^{50,321,402,732,734,757} (I- A).

İşlemsel risklerin ve işlem sonrası sonuçların değerlendirilmesi

- Revaskülarizasyonun düşünüldüğü kompleks koroner arter hastalığı olan hastalarda, ortak klinik karar almaya rehberlik etmek için prosedürel risklerin ve prosedür sonrası sonuçların değerlendirilmesi önerilir (I- C).
- Hastane içi morbidite ve KABG'den sonraki 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için STS (*Society of Thoracic Surgeons*) puanının hesaplanması önerilir^{777,862-864} (I- B).
- Çok damarlı obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, hastalığın anatomik kompleksliğini değerlendirmek için SYNTAX skorunun hesaplanması önerilir^{786,865}(I- B).
- Anatomik olarak kompleks lezyonlarda, özellikle sol ana gövde, gerçek bifurkasyonlar ve uzun lezyonlarda PKG gerçekleştirirken IVUS veya OCT ile koroner içi görüntüleme rehberliği önerilir^{866,337,810,840,841} (I- A).

Intrakoroner basınç ölçümü (FFR veya iFR) veya hesaplaması (QFR)

- Çoklu damar hastalığı olan hastalarda müdahale için lezyon seçimine rehberlik etmek için önerilir; ^{308,826,866,867} (I- A).
- Kalıcı(persistan) angina ve sonraki klinik olaylar açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için prosedürün sonunda dikkate alınmalıdır; ^{828,830,831,868} (IIa- B).
- Ek PKG ile tedaviye uygun lezyonları belirlemek için prosedürün sonunda dikkate alınabilir^{350,829,831}(IIb- B).

Revaskülarizasyon yönteminin seçimi

- Hekimlerin hasta profili ^c, koroner anatomi ^d, prosedür faktörleri ^e, SVEF, tercihler ve sonuç beklentileri temelinde en uygun revaskülarizasyon modalitesini seçmeleri önerilir^{719,725,728,792-795,801,816,820,822,859,869} (I- C).

Kısaltmalar: KABG- koroner arter baypas greftleme; KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; FFR- fraksiyonel akım rezervi; iFR, anlık dalgasız oran; IVUS- intravasküler ultrason; LAD- sol ön inen; SV- sol ventrikül; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; ÇDH- çok damar hastalığı; OCT- optik koherens tomografi; PCI, perkütan koroner girişim;

QFR- kantitatif akımoranı; STS- *Society of Thoracic Surgeons*; SYNTAX- *SYnergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*)

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Yaş, kırılabilirlik, bilişsel durum, diyabet ve diğer eşlik eden hastalıklar

d- Sol ana gövde tutulumu olan/olmayan çoklu damar hastalığı, yüksek anatomik karmaşıklık ve revaskülarizasyon tamamlanma olasılığı.

e- Yerel uzmanlık ve sonuçlar, cerrahi ve girişimsel risk

Öneri Tablosu 23 — Kronik koroner sendromlu hastalarda revaskülarizasyon yöntemi için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 23) **[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]**

KKS'de revaskülarizasyon için anatomik ve klinik temelli öneriler

Sol ana koroner hastalığı

Düşük cerrahi riskli KKS hastalarında, belirgin sol ana koroner stenoza olanlarda, KABG:

- Sağkalımı düzeltmek için tekbaşına tıbbi tedaviden daha fazla önerilir;⁷¹⁹(I- A).
- Spontan miyokard enfarktüsü ve tekrarlayan revaskülarizasyon riskinin daha düşük olması göz önüne alındığında, PKG'ye göre genel olarak tercih edilen revaskülarizasyon modeli olarak önerilir^{728,730,782} (I- A).
- Düşük kkomplekslikte önemli sol ana koroner stenoza olan KKS hastalarında (SYNTAX skoru ≤ 22), PKG'nin KABG'ye eşdeğer revaskülarizasyon bütünlüğü sağlayabildiği durumlarda, daha düşük invazivliği ve daha aşağı- olmayan (*noninferiority*) sağ kalımı göz önüne alındığında, PKG, KABG'ye bir alternatif olarak önerilmektedir ^{718,728,730,802,813} (I- A).
- Orta derece kompleksliğe sahip anlamlı sol ana koroner stenoza olan KKS hastalarında (SYNTAX skoru 23-32), PKG'nin KABG'ye eşdeğer revaskülarizasyon bütünlüğü sağlayabildiği durumlarda, daha düşük invazivliği ve daha aşağı- olmayan sağ kalım oranı göz önüne alındığında, PKG düşünülmelidir^{718,728,730,802,805,809,813,820,822} (IIa- A).

Sol ana koroner ile çok damar hastalığı^d

- Uygun anatomiye sahip düşük cerrahi riskli KKS hastalarında, sağkalımı düzeltmek için tekbaşına tıbbi tedavi yerine KABG önerilir^{718,719,870} (I- B).
- Yüksek cerrahi riskli KKS hastalarında, yalnızca tıbbi tedavi yerine PKG düşünülebilir^{728,813} (I- B).

Çok damar hastalığı^d ve diyabet

- Anlamlı çoklu damar hastalığı ve diyabeti olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yeterli yanıt alınamayan KKS hastalarında, semptomları ve sonuçları düzeltmek için tekbaşına tıbbi tedavi ve PKG'ye göre KABG önerilir^{801,824,871-874}(I- A).
- Çok yüksek cerrahi riske sahip KKS hastalarında, semptomları ve olumsuz sonuçları azaltmak için yalnızca tıbbi tedavi yerine PKG düşünülmelidir^{55,874} (IIb- B).

Diyabet olmadan Üç damar hastalığı

- Anlamlı üç damar hastalığı, SVEF'si korunmuş, diyabeti olmayan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren KKS hastalarında, semptomları, sağkalımı ve diğer sonuçları iyileştirmek için yalnızca tıbbi tedavi yerine KABG önerilir^{719,722,875}(I- A).

- Korunmuş SVEF'li, diyabeti olmayan, kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren ve düşük ila orta anatomik kompleksliğe sahip anlamlı üç damar hastalığı olan ve PKG'nin KABG'ye benzer bir revaskülarizasyon bütünlüğü sağlayabildiği KKS hastalarında, daha düşük invazivliği ve genel olarak daha düşük olmayan sağ kalım oranı göz önüne alındığında PKG önerilir^{326,728,795,798,876} (I- A).

Proksimal LAD'yi ilgilendiren tek veya iki damar hastalığı

- Proksimal LAD'yi ilgilendiren önemli tek veya iki damar hastalığı olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren KKS hastalarında, semptomları ve sonuçları iyileştirmek için tekbaşına tıbbi tedavi yerine KABG veya PKG önerilir^{52,321,719,791,792} (I- A).
- Proksimal LAD'yi ilgilendiren kompleks anlamlı tek veya iki damar hastalığı olan, PKG'ye daha az yatkın olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren KKS hastalarında semptomları iyileştirmek ve revaskülarizasyon oranlarını azaltmak için KABG önerilir⁸⁷⁷⁻⁸⁷⁹ (I- B).

Proksimal LAD'yi içermeyen tek veya çift damar hastalığı

- Proksimal LAD'yi içermeyen önemli tek veya iki damar hastalığı olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren semptomatik KKS hastalarında semptomları iyileştirmek için PKG önerilir^{50,321,732} (I- B).
- Proksimal LAD'yi içermeyen önemli tek veya iki damar hastalığı olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren semptomatik KKS hastalarında, PKG ile revaskülarizasyona uygun olmayan hastalarda, semptomları iyileştirmek için KABG düşünülebilir (IIb- C).

KABG- koroner arter baypas greftleme; KKS- kronik koroner sendrom; LAD- sol ön inen; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PKG- perkütan koroner girişim; SYNTAX- *SYnergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Örneğin: daha önce kalp cerrahisi geçirilmemiş olması veya ciddi morbiditeler veya kırılgeanlık veya hareketsizliğin CABG'yi engellemesi.

Akut ve kronik HF hastalarının yaklaşık yarısı iskemik bir etyolojiye sahiptir.880,881 d- Çol damar hastalığı en az iki ana koroner arterin tutulumu olarak tanımlanır.

5. Belirli grupların optimum değerlendirilmesi ve tedavisi

5.1. Koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği

Akut ve kronik KY hastalarının yaklaşık yarısı iskemik bir etyolojiye sahiptir^{880,881}. Son on yıllarda, iskemik KYdEF oranı azalırken, 2021 ESC akut ve kronik kalp yetmezliğinin tanı ve tedavisine yönelik Kılavuzlarına göre tanımlanan KYkef oranı artmıştır⁸⁸².

- KY'li hastalarda, yüksek KAH prevalansı göz önüne alındığında, indüklenabilir iskeminin değerlendirilmesi önemlidir⁸⁸³⁻⁸⁸⁵.
- Dahası, KYkef'li hastalarda KMD (*Koroner mikrovasküler disfonksiyon*) nedeniyle MVA (*Microvascular angina*) görülebilir⁸⁸⁶.

Gerçekten de, KMD KYkef'li hastaların %75'ine kadarında gözlemlendi ve daha kötü diyastolik relaksasyon hızları, daha yüksek dolum basınçları ve

artmış olumsuz olay riski^{883-885,887-890} ve artmış advers olay riski ile ilişkilendirildi^{883-885,887-890}.

- Tekbaşına klinik değerlendirme, KYKEF hastalarının %81'ine kadarında bulunabilen obstrüktif veya obstrüktif olmayan KAH'li hastaların oranını düşük tahmin edebilir⁸⁸⁷.

Obstrüktif KAH'nin hafife alınması, revaskülarizasyondan fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde başarısızlığa yol açar. Tersine, korunmuş SV fonksiyonuna sahip ANOCA hastalarında, <2'lik bir CFR (coronary flow reserve), özellikle KYKEF olayları olmak üzere, diyastolik disfonksiyon ve gelecekteki MACE ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir⁸⁹¹. Bu, KMD ve miyokardiyal sertliğin HFKEF patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir⁸⁹².

- Bu nedenle, *KYKEF hastalarında, KMD ve epikardiyal KAH'yi tespit etmek için fonksiyonel görüntüleme düşünülmelidir.*

Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografisi indüklenebilir iskemi değerlendirmesi için kullanılabilir ve ayrıca KYKEF'nin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir^{893,894}. Stres SPECT veya PET de indüklenebilir iskeminin tespiti için kullanılabilir. KY'li hastalarda olası egzersiz intoleransı nedeniyle invaziv olmayan stres testi zor olabilir.

- *KBTA, obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük ila orta düzeyde ön test olasılığı olan KY'li hastalarda ve kontrast madde uygulamasına karşı bir kontrendikasyon olmadığı takdirde invaziv olmayan stres testleri olan hastalarda önerilir⁸⁹⁴⁻⁸⁹⁸. KYKEF hastalarında, KMD'nin tespiti için perfüzyon PET düşünülmelidir⁸⁹¹.*

KYdEF ve orta ila şiddetli indüklenebilir miyokardiyal iskemisi olan hastalarda, cerrahi revaskülarizasyon uzun vadeli sağkalımı düzeltmiştir^{54,315}.

REVIVED-BCIS2 çalışmasının sonuçları bu bulgularla çelişiyor gibi görünüyor, çünkü PKG, şiddetli SV sistolik disfonksiyonu ($SVEF \leq \%35$) olan ve optimal tıbbi tedavi alan hastalarda mortaliteyi veya KY hastaneye yatışını azaltmamıştır⁷²⁹. Aynı çalışma ayrıca, canlılık testinin herhangi bir prognostik fayda sağlamadığını ortaya koymuştur⁷⁵⁵.

Miyokardiyal revaskülarizasyonun ve canlılık testinin rolü Bölüm 4.4.2'de daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Optimum KYTT'ye rağmen anjinal (veya eşdeğer) semptomları olan KY hastalarında, obstrüktif KAH tanısını ve ciddiyetini doğrulamak için KBTA veya IKA önerilir.

Son otuz yılda, birkaç çığır açıcı klinik çalışma, KYdEF'li hastalarda farmakolojik tedavilerin prognostik faydasına dair sağlam kanıtlar sağlamıştır.

- Bu hastalarda, KY etiyolojisi ve KAH dahil komorbiditelerden bağımsız olarak sonuç iyileştirmesi için dört ilaç sınıfı [ACE-İ'ler veya anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörleri (ARNİ'ler)⁸⁹¹, beta-

blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA'lar) ve *SGLT2 inhibitörleri*] önerilmektedir⁵²⁶.

- KYdEF'li hastalarda, ACE-I'leri veya ARNI'leri tolere edemeyen hastalarda bir *ARB* önerilir.
- Ayrıca, *İvabradin* dört sınıfa ek olarak düşünülmelidir. Beta-blokerlere alternatif olarak; bunlar kontrendike olduğunda veya tolere edilmediğinde veya sinüs ritmi ve kalp hızı >70/dk olan hastalarda ek antianjinal tedavi olarak kullanılabilir⁸⁹⁹.
- Diğer antianjinal ilaçlar (örn. Amlodipin, Felodipin, Nikorandil, Trimetazidin, Ranolazin ve Nitratlar) KYdEF'li hastalarda semptomları iyileştirmek için etkilidir^{546,900-902}.
- Diltiazem ve Verapamil, KYkEF'li hastalarda KY ile ilişkili olayları artırır
- ; kontrendikedir⁵²⁶.
- SVEF'si ≤%35 iskemik etyolojiye sahip hastalarda, primer korunma için *ICD* kuvvetle önerilir; SVEF'si ≤%35 ve QRS'si >130 ms olanlarda, *CRT* düşünülmelidir.⁵²⁶.

*KYdEF'li hastaların yönetimiyle ilgili daha fazla ayrıntı akut ve kronik kalp yetmezliğinin tanısı ve tedavisi için 2021 ESC Kılavuzunda bildirilmiştir*⁵²⁶.

- KYkEF'li hastalarda, konjesyonu tedavi etmek için diüretiklere ek olarak, *SGLT2 inhibitörleri* artık sonuç iyileştirmesi için önerilmektedir⁷⁰⁹.
- Ek olarak, beta- blokerler, uzun etkili nitratlar, KKB'ler, *İvabradin*, *Ranolazin*, *Trimetazidin*, *Nikorandil* ve bunların kombinasyonları, KYkEF ve KAH'li hastalarda angina rahatlaması için düşünülmelidir; ancak KY ve koroner son noktalarda öngörülen faydaları yoktur.
- Düşük doz *Rivaroksaban*, yüksek inme riski ve düşük hemorajik riski olan KAH ve KY, SVEF >%40 ve sinüs ritmi olan hastalarda düşünülebilir^{526,903,904}.

KY'li hastalarda miyokardiyal revaskülarizasyona ilişkin kanıtlar ve öneriler Bölüm 4.4.2'de bildirilmiştir.

Özellikle, ileri KY'li hastaları SV destek cihazları ve/veya kalp nakli için aday olabilir⁵²⁶.

KYdEF'li hastalarda kompleks KAH⁹⁰⁵ için yüksek riskli PKG sırasında, *mikroaksiyel akış pompası* gibi mekanik kardiyak destek, ciddi komplikasyon riskini en aza indirebilir ve hemodinamik stabilite sağlayarak tam revaskülarizasyonun elde edilmesini kolaylaştırabilir^{906,907}.

Öneri Tablosu 24 — Kronik kalp yetmezliği olan kronik koroner sendromlu hastaların yönetimine ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 24)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

Kalp yetmezliği hastalarında KKS'nin yönetimi

- SVEF $\leq$ %35 olan ve obstrüktif koroner arter hastalığı şüphesi olan KY hastalarında, prosedürlerin risk-fayda oranı dikkate alınarak, koroner arter arter baypas grefti ile prognozun düzeltilmesi amacıyla İKA önerilir^{54,729,749,908} (I- B).
- SVEF $>$ %35 olan ve düşük veya orta ($>$ %5-50) obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi olan KY hastalarında, KBTA veya fonksiyonel görüntüleme önerilir⁸⁸⁷(I- C).
- SVEF $>$ %35 olan ve obstrüktif koroner arter hastalığı için çok yüksek ($>$ %85) ön test olasılığı olan KKS'li KY hastalarında, İKA (gerektiğinde FFR, iFR veya QFR ile) önerilir⁸⁸⁷(I- C).
- Persistan angina veya eşdeğer semptomlara sahip ve normal veya obstrüktif olmayan epikardiyal koroner arterleri olan KYkEF'li hastalarda, koroner mikrovasküler disfonksiyonu saptamak veya dışlamak için PET veya KMR perfüzyonu veya invaziv koroner fonksiyonel test düşünülmelidir^{883-885,887-889} (IIa- B).
- Kompleks koroner arter hastalığı için yüksek riskli PKG uygulanan seçilmiş KYdEF hastalarında, deneyimli merkezlerde mikroaksiyel akış pompasının kullanımı düşünülebilir⁹⁰⁵⁻⁹⁰⁷ (IIb- C).

KKS hastalarında kalp yetmezliğinin yönetimi

- KY'li KKS hastalarının, KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak ve sağ kalımı iyileştirmek için multidisipliner bir KY yönetim programına dahil edilmesi önerilir^{526,909-911} (I- A).
- KYdEF'li KKS hastalarında KY'ye bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için bir ACE-I, bir MRA, bir SGLT2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin) ve stabil koşullarda bir beta- bloker önerilir^{526,704,705,912,913} (I- A).
- Hafif derecede düşmüş Ejeksiyon Fraksiyonu (KYhdEF) veya KYkEF'li Kalp Yetmezliği hastalarında KY hastaneye yatışı veya kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için bir SGLT2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin) önerilir^{706,707} (I- A).
- ACE-I veya ARNI'yi tolere edemeyen semptomatik KKS ve KYdEF hastalarında, KY'li hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için bir ARB önerilir⁹¹⁴(I- B).
- Sakubitril/valsartan, KYdEF'li KKS hastalarında KY'ye bağlı hastaneye yatış ve kardiyovasküler ve her türlü nedene bağlı ölüm riskini azaltmak için bir ACE-I veya ARB yerine kullanılması önerilir⁶⁹³ (I- B).
- KY'li ve konjesyon belirtileri ve/veya semptomları olan KKS hastalarında semptomları hafifletmek, egzersiz kapasitesini düzeltmek ve KY hastane yatışlarını azaltmak için diüretikler önerilir⁹¹⁵ (I- B).
- İskemik etiyolojili semptomatik KY (NYHA sınıf II-III) hastalarında (önceki 40 gün içinde MI geçirmemişlerse) ve optimize edilmiş tıbbi tedaviye rağmen SVEF $\leq$ %35 olan hastalarda ani ölüm ve her türlü ölüm riskini azaltmak için ICD önerilir, iyi fonksiyonel durumla 1 yıldan önemli ölçüde daha uzun süre hayatta kalmaları bekleniyorsa^{526,916} (I- B).
- Hemodinamik instabiliteye neden olan ventriküler aritmiden kurtulan ve iyi fonksiyonel durumla $>$ 1 yıl yaşaması beklenen, geri döndürülebilir nedenlerin olmadığı veya ventriküler aritminin MI'dan $<$ 48 saat sonra meydana gelmediği hastalarda ani ölüm ve her türlü ölüm riskini azaltmak için ICD önerilir⁹¹⁷⁻⁹²⁰ (I- A).
- Semptomatik KY, sinüs ritmi, KYTT'ye rağmen SVEF $\leq$ %35 ve QRS süresi $\geq$ 150 ms olan CCS hastalarına semptomları ve sağ kalımı iyileştirmek ve morbiditeyi azaltmak için sol dal bloğu (SLDB) QRS morfolojisi olan KRT önerilir^{526,921,922} (I- A).
- Yüksek dereceli AV blok için ventriküler pacing endikasyonu olanlarda, NYHA sınıfı veya QRS genişliğine bakılmaksızın KYdEF'li hastalar için morbiditeyi azaltmak sağ ventriküler pacing yerine CRT önerilir. Buna AF'li hastalar da dahildir⁹²³⁻⁹²⁵ (I- A).

Kısaltmalar: ACE-I-anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF-atriyal fibrilasyon; ARB-anjiotensin reseptör blokeri; ARNI-anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü; AV- atrioventriküler; KABG- koroner arter baypas greftleme; KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; KMR kardiyak manyetik rezonans; KRT- kardiyak resenkronizasyon tedavisi; FFR- fraksiyonel akım rezervi; KYTT- kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedavi; KY- kalp yetmezliği; KYKEF- korunan ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYdEF, azaltılmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; ICA- invaziv koroner anjiyografi; ICD- implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör; iFR- anlık dalgasız oran; SLDB- sol dal bloğu; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MI- miyokard enfarktüsü; MRA- mineralokortikoid reseptör antagonisti; NYHA- New York Kalp Derneği; PKG- perkütan koroner girişim; PET- pozitron emisyon tomografisi; SGLT2- sodyum–glikoz kotransporter 2.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

5.2. Obstrüktif-olmayan koroner arterlerde angina/iskemi

5.2.1. Tanımı

Angina nedeniyle koroner anjiyografi uygulanan hastaların büyük bir kısmında obstrüktif epikardiyal koroner arterler (ANOCA [*Angina do not have Obstructive epicardial Coronary Arteries*])) yoktur.

Bu hastalarda, gösterilebilir iskemi (INOCA [*Ischemia do not have Obstructive Coronary Artery*])) prevalansı, yapılan stres testine bağlı olarak %10 ile %30 arasında değişmektedir ([Figür 12](#))⁹²⁶⁻⁹²⁸.

Obstrüktif olmayan koroner arterlere sahip angina/iskemi, İKA için sevk edilen erkeklere göre (yaklaşık %50 ila %70) kadınlarda daha sık görülür^{7,929}.

- ANOCA/INOCA'da anjinaya ve iskemiyeye yol açan kan temini ile miyokardiyal oksijen talepleri arasındaki uyumsuzluk KMD (*Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon*) ve/veya epikardiyal koroner arter spazmindan kaynaklanabilir³⁶.

Ancak, bu durumlar nadiren doğru şekilde teşhis edildiğinden bu hastalar için kişiye özel bir tedavi reçete edilmez. Sonuç olarak, bu hastalar düşük yaşam kalitesi (QoL) ile tekrarlayan anginayı deneyimlemeye devam eder ve bu da tekrarlayan hastane yatışlarına, gereksiz tekrarlayan koroner anjiyografiye ve kısa ve uzun vadede olumsuz kardiyovasküler sonuçlara yol açar³⁶.

5.2.2. Obstrüktif- olmayan koroner arter endotipleri ile angina/iskemi

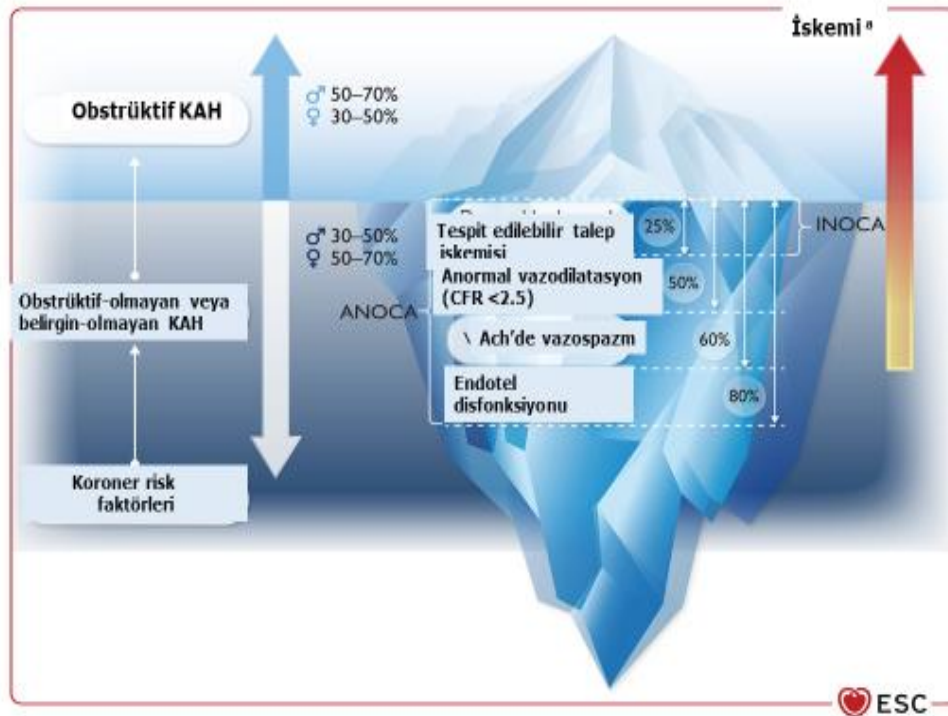
KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif olmayan koroner arterleri bulunan bireylerde Ach (Asetilkolin) ve Adenozin kullanılarak yapılan *invaziv fonksiyonel koroner test*; aşağıdaki endotiplerin ayırt edilmesini sağlar: (i) endotel disfonksiyonu; (ii) bozulmuş vazodilatasyon (düşük koroner akış rezervi ve/veya yüksek mikrovasküler direnç); (iii) epikardiyal vazospastik angina; (iv) mikrovasküler vazospastik angina; (v) endotip

kombinasyonları; (vi) belirsiz yanıt, yani herhangi bir endotip kriterini karşılamayan angina^{37,38}.

ANOCA ve INOCA'nın endotiplerin varlığına göre yaygınlığı **Figür 12**'de gösterilmiştir. İKA geçiren hastaların %70'ine kadarında obstrüktif-olmayan koroner arterlerle angina görülür ve bunların %25'inde belgelenmiş iskemi (INOCA) vardır.

Ach ile test edilen hastaların %80'inde endotel disfonksiyonu, %60'ında MVA/ VSA (*Mikrovasküler angina/ Vazospastik angina*) ve %50'sinde bozulmuş CFR (*Coronary flow reserve; koroner akış rezervi*) ve/veya yüksek mikrovasküler direnç vardır^{38,927,930,931}.

- Bu, yalnızca INOCA'lı hastaların değil, aynı zamanda uygun tedavinin başlatılabilmesi için nihai endotipin belirlenmesi amacıyla ANOCA'lı tüm hastaların test edilmesinin önemini vurgular.



Figür 12 İnvaziv koroner fonksiyonel test için sevk edilen ANOCA/INOCA hastalarında hastalık özelliklerinin yaygınlığı. Ach- asetilkolin;

ANOCA, - obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina; CFR - koroner akım rezervi; İ.k- intrakoroner; INOCA, - obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi. ILIAS (Angina Sendromlarında Kapsamlı İnvaziv Fizyolojik Değerlendirme) kayıt defterinde⁹²⁷.

İnvaziv koroner anjiyografi ve fonksiyonel test için sevk edilen hastaların %70'ine kadarında ANOCA mevcuttur. Bu hastaların %80'inde endotel disfonksiyonu mevcuttur ve bu hastaların %60'ında asetilkolin testi pozitifdir. İ.k. Doppler kılavuz telleri ile ölçülen bozulmuş CFR ($\leq 2,5$) hastaların %50'sinde mevcutken, iskemi (INOCA), ANOCA hastalarının yalnızca %25'inde invaziv olmayan fonksiyonel testlerle belgelenmiştir. Koroner vazospazm prevalansı, asetilkolin dozuna ve test protokolüne bağlı olarak farklı çalışmalarda değişiklik gösterebilir.

a-İnvaziv olmayan fonksiyonel testlerle iskemi prevalansı, obstrüktif olmayan koroner arter hastalığından obstrüktif koroner arter hastalığına doğru artmaktadır.

5.2.2.1. Mikrovasküler angina

Mikrovasküler angina, koroner mikrovaskülatürdeki yapısal veya işlevsel değişiklikler (bozulmuş CFR ve/veya azalmış mikrosirkülasyon iletkenliğine/yönetimine yol açar) ve/veya koroner arteriollerin anormal vazokonstriksiyonu (dinamik arteriol obstrüksiyonuna yol açar) nedeniyle oluşan miyokardiyal iskeminin klinik görünümüdür^{932,933}. Her iki vasküler disfonksiyon mekanizması bir arada olabilir ve MVA'ya katkıda bulunabilir.

Transtoraksik Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde CFR'si 2'nin altında olan obstrüktif- olmayan koroner arter hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada MVA prevalansı %26 idi⁹³⁴. KMD'yi invaziv olarak veya farklı kesme(*ayırma*) değerlerine sahip PET ile değerlendiren çalışmalarda %39 ila %54'ünün KMD'ye sahip olduğu bulunmuştur^{935,936}. Koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD) eşiği çalışmalar arasında ve kullanılan tekniklere (PET, KMR, termofilüsyon veya Doppler) bağlı olarak değişir; eşik (kesme) <2,0–2,5 CFR'dir^{36,39}. <2.0'lık bir termofilüsyon CFR'si, KMD'yi tespit etmede düşük duyarlılığa sahiptir, ancak Doppler için aynı eşik değerinin (<2.5) kullanılması makul bir tanı doğruluğu sağlar⁹³⁷.

- *Sigara, yaş, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi KMD ile ilişkilidir*^{934,935,938}.
- Diğer çalışmalar, diyabetin angina ve obstrüktif- olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda nadir, hipertansiyon ve dislipideminin ise nispeten daha yaygın olduğunu göstermiştir^{939,940}.
- *Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit* gibi inflamatuvar durumlar mikrovasküler angina (MVA) ile ilişkili görünmektedir ve angina hastalarında sıklıkla karşılaşılır⁹⁴¹. İnflamatuvar hastalıklar menopozdan sonra kadınlarda erkeklerden daha sık görülür ve bu da MVA'daki cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunabilir^{942–944}.
- Son olarak, *psikososyal stresin* koroner vazomotor bozukluklarda rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır^{945,946}.

5.2.2.2. Epikardiyal vazospastik angina

Vazospastik angina, bir veya daha fazla epikardiyal koroner arterin anormal vazokonstriksiyonunun neden olduğu ve dinamik koroner obstrüksiyona yol açan miyokardiyal iskeminin klinik görünümüdür.

Vazospastik angina (VSA) için standart tanı kriterleri tanımlanmıştır⁷³. Mikrovasküler angina ve epikardiyal VSA birlikte bulunabilir ve bu da daha kötü bir prognozla ilişkilidir⁹⁴⁷. Eş zamanlı endotel disfonksiyonu, indüklenabilir koroner arter spazmı ve/veya bozulmuş adenozin aracılı vazodilatasyona sahip INOCA'lı hastaların çoğunda yaygındır^{38,948}.

Japon popülasyonunda koroner vazospazm prevalansı Batılı popülasyonlara göre daha yüksektir. Ayrıca, Japon (%24,3) ve Tayvanlı popülasyonlarda (%19,3) provokatif testle çoklu koroner spazmların (≥ 2 spastik arter) sıklıkları Avrupalı beyazlara [*Caucasians*] (%7,5) göre belirgin şekilde daha yüksektir⁹⁴⁹⁻⁹⁵¹.

5.2.3. Klinik prezentasyonlar

Obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina/iskemi, klinik prezentasyonunda geniş bir çeşitlilikle ilişkilidir ve semptom yükü zamanla değişebilir.

- Belgelenmiş iskemisi olan bir hastada epikardiyal obstrüktif KAH'yi teşhis edememek, ANOCA/INOCA endotiplerini açıklamak için daha sonraki bir arama yolunu teşvik etmelidir.

5.2.4. Kısa ve uzun dönem prognoz

Obstrüktif- olmayan koroner arterlerde angina/iskemi semptomları olumsuz fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlıkla ilişkilidir⁹⁵². Obstrüktif- olmayan koroner arterlerde angina/iskemi, düşük yaşam kalitesi, daha yüksek sakatlık riski ve mortalite, morbidite, sağlık hizmeti maliyetleri, tekrarlayan hastane yatışları ve tekrarlanan koroner anjiyogramlar dahil olmak üzere daha yüksek oranda olumsuz olayla ilişkilidir^{300,953-958}.

- *Obstrüktif olmayan aterosklerozlu hastalarda her nedene bağlı ölüm ve ölümcül olmayan MI insidansı, anjiyografik olarak normal epikardiyal damarları olanlara göre daha yüksektir*^{298,959-961}.

Stres ekokardiyografisi veya nükleer görüntüleme ile kanıtlanmış miyokardiyal iskemi, egzersiz elektrokardiyografik stres testi ile tespit edilen iskemiyeye kıyasla daha yüksek olay insidansı ile ilişkilendirilmiştir⁹⁵⁸. PET veya transtorasik ekokardiyografi ile teşhis edilen MVA'lı hastalarda olumsuz kardiyovasküler sonuçlar açısından iki ila dört kat daha yüksek risk ve epikardiyal endotel bağımlı disfonksiyonu olan hastalarda iki kat daha yüksek risk vardır^{300,962}. Bozulmuş CFR'ye bağlı mikrovasküler angina, 5 yıllık takip süresi boyunca artmış majör olumsuz kardiyak olaylar ve hedef damar yetmezliği oranları ile ilişkilendirilmiştir⁹³¹.

- Vazospastik angina, ani kardiyak ölüm, akut MI ve senkop gibi majör olumsuz olaylarla ilişkilidir⁹⁶³. Bir grup ANOCA/INOCA hastasında, *anormal non-invaziv testler*, uzun vadeli kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek risk taşıyan hastaların tanımlanması sağlayamadı. Ancak, *non-invaziv bilgilere intrakoroner fizyolojik değerlendirmenin eklenmesi*, uzun vadeli kardiyovasküler olaylarda

dört kata kadar fark olan hasta alt gruplarının tanımlanmasını sağladı³⁵⁷.

5.2.5. Teşhis

- Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyo (KBTA) veya intrakoroner anjiyografi (IKA)'da obstrüktif KAH olmaksızın fonksiyonel görüntülemeye miyokardiyal iskeminin varlığı her zaman ANOCA/INOCA'dan klinik şüphe uyandırmalıdır.

ANOCA/INOCA tanısı; insanlarda hiçbir tekniğin özel olarak '*in vivo*' koroner mikrosirkülasyonun direk olarak görüntülenmesini sağlamadığı göz önüne alındığında, yalnızca koroner mikrosirkülasyonun invaziv fonksiyonel değerlendirmesine dayanmaktadır.

Koroner mikrovasküler fonksiyonu değerlendirmek için çeşitli invaziv olmayan ve invaziv testler oluşturulmuştur ([Figür 13](#))^{6,41,964,965}.

5.2.5.1. İnvaziv- olmayan tanı

İnvaziv olmayan testler (stres ekokardiyografi, PET, perfüzyon KBTA ve CMR) CFR'yi ölçerek ANOCA/INOCA'nın teşhis edilmesini sağlar⁴¹.

Bu tekniklerin mükemmel bir negatif öngörü değeri (NPV [*negative predictive value*])^{*} vardır, ancak pozitif öngörü değeri (PPV [*positive predictive value*])^{*} çoğu kişi için bir sorundur, çünkü KMD tanısı konmadan önce obstrüktif KAH'nin dışlanması gerekir. Sadece perfüzyonlu KBTA ve PET-BT gibi hibrit teknikler, tek bir testte epikardiyal koroner arterlerin birleştirilmiş görüntülenmesini ve koroner mikrosirkülasyonun fonksiyonel testini sağlar^{6,964}.

***Pozitif ve negatif öngörü değerleri (sırasıyla PPV ve NPV)**, istatistik ve tanı testlerinde pozitif ve negatif sonuçların sırasıyla gerçek pozitif ve gerçek negatif sonuçlar olan oranlarıdır. Pozitif öngörü değeri, pozitif bir test sonucunun gerçekten doğru olma olasılığını, negatif öngörü değeri ise negatif bir test sonucunun gerçekten doğru olma olasılığını gösterir.

- Pozitif öngörü değeri: Pozitif öngörü değeri, pozitif test sonucu veren vakaların halihazırda hasta olanlara oranıdır (3). Gerçekten pozitif olarak teşhis edilen hastaların, pozitif test sonucu alan tüm hastalara (hasta olarak yanlış teşhis edilen sağlıklı denekler dahil) oranıdır. Bu özellik, pozitif test sonucu durumunda, birinin gerçekten hasta olma olasılığının ne kadar olduğunu tahmin edebilir.

- Negatif öngörü değeri, negatif test sonucu veren vakaların halihazırda sağlıklı olanlara oranıdır (3). Gerçekten negatif olarak teşhis edilen deneklerin, negatif test sonucu alan tüm kişilere (yanlışlıkla sağlıklı olarak teşhis edilen hastalar dahil) oranıdır. Bu özellik, negatif test sonucu durumunda, bir kişinin gerçekten sağlıklı olma olasılığını tahmin edebilir.

5.2.5.2. İnvaziv koroner fonksiyonel test

İnvaziv koroner fonksiyonel test, anjiyografi, koroner hemodinamiğin doğrudan invaziv değerlendirmesi, intrakoroner basınç ve akım ölçümü (*termodilüsyon [bolus/sürekli] veya Doppler teknikleri*) ve farmakolojik

vazomotor testini birleştirerek tek bir prosedürde koroner dolaşımın kapsamlı bir değerlendirmesinden oluşur. Son zamanlarda, standart bir protokol önerilmiştir³⁶.

5.2.5.2.1. Temel koroner fonksiyonel testler. İntrakoroner basınç ve akım ölçümleri, FFR veya iFR (*Instantaneous wave-free ratio*)'yi ölçerek fokal veya difüz koroner lezyonların hemodinamik öneminin değerlendirilmesine (bkz. Bölüm 3.3.3.2); ve CFR ve IMR (*Index of microcirculatory resistance*), HMR (*Hyperaemic myocardial velocity resistance*) veya MRR (*Microvascular resistance reserve*)'yi ölçerek mikrosirkülasyon fonksiyonunun değerlendirilmesine olanak tanır^{361,961}. (bkz. Bölüm 3.3.3.3).

Koroner mikrovasküler disfonksiyon, azalmış CFR ve artmış mikrovasküler vasküler direnç (IMR, HMR, MRR) ile karakterizedir. Azalmış CFR, yapısal veya işlevsel mikrovasküler disfonksiyondan kaynaklanabilir^{926,966}.

- *Fonksiyonel KMD*, artan nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesiyle bağlantılı olarak artan dinlenim akışıyla karakterize edilirken, *Yapısal KMD*'li hastalarda endotel disfonksiyonu vardır ve bu da egzersiz sırasında koroner kan akışında azalmaya yol açar^{926,966}.
- Obstrüktif olmayan KAH'de Dopplerle üretilen <2,5, Termodilüsyonla üretilen <2,5'ye karşılık gelen CFR anormal bir mikro dolaşım cevabını gösterir.^{361,926,937,961} Koroner mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesinde, sürekli termodilüsyonun tekrarlanan ölçümlerde bolus termodilüsyonundan önemli ölçüde daha az değişkenlik gösterdiğine dikkat edilmelidir³⁸².
- Artmış bir *IMR* [*İndeks mikrodolaşım direnci* ≥ 25], mikrovasküler disfonksiyonu gösterir^{380,381}. Doppler türevi Hiperemik miyokardiyal hız direnci (HMR) için, >2,5 mmHg/cm/sn'lik bir değer artırılmış mikrovasküler direnci gösterir⁴².

Son zamanlarda, Mikrovasküler direnç rezervi (MRR) <2.7 değerleri için anormal kabul edilmektedir^{364,967}. Doppler akım analizi, miyokardiyal iskemi belirtisi olarak Ach uygulamasından sonra akım-geri kazanım süresinin değerlendirilmesine olanak tanır ve bu da belirsiz test sonuçları olan hastaların tanısında yardımcı olur⁹⁶⁸.

5.2.5.2.2. Koroner vazomotor testi. Epikardiyal ve mikrovasküler endotel bağımlı vazodilatasyon ve vazospazm, intrakoroner bolus uygulaması veya kademeli ACh infüzyonu ile; ilk önce mikrovasküler veya epikardiyal düzeyde endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için düşük doz/kademe ve sonrasında daha yüksek doz/kademe sonunda mikrovasküler veya/veya epikardiyal koroner vazospazmı indüklemek için test edilir.

- LAD arteri genellikle (alt-ana damar) miyokardiyal kütlesini ve koroner baskınlığını yansıtan önceden belirlenmiş hedef damar olarak tercih edilir. Ach sol ana koroner arter (LMCA)'da uygulanırsa sol sirkumfleks koroner arter de test edilir.
- İlk testler negatifse ve klinik şüphe yüksekse sağ koroner arterde ek çalışmalar uygun olabilir. Ach atrioventriküler düğüm üzerinde kolinerjik bir etki gösterdiğinden, özellikle sağ koroner arterde veya dominant sol sirkumfleks koroner arterde infüze edilirse önemli bradikardi meydana gelebilir.

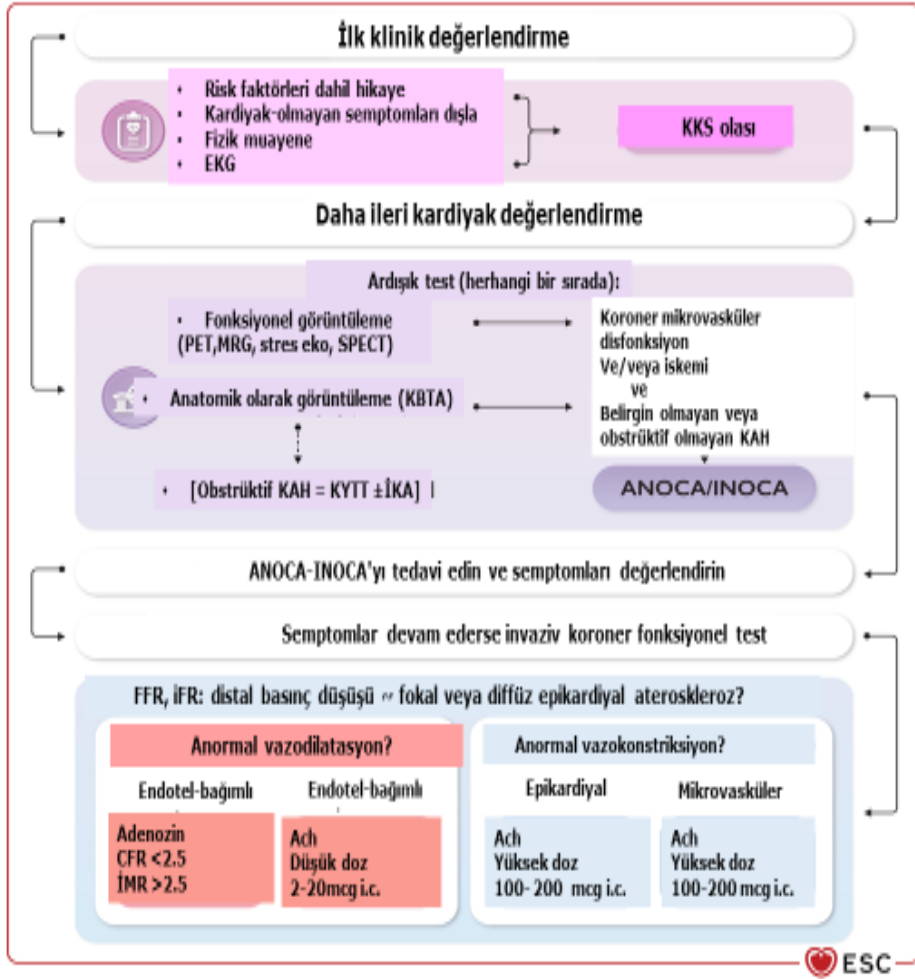
Bradikardi, LAD'de selektif infüzyon, profilaktik ventriküler pacing veya infüze edilen veya enjekte edilen dozun konsantrasyonunun azaltılmasıyla önlenabilir. Gerekirse, Ach'nin bradikardi etkisi Atropinle antagonize edilebilir. Ach'nin etkisi, daha önce koroner vazospazm provokasyonu için kullanılan Ergonovinin uzun süreli etkisinin aksine kısadır⁹⁶⁹.

Mikrovasküler veya makrovasküler vazospazm nedeniyle MVA ve VSA tanısı, belirlenmiş kriterlere göre yapılır^{41,73,932}.

- İskemik EKG değişiklikleri ve koroner lümenin anjiyografik $\geq 90\%$ daralmasıyla birlikte semptomlar ortaya çıkarsa, test *makrovasküler* spazm için pozitif kabul edilir. Lümen daralması $< 90\%$ ise, *mikrovasküler* spazm tanısı konur.

Ach'nin vazospastik etkisi hızla geçicidir ve gerekirse, endotelden bağımsız epikardiyal koroner vazodilatasyonun değerlendirilmesine de olanak sağlayan Nitrogliserinin intrakoroner uygulanmasıyla tersine çevrilebilir.

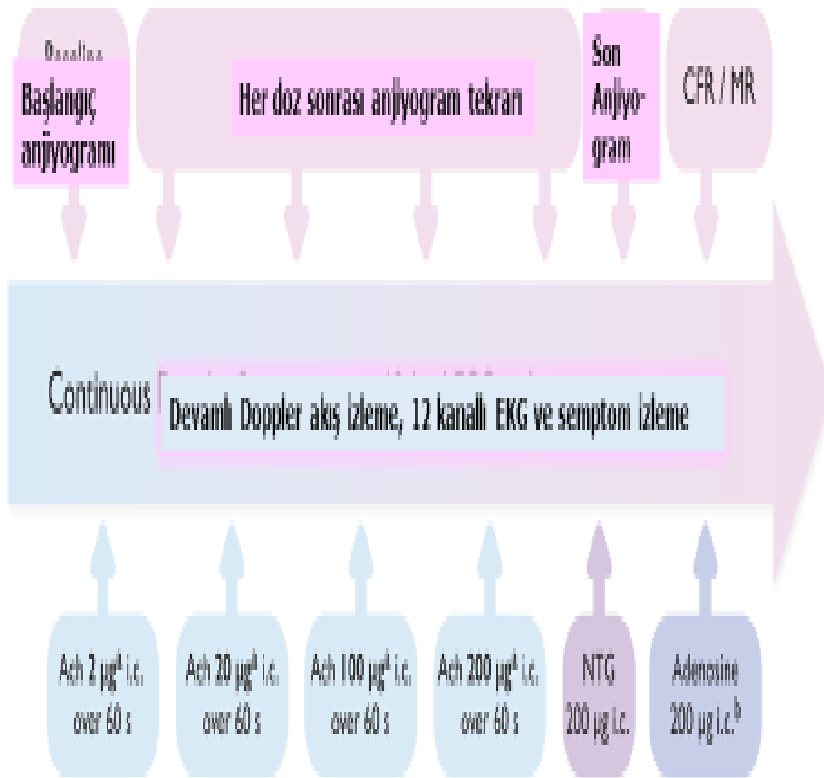
- Maksimum 200 μg 'a kadar artan intrakoroner Ach boluslarıyla koroner vazospazm provokasyon testinin güvenliği tekrar tekrar bildirilmiştir. ^{37,970,971}. Küçük bir çalışmada, bu algoritmayı kullanarak koroner vazospazmı test etmek yakın zamanda AKS geçiren hastalarda da güvenliyd⁹⁷².
- İşlemin sonunda, endotelden bağımsız vazodilatör Adenozin'in i.v. uygulanmasına karşı mikrosirkülasyon vazomotor yanıtı değerlendirilir ve CFR, IMR, HMR veya MRR ölçülür.
- Adenozin kullanımına kontrendikasyonları olan hastalarda, Papaverin kullanılabilir⁹⁷⁴ ancak polimorfik ventriküler taşikardiye neden olma riski göz önünde bulundurularak ihtiyati tedbirler alınması gerekir^{975,976}.



Figür 13. Obstrüktif olmayan koroner arterleri olan angina/iskemi hastalarında tanı algoritması. Ach- asetilkolin; ANOCA, obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina; KAH, - koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; CFR- koroner akım rezervi; EKG- elektrokardiyogram; eko, ekokardiyografi; FFR- fraksiyonel akım rezervi; KYTT, kılavuz odaklı tıbbi tedavi; HMR(*hyperaemic myocardial velocity resistance*),- hiperemik miyokardiyal hız direnci; i.k., - intrakoroner; İKA- invaziv koroner anjiyografi; iFR- anlık dalga serbest oranı; IMR(*index of microcirculatory resistance*), - mikrosirkülasyon direnci indeksi; INOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi; MRG- manyetik rezonans görüntüleme; PET, - pozitron emisyon tomografisi; SPECT, - tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi.

Ach ve adenosin bazlı vazoreaktivite protokolü

KKK ve Nitratlardan en az 24 saat sonra yapılan Ach testi



Figür 14. Spazm provokasyonu ve fonksiyonel test protokolü. Ach- asetilkolin; KKB- kalsiyum kanal blokleri; CFR- koroner akım rezervi; EKG- elektrokardiyogram; i.k.- intrakoroner; i.v.- intravenöz; MR- mikrovasküler direnç; NTG- nitrogliserin. 60 yaş üstü hastalarda i.k. bolus Ach enjeksiyonları ile şunlar değerlendirilir: (i) düşük doz Ach (2-20 µg) kullanılarak endotel bağımlı vazodilatasyon ve (ii) yüksek doz Ach (100-200 µg) kullanılarak endotel disfonksiyonu ve vazokonstriksiyon. Bunun ardından vazospazmı tersine çevirmek için i.c. nitrogliserin (200 µg) uygulanır. Endotel bağımsız vazodilatasyon, CFR ve IMR'yi belirlemek için i.c. adenozin (200 µg) veya i.v. infüzyon ile değerlendirilir. İ.k. Doppler kılavuz telleri kullanıldığında koroner akım sürekli olarak izlenebilir.

a- Koroner vazospazm oluştuğunda Ach'nin kademeli uygulaması durdurulur. Ayrıca

b- iv. adenozin de kullanılabilir.

5.2.6. Non-obstrüktif koroner arterlerde angina/iskemi yönetimi

Yönetim, hasta odaklı multidisipliner bir bakım yaklaşımıyla hasta merkezli olmalıdır⁹⁷⁷. (Figür 15), ANOCA/INOCA'nın terapötik yönetimi için bir algoritma sunmaktadır. Koroner ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun sık görülmesi nedeniyle ANOCA/INOCA tanısı konmuş tüm hastalarda, risk faktörlerini ele almak, semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini ve prognozu iyileştirmek için yaşam tarzı faktörleri konusunda kişiye özel danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Geleneksel KVH risk faktörleri, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı ve diyabetin yönetimi, klinik uygulama kılavuzlarının önerilerine göre yapılmalıdır.

ANOCA/INOCA hastalarında anginal semptomların tedavisi zorludur çünkü hastalar heterojen bir grubu temsil eder ve randomize çalışmalar eksiktir. Küçük bir çalışma, koroner fonksiyonel testlere dayalı tabakalandırılmış bir antianjinal tedavi algoritmasının, standart tedaviyle tedavi edilen bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anginal semptomlarda ve yaşam kalitesinde düzelmeye yol açtığını göstermiştir⁹⁷⁸.

- MVA ve azalmış CFR ve/veya artmış IMR'li hastalarda (arteriyolar remodelingi yansıtabilir) beta- blokerler, KKB'ler, Ranolazin ve ACE-I'ler kullanılır⁹⁷⁹. Bu hastalarda Amlodipin veya Ranolazin ile anti-iskemik tedavi egzersiz süresinde önemli bir düzelme ile sonuçlanmıştır⁹⁸⁰.
- Ach testinden sonra epikardiyal veya mikrovasküler spazm olan hastalarda kalsiyum antagonistleri birinci basamak tedavi olarak düşünölmelidir.
- Şiddetli VSA'lı hastalarda, "*alışılmadık derecede yüksek dozlarda*" kalsiyum antagonisti (günlük 2 × 200 mg Diltiazem veya günde 960 mg'a kadar daha yüksek) veya hatta Dihidropiridin- olmayan (Diltiazem gibi) ve dihidropiridin kalsiyum blokerlerinin (amlodipin gibi) bir kombinasyonunun uygulanması gerekebilir.

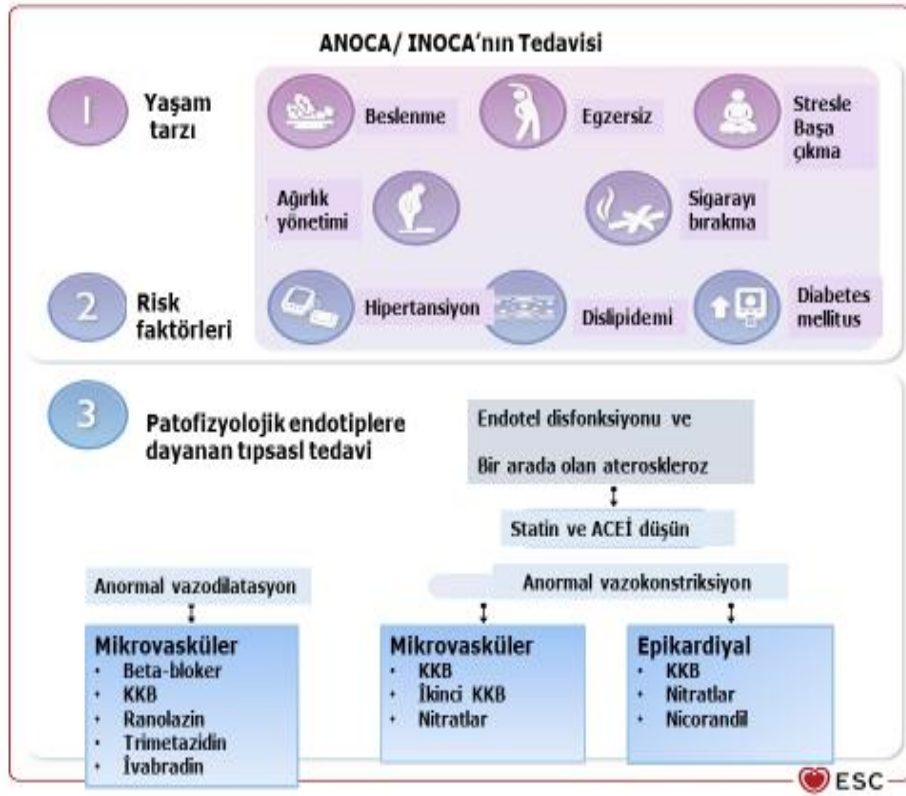
Dikkat çekici olarak, 6 hafta boyunca KMD'de günde 360 mg'a kadar oral diltiazem veya plasebo kullanan küçük bir çalışmada semptomlar veya

yaşam kalitesi önemli ölçüde düzelmedi, ancak Diltiazem tedavisi epikardiyal spazm prevalansını azalttı⁹⁸¹.

- Nitrat ve potasyum kanal aktivasyonu yoluyla etki eden bir kombinasyonel vazodilatör ajan olan *Nicorandil*, yan etkileri sık görülmesine rağmen etkili bir alternatif olabilir⁹⁸².
- Birinci basamak tedavi, sodyum ve kalsiyum aşırı yüklenmesini azaltarak miyosit gevşemesini ve ventriküler uyumu iyileştiren bir antianjinal ajan olan *Ranolazin* ile de birleştirilebilir⁹⁸³.

Omurilik stimülasyonu (*Spinal cord stimulation*), tıbbi tedaviden sonra refrakter kalan hastalar için bir seçenektir⁹⁸⁴.

Şu anda ANOCA/INOCA'ya özgü tedaviler değerlendirilen birkaç çalışma bulunmaktadır. The WARRIOR, NCT03417388) şu anda, ANOCA'lı semptomsuz MACE'li kadınlarda yoğun statin ve ACE-I/ARB tedavisini (iskemi yoğun tıbbi tedavi) olağan bakımla karşılaştırmak için çok merkezli, prospektif, randomize, kör bir sonuç değerlendirmesine katılımcıları kaydediyor (*ilk sonuçlar 2025 ACC kongresinde sunuldu, bakınız web sitemiz ®*). PRIZE çalışması gelecekte umut vadediyor (NCT04097314). Zibotentan, koroner mikro damarların endoteline karşı bildirilen vazokonstriktör tepkisine karşı koyarak fayda sağlayabilen oral bir endotelin A reseptör antagonistidir.



Figür 15. Obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina/iskemi tedavisi. ACE-II- anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ANOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerde anjina; ARB- anjiyotensin reseptör blokeri; KKB- kalsiyum kanal blokeri; INOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi. ANOCA/INOCA hastalarının tedavisi yaşam tarzı değişikliği, kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi ve alta yatan endotiplere göre antianjinal tedaviyi içerir. Not: Endotipler sıklıkla örtüşür ve kombine tıbbi tedavi gerektirir.

Öneri Tablosu 25 — Angina/iskemi hastalarının obstrüktif olmayan koroner arterlerde tanı ve tedavisine ilişkin öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 25)
[Öneri (sınıf^a- Düzey^b)]

ANOCA/INOCA endotiplerinin tanısı

- ANOCA/INOCA şüphesi olan tıbbi tedaviye rağmen persistan /inatçı semptomatik olan hastalarda (yani, normal koroner arterler veya non-invaziv görüntülemelerde obstrüktif olmayan lezyonlar ile anjinal semptomlar veya koroner arteriyografide normal FFR/iFR ile orta dereceli stenozlar) ve yaşam kalitesi düşük hastalarda, potansiyel olarak tedavi edilebilir endotipleri belirlemek ve hasta seçimleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için invaziv koroner fonksiyonel test önerilir^{36,37,298,930,939,985} (I- B).

- ANOCA/INOCA'nın belgelendiği veya şüphelenildiği kalıcı/ persistan semptomatik hastalarda, koroner/miyokardiyal akış rezervinin invaziv olmayan değerlendirilmesi için LAD'nin transtorasik Doppler'i, stres ekokardiyografisi, CMR ve PET düşünülebilir^{44,231,233-235,300,986,987} (IIB- B).

Vazospastik angina için tanı testleri

- Vazospastik anjin şüphesi olan bireylerde, angina sırasında dinlenimde 12 derivasyonlu EKG kaydı yapılması önerilir (I- C).
- Şüpheli vazospastik anginası olan ve nitratlar ve/veya kalsiyum antagonistleri ile düzelen ST-segment değişiklikleriyle ilişkili tekrarlayan istirahat anginası atakları olan hastalarda, tanıyı doğrulamak ve altta yatan aterosklerotik hastalığın şiddetini belirlemek için invaziv koroner fonksiyonel test önerilir (I- C).
- Vazospastik angina şüphesi olan ve sık semptomları olan bireylerde, angina sırasında ST segment sapmasının belirlenmesi için ayaktan (ambulator) ST segment takibi düşünülmelidir¹⁹²⁻¹⁹⁴ (IIa- B).

ANOCA/INOCA'nın Yönetimi

- ANOCA/INOCA'lı semptomatik hastalarda, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için koroner fonksiyonel test sonuçlarına dayalı tıbbi tedavi düşünülmelidir^{298,977} (IIa- A).
- Endotel disfonksiyonunun yönetimi için semptom kontrolü amacıyla ACE-I'ler dikkate alınmalıdır⁹⁸⁸ (IIa- B).
- Azalmış koroner/miyokardiyal kan akımı rezerviyle ilişkili mikrovasküler anginanın yönetimi için, semptom kontrolü amacıyla miyokardiyal iskemi talebini önlemeyi amaçlayan antianginal ilaçlar düşünülmelidir^{989,990} (IIa- B).

İzole vazospastik anginanın tedavisi için

- Semptomları kontrol altına almak ve iskemi ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları önlemek için Kalsiyum kanal blokerleri önerilir⁹⁹¹⁻⁹⁹⁶ (I- A).
- Tekrarlayan epizotları önlemek için Nitratlar düşünülmelidir^{993,997,998} (IIa- B).

Çakışan endotiplerin tedavisi için

- Çakışan endotiplere dair kanıt bulunan hastalarda nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ve diğer vazodilatörlerle kombinasyon tedavisi düşünülebilir^{999,1000} (IIB- B).

Kısaltmalar: ACE-I- anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ANOCA (*angina with non-obstructive coronary arteries*)- obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina; CMR- kardiyak manyetik rezonans; EKG- elektrokardiyogram; FFR- kesirli akım rezervi; iFR- anlık dalgasız oran; INOCA (*ischaemia with non-obstructive coronary arteries*)- obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi; LAD- sol ön inen; PET- pozitron emisyon tomografisi.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

5.3. Diğer spesifik hasta grupları

5.3.1. Yaşlı yetişkinler

2015 ile 2050 yılları arasında, dünya nüfusunun 60 yaş üzeri olanların oranının neredeyse iki katına çıkarak %22'ye ulaşması bekleniyor.

Yaşlanma, hastaları hem erkekleri hem de kadınları KAH'a yüksek oranda yatkın hale getiriyor.

Kardiyovasküler hastalık (KVH) bağlamında genellikle *yaşlı hastalar* ≥ 75 yaş olanlar olarak tanımlanıyor¹; ancak, bu tür yaş sınırlamalarının nispeten keyfi olduğu ve 'biyolojik yaş'ın klinik uygulamada bu eşiği etkilediği unutulmamalıdır.

Yaşlı yetişkin nüfusun klinik özellikleri heterojendir ve kırılabilirlik, komorbidler, bilişsel işlev ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, klinik bakımı yönlendirmede ve olumsuz sonuçların öngörücüleri olarak önemli roller oynar¹⁰⁰¹⁻¹⁰⁰⁵. Yaşlı hastalarda genellikle angina dışındaki semptomlar görülür ve bu da KKS tanısını geciktirebilir¹⁰⁰⁴.

Yaşlanma sıklıkla hem komorbidler hem de kırılabilirlikle birlikte görülür ve sonuç olarak potansiyel olarak aşırı polifarmasiye yol açar⁵³¹.

Tedavi kararları verirken, klinisyenler yaşlı yetişkinler için RKÇ'lerin sınırlı dış geçerliliğini hesaba katmalıdır³⁶.

Yaşlı insanlar genellikle dışlama kriterleri ve yetersiz katılım sonucu, her ne kadar kardiyovasküler sonuçlar için daha yüksek bir altta yatan riske sahip oldukları gösterilmiş olsa da¹⁰⁰⁸ RKÇ'lerde yeterince temsil edilmezler^{531,1006,100}.

Yaşlı yetişkinlerde KKS tedavisi, kanama, böbrek yetmezliği ve nörolojik bozukluklar gibi hem konservatif hem de invaziv stratejiler için komplikasyonlara karşı daha yüksek bir duyarlılık nedeniyle komplekstir ve bunların hepsi özel ilgi gerektirir.

- İlaç salan stent (DES)'lerin, Yalın metal stentlerle karşılaştırıldığında, kısa süreli ikili antitrombotik tedavi (İATT) ile birlikte kullanılması, yaşlı yetişkinlerde önemli güvenlik ve etkinlik faydaları ile ilişkilidir¹⁰⁰⁹.

*Kırılabilirlik Klinik karar alma sürecinde son derece önemlidir*¹⁰¹⁰.

5.3.2. Kronik koroner sendromlarda cinsiyet farklılıkları

İskemik kalp hastalığı kadınlarda önde gelen ölüm nedenidir, ancak kadınlar tarihsel olarak RKÇ'lerde yeterince temsil edilmemiştir¹⁰¹¹⁻¹⁰¹³.

Kadınlarda miyokard iskemisinin erkeklere göre farklı şekilde sınıflandırılması, değerlendirilmesi veya erken tedavisine yol açan semptom prezentasyonundaki farklılıklar, obstrüktif koroner arter hastalığı için tanı testlerinin doğruluğu ve diğer faktörler olumsuz sonuçlara katkıda bulunabilir.

- Kadınlara özgü risk faktörleri de vardır^{1014,1015}. Sadece erken menopoz değil¹⁰¹⁶, aynı zamanda gebelikte hipertansif bozukluklar, erken doğum, gebelik diyabeti, gebelik yaşına göre küçük doğum, plasenta dekolmanı ve gebelik kaybı da daha sonraki KVH'nin öngörücüleri¹⁰¹⁷.

Ayrıca, düşük sosyoekonomik statü ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki kadınlarda daha güçlü görünmektedir.¹⁰¹⁸ Ek olarak, daha yüksek düzeydeki konut/yerleşimsel ayrımcılık (*residential segregation*), siyahi

kadınlar arasında kardiyovasküler hastalık ve obezite vakalarıyla ilişkilendirilmektedir¹⁰¹⁹.

Kadınların tanı testleri için sevk edilme olasılıkları daha düşüktür ve temel sekonder korunma tedavileri için yetersiz tedavi görmektedirler¹⁰²⁰.

Kadınların erkeklerle karşılaştırıldığında PKG¹⁰²¹ ve KABG'den sonra daha kısa bir sağ kalım süreleri vardır¹⁰²².

Erken ve yeni nesil DES ile çağdaş PKG çalışmalarının büyük ölçekli, bireysel hasta verilerinin bir araya getirildiği bir analizde, kadınların PKG'dan sonraki 5 yılda MACE ve iskemi kaynaklı hedef lezyon revaskülarizasyon riski erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksekti¹⁰²¹. Ancak, PKG sonrası kadınlardaki aşırı risk, öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinin ve komorbidlerin daha fazla yüküyle açıklanabilir¹⁰²³. Bununla birlikte, çağdaş PKG geçiren bir popülasyonda, kadınlar ve erkekler 2 yılda benzer ölüm veya yeni Q dalgası MI risklerine sahipti, ancak kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek kanama ve hemorajik inme riskiyle karşı karşıyaydı¹⁰²⁴.

- Kardiyak iskemiye düşündürülen semptom ve bulguları olan kadınlar dikkatle araştırılmalıdır. *Kadınlara ve erkeklere kılavuzda önerilen aynı kardiyovasküler koruyucu tedavi sağlanmalıdır*¹⁰²⁵.

Menopoz sonrası kadınlarda hormon replasman tedavisi iskemik miyokardiyal hastalık riskini azaltmaz¹⁰¹⁵ ve diğer sağlık riskleri pahasına olabilir¹⁰²⁶, bu da hasta ile tartışılmalıdır.

5.3.3. Kanama Riski Yüksek olan hastalar

Koroner revaskülarizasyon için sevk edilen birçok KKS hastasında yüksek kanama riski (YKR) giderek daha fazla görülmektedir.

- ARC-HBR (*high bleeding risk*) konsorsiyumu, PKG geçiren hastalar için YKR'nin tutarlı bir tanımını sağlamıştır. Hastalarda, en az bir majör veya iki minör kriter karşılanırsa YKR olarak değerlendirilir⁵⁹⁰.
- YKR hastalarında PKG bağlamında, birçok yeni çalışmada kısa süreli İATT (1-3 ay) ve DES ile PKG'nin faydalı olduğu görülmüştür^{1009,1027-1032}.

5.3.4. İnflamatuvar romatizmal hastalıklar

İnflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastalarda, genel popülasyona Giderek artan kanıtlar, gut, vaskülit, sistemik skleroz, miyozit, karışık (*mixed connective tissue disease*) bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, SLE ve antifosfolipid sendromu dahil olmak üzere diğer romatizmal ve kas-iskelet sistemi hastalıklarında artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi göstermiştir kıyasla KVH riski artmıştır^{1033,1034, 1035-1044}.

Bu hasta kategorilerinden bazılarında, genel popülasyona kıyasla asemptomatik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'nin iki ila üç kat daha yüksek yaygınlığı vardır, ¹⁰⁴⁵⁻¹⁰⁵¹ bu da ASKVH sonuçlarıyla

bağlantılıdır^{1049,1052-1054}. Bu nedenle, karotis arter plakları gibi ASKVH'nin tanımlanması ASKVH ve KAH risk değerlendirmesinde dikkate alınabilir^{1050,1055-1057}.

İnflamatuvar romatizmal hastalıkları ve KKS'li hastalarda, KVH'yi önleyici ilaçlar, lipid düşürücü ilaçlar ve antihipertansif tedavi gibi ilaçlar genel popülasyonda olduğu gibi kullanılmalıdır ¹⁰⁵⁸⁻¹⁰⁶².

5.3.5. Hipertansiyon

Kan basıncı (KB)'nın düşürülmesi, koroner arter hastalığının varlığından bağımsız olarak hastalarda olumlu kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilendirilmiştir¹⁰⁶³.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda elde edilen KB ile kardiyovasküler sonuçlar arasında olası bir "J eğrisi" ilişkisine ilişkin endişeler nedeniyle, önceki kılavuzlar <120/70 mmHg'lik bir hedef KB önermiyordu.

- 2024 ESC Hipertansiyon Kılavuzları¹⁰⁶⁴ doğrultusunda (*bakınız 2024 ESC HTA klvz Web sitemiz®*), mevcut kılavuzlar, tedavi iyi tolere edildiği takdirde, çoğu KKS hastasında tedavi edilen sistolik KB değerlerinin 120-129 mmHg'ye hedeflenmesini önermektedir
- (*Sitemizin uzman klasöründe bu kılavuzun tam metninin çevrisi bulunmaktadır®*).
- Tedavi sırasında sistolik KB'nin hedefte veya altında olduğu (120-129 mmHg) ancak diyastolik KB'nin hedefte olmadığı (≥ 80 mmHg) durumlarda, KVH riskini azaltmak için tedavi sırasında diyastolik KB'yi 70- 79 mmHg sağlamak için KB düşürücü tedaviyi yoğunlaştırmak düşünülebilir¹⁰⁶⁵.

5.3.6. Atriyal fibrilasyon

Yüksek ventriküler hıza sahip AF'de koroner arter hastalığının (KAH) tanısal değerlendirmesi (KBTA ve invaziv olmayan testler) zor olabilir. KAH ve AF'li hastalarda, ritim veya hız kontrol stratejileri miyokardiyal iskemi semptomlarını düzeltmeye yardımcı olabilir.

- KAH ve AF'li hastalarda kateter ablasyonuna alternatif olarak, ritim kontrolü için tercih edilen ilaçlar *Amiodaron* veya Dronedarondur.
- Sotalol de düşünülebilir.
- Beta- blokerler, Diltiazem, Verapamil veya Digoksin, *SVEF'ye bağlı olarak hız kontrolü için kullanılabilir*⁶¹³.
- PKG'den sonra, kombine antikoagülan ve antitrombosit tedavilerine ihtiyaç vardır.

AF'li hastalarda PKG sonrası antitrombotik tedavi ve OAK endikasyonu hakkında öneriler Bölüm 4.3.1.2.2 ve ([Öneri Tablosu 17](#))^{613,621,659} 'da ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

- İzole KABG sırasında AF'nin cerrahi ablasyonu, uzun vadeli sonuçları düzeltmede güvenli ve etkili görünmektedir¹⁰⁶⁶.
- İskemik inme ve tromboembolizmi önlemek için kalp ameliyatı geçiren AF'li hastalarda (örn. KABG) oral antikoagülasyona ek olarak sol atriyal apendiksini eş zamanlı cerrahi olarak kapatılması önerilmektedir

(bkz. Atriyal Fibrilasyonun Yönetimi için ESC 2024 Kılavuzları)¹⁰⁶⁷.

5.3.7. Kalp kapak hastalığı

Kalp kapağı hastalığı olan ve ilişkili koroner arter hastalığı riski olan hastalarda, cerrahi müdahale gerektiren veya perkütan veya cerrahi yaklaşım kararı henüz verilmemiş olan hastalarda, koroner revaskülarizasyon ihtiyacını belirlemek için İKA veya KBTA önerilir¹⁰⁶⁸. Kalp kapak hastalığı olan hastalarda koroner arter hastalığı kanıtı, perkütan tedavi yerine cerrahi tedaviyi gerektirebilir.

- *Sekonder mitral regürjitasyonu* olan hastalarda invaziv koroner anjiyografi önerilir, çünkü bu durum sıklıkla iskemik SV disfonksiyonundan kaynaklanır¹⁰⁶⁸.
- Şiddetli semptomatik kalp kapak hastalığıyla ilişkili KAH'yi tespit etmek için rutin stres testi, düşük tanı değeri ve potansiyel risk nedeniyle *önerilmez*.
- Kalp kapak hastalığı olan hastalarda FFR veya iFR'nin yararlılığı iyi belirlenmemiştir ve özellikle aort stenozu varlığında bu ölçümleri yorumlarken dikkatli olunması gerekir¹⁰⁶⁸.
- Beta blokerler aort kapak hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- *Koroner arter baypas greftleme* (KABG), Aort/ Mitral/Triküspit kapak cerrahisi için primer endikasyonu olan ve önemli koroner stenozu olan hastalarda önerilir.
- *Perkütan Koroner Girişim* (PKG), Transkateter Aort kapak implantasyonu (TAVİ) için primer endikasyonu olan veya Transkateter Mitral kapak girişimi ve proksimal segmentlerde koroner arter çapı stenozu >%70 olan hastalarda düşünülmelidir¹⁰⁶⁸.

5.3.8. Kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, KAH progresyonu riskini artırır ve kardiyovasküler nedenlere bağlı yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilidir^{1069,1070}. KBH'li hastalarda daha yüksek ateroskleroz yükü ve daha ileri plak özellikleri vardır¹⁰⁷⁰.

Hastalığın daha büyük yaygınlığına rağmen, invaziv olmayan tanı testleri genellikle daha az doğrudur ve farmakolojik ve girişimsel tedavinin

kullanımıyla ilgili rehberlik, KBH'nin tutarsız tanımları ve klinik çalışmalarda KBH hastalarının yetersiz temsili nedeniyle sınırlıdır¹⁰⁷⁰⁻¹⁰⁷².

KBH'li hastalarda İKA, KBTA veya nefrotoksik ajanlar gerektiren non-invaziv testleri düşünmeden önce risk-fayda oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir¹⁰⁷³. Önceden var olan kronik böbrek hastalığı (KBH), akut böbrek hasarının (ABH) gelişimi için hasta ilişkili primer risk faktörüdür, buna karşın DM ABH geliştirme eğilimini artırır.

- ABH'yi önlemek için en önemli önlemler, düşük- (hipo-) ozmolaliteli veya izo- ozmolaliteli kontrast maddenin gerekli en düşük toplam dozunu kullanmak ve yeterli pre- ve post-hidrasyondur¹⁰⁷³.

KBH, hem KABG hem de PKG ile ilişkili riskleri artırır³¹⁶. ISCHEMIA-CKD çalışması, ileri KBH'li [tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <30 mL/dak/1,73 m² veya diyaliz] ve stres testi ile orta veya şiddetli miyokardiyal iskemi saptanan KKS'li hastaları içeriyordu. İKA ve PKG'nin invaziv bir stratejisi, primer sonlanım noktası olan ölüm veya ölümcül olmayan MI'yi azaltmada konservatif yönetimden üstün değildi¹⁰⁷⁴. 5920 KBH hastasını içeren bir eğilim puanı eşleştirilmiş analizde (2960 çift), ikinci nesil DES kullanan PKG, KABG ile karşılaştırıldığında 30 günde ölüm, inme ve tekrar revaskülarizasyon riskini azalttı¹⁰⁷⁵. Ancak, PKG uzun vadede tekrar revaskülarizasyon riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirildi. Tersine, diyaliz hastaları arasında bulgular PKG'ye kıyasla KABG'yi destekledi.

Ek olarak, 11 kayıta yapılan bir meta-analiz, eGFR <60 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda PKG'ye kıyasla KABG ile daha düşük ölüm, MI ve tekrar revaskülarizasyon oranları ortaya koydu¹⁰⁷⁶. Bununla birlikte, KBH hastaları arasında revaskülarizasyon yöntemlerini karşılaştıran büyük RKÇ'lerin dikkate değer bir eksikliği vardır.

5.3.9. Kanser

Birkaç kanser tedavisi KKS riskinin artmasıyla ilişkilidir. Akut koroner sendrom (AKS) ve KKS hastalarında spontan kanama, daha sonraki kanser tanısıyla ilişkilendirilmiştir¹⁰⁷⁷. Kanamanın hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, kanserin erken tespitini sağlamak için yararlı olabilir.

KKS yönetimi kanserli ve kansersiz hastalarda benzerdir. Ancak, koroner revaskülarizasyonla ilgili kararlar multidisipliner bir ekip tarafından alınmalıdır.

- Yaklaşım kişiye özel olmalı ve yaşam beklentisi, trombositopeni, artmış tromboz veya kanama riski gibi ek komorbiditeler ve KKS yönetiminde kullanılan ilaçlar ile antikanser tedavisi arasındaki olası etkileşimlere dayanmalıdır^{1078,1079}.

5.3.10. İnsan immün yetmezlik virüsü olan hastaların optimal tedavisi

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV [*human immunodeficiency virus*]) olan hastalar, etkili antiretroviral tedavi (ART) sayesinde daha önce olduğundan daha uzun bir yaşam beklentisine sahiptir, ancak genel nüfusa kıyasla KVV geliştirme olasılıkları iki kat daha fazladır¹⁰⁸⁰. HIV'li hastalarda uzun vadeli KVV sonuçları, HIV'in nispeten yakın zamanda kronik bir hastalığa dönüşen epidemiyolojik geçişi göz önüne alındığında değişebilir.

Dislipidemi, ART (*antiviral tedavi*) ile tedavi edilen veya tedavi edilmeyen HIV'li hastalarda yaygın bir durumdur¹⁰⁸¹. HIV'li hastalarda dislipidemi tedavisi hem farmakolojik olmayan hem de farmakolojik seçenekleri içerir. Polifarmasinin etkisi, ART ile lipid düşürücü ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimleri ve olumsuz olaylara yönelik yakın izleme özel dikkat gösterilmesi, HIV'li hastalarda dislipidemi ve KVV riskinin başarılı bir şekilde yönetilmesi için kritik öneme sahiptir.

- Hepatik sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) birçok statin metabolize eder; birçok ART de CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve bu nedenle statinlerle etkileşime girebilir. Simvastatin ve Lovastatin proteaz inhibitörleriyle kontrendikedir; Atorvastatin daha az CYP3A4 etkileşimine sahiptir; *Pravastatin*, *Fluvastatin*, *Pitavastatin* ve *Rosuvastatin* CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilmez veya minimal düzeyde metabolize edilir^{1082,1083}. *Ezetimibe*'in CYP3A4 veya ART ile etkileşimi yoktur¹⁰⁸¹.

PCSK9 inhibitör tedavisinin HIV'deki lipitler, inflamatuvar biyomarkerler ve subklinik ASKVV (kalsifiye olmayan plak ve arteriyel inflamasyon dahil) üzerindeki etkisini araştıran bir klinik çalışma şu anda yürütülmektedir [EPIC-HIV çalışması (*Effect of PCSK9 Inhibition on Cardiovascular Risk in Treated HIV Infection*), NCT03207945]. PCSK9 inhibisyonunun HIV'deki klinik olaylar üzerindeki etkisini değerlendirmek için gelecekte çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3.11. Sosyal ve coğrafi olarak çeşitli gruplar

Daha düşük sosyoekonomik durum; KVV ölüm oranında artış¹⁰⁸⁴ ve daha düşük KVV risk faktörü profilleri¹⁰⁸⁵ etkilerine sahiptir. Ortalama 13 yıl boyunca herhangi bir ölüm nedeni için takip edilen 1,7 milyon yetişkinin yer aldığı çok kohortlu bir çalışma, düşük sosyoekonomik statünün 40 ila 85 yaşları arasındaki yaşam beklentisinde 2,1 yıllık bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur¹⁰⁸⁶.

- Eğitim seviyesi, meslek, hane geliri, sağlık, engellilik ve yaşam koşulları da sosyoekonomik duruma katkıda bulunur.

Avrupa'da KVV'den kaynaklanan ölüm oranında en çok ve en az yoksun olanlar arasında farklı düşüş oranları vardı¹⁰⁸⁷. Bu temelde, KVV'nin

2020'lerin ortalarına doğru daha düşük sosyoekonomik grupların yaygın bir hastalığı haline gelebileceği öne sürülmüştür¹⁰⁸⁸.

Diyabetli siyahi hastaların, diğer diyabetli hastalarla karşılaştırıldığında, komorbid prezentasyonu ve sonuçlarında eş zamanlı bir farklılıkla birlikte daha yüksek bir hastane yatış yükü bulundu¹⁰⁸⁹.

Güney Asyalı etnik köken, geleneksel risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra bile, koroner kalp hastalığı sonuçlarında artmış bir riskle ilişkilidir. Bu risk, incelenen diğer ırksal/etnik gruplardan daha yüksekti ve koroner kalp hastalığı riski tahmininde diyabetten sonra ikinci sıradaydı¹⁰⁹⁰.

Geniş kapsamlı bir prospektif çalışmada, Güney Asyalı bireylerin ASKVH açısından Avrupa kökenli bireylere göre önemli ölçüde daha büyük bir riske sahip olduğu görüldü¹⁰⁹¹. Güney Asyalılar, çoklu damar tutulumuyla daha diffuz bir yapıya sahiptir. Ancak, Güney Asyalı popülasyonlarda aterosklerotik plak bileşimi ve koroner çap gibi diğer morfolojik özellikler hakkında daha az şey bilinmektedir. Benzer bir koroner kalsifikasyon yüküne rağmen, daha büyük kalsifiye olmayan plak katkısı, yüksek tromboz ve inflamatuvar markerler muhtemelen hastalık paternine katkıda bulunur. Koroner damar boyutunun rolüne ilişkin mevcut kanıtlar tutarsız olsa da, Güney Asyalılarda daha küçük çaplar daha yüksek hastalık prevalansında potansiyel bir rol oynayabilir¹⁰⁹².

Güney Asya kökenli bireylerde CYP2C19 fonksiyon kaybı alellerinin yaygınlığı yüksektir (zayıf metabolizörler: %13'e karşı Avrupa popülasyonlarında %2,4)¹⁰⁹³, bunlar Klopidoğrelinin etkinliğinin azalmasıyla ilişkilidir.

Öneri Tablo 26 — Yaşlı, kadın, yüksek kanama riski, komorbid ve sosyal/coğrafi olarak çeşitli hastalar için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablo 26)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

Yaşlı erişkinler

- Yaşlı yetişkinlerde (≥ 75 yaş) ilaç yan etkilerine, intoleransa, ilaç-ilac etkileşimlerine, aşırı doza ve işlemsel komplikasyonlara özellikle dikkat edilmesi önerilir (I- C).
- Yaşlı bireylerde, genç bireylerde olduğu gibi, tanı ve revaskülarizasyon kararlarının semptomlara, iskemi derecesine, kırılabilirliğe, yaşam beklentisine, eşlik eden hastalıklara ve hasta tercihlerine göre verilmesi önerilir (I- C).

Cinsiyet

- Kadınlarda ve erkeklerde benzer kılavuza- dayalı kardiyovasküler koruyucu tedavi önerilmektedir (I- C).
- Kardiyovasküler faydanın olmaması ve tromboembolik komplikasyon riskinin artması nedeniyle, sistemik postmenopozal hormon tedavisi KKS'li kadınlarda önerilmemektedir^{1026,1094,1095} (III- A).

Yüksek kanama riski

- PRECISE-DAPT skoru, nitel ARC-HBR aracı veya diğer doğrulanmış yöntemler kullanılarak kanama riski değerlendirmesi önerilir^{589,590} (I- B).

HIV

- HIV'li hastalarda antiretroviral tedavi ile statinler arasındaki etkileşime dikkat edilmesi önerilir¹⁰⁹⁶ (I- B).

Sosyoekonomik, coğrafi ve yeterince araştırılmamış gruplar

- Hedeflenen çabaların sürdürülmesi önerilmektedir (I- C):
 - Tüm KKS hastalarına, özellikle de düşük sosyoekonomik sınıftaki hastalara güvenli ve etkili kardiyak bakımın ulaştırılmasını artırmak; ve
 - Gelecekteki klinik çalışmalara coğrafi, sosyal veya şu anda yeterince temsil edilmeyen diğer grupların dahil edilmesini artırmak.

Kısaltmalar: ARC-HBR- Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; KKS- kronik koroner sendrom; HIV- human immunodeficiency virus; PRECISE-DAPT- PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual AntiPlatelet Therapy.

a- Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi

5.4. Asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığı taraması

Asemptomatik aterosklerotik KAH'nin varlığı genel popülasyonda yaygındır¹⁰⁹⁷⁻¹¹⁰⁰. İsveç Kardiyopulmoner Biyogörüntüleme Çalışmasında (*the Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study*), genel popülasyondan rastgele seçilen bireylerde KBTA gerçekleştirildi¹⁰⁹⁷. Bilinen KAH'si olmayan 25.182 bireyde, katılımcıların %42'sinde aterosklerotik plak mevcuttu.

- Plak yaşlı bireylerde ve erkeklerde daha yaygındı (erkeklerde 50-54 yaş arasına karşı 60-64 yaş arasında: %41'e karşı %69 ve kadınlarda: 50-54 yaş arasına karşı 60-64 yaşta %19'a karşı %40). Katılımcıların %5'inde obstrüktif koroner stenoz mevcuttu.

PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) çalışmasında, asemptomatik orta yaşlı katılımcıların %63'ünde subklinik ateroskleroz vardı¹⁵⁷, ancak bunların çoğu çeşitli risk puanlarına göre düşük riskli bireyler olarak kategorize edilmişti¹⁴².

- Asemptomatik deneklerde istenmeyen olay riski, klinik uygulamada kardiyovasküler hastalık önlemeye ilişkin 2021 ESC Kılavuzunda açıklanan Avrupa risk tahmin sistemi [(*Systematic Coronary RiskEstimation 2* (SCORE2))] kullanılarak tahmin edilebilir^{16,1101}.
- Genel popülasyonda risk faktörlerinin sistematik olarak taranması, KVH sonuçlarını etkilemediği için kuvvetle önerilemez¹¹⁰².

Ancak hastalar başka nedenlerle görüldüğünde, fırsatçı (*opportunistic*) tarama yüksek KB veya lipitler gibi KVH risk faktörlerinin tespit oranlarını artırmada etkilidir. Bu nedenle, fırsatçı (- uygun zamanı kollayan-) tarama

önerilir, ancak klinik sonuçlar üzerindeki yararlı etkisi belirsizliğini korumaktadır¹¹⁰³.

- Koroner arter kalsiyumu (KAK) hakkındaki bilgiler, risk faktörü yönetimini yönlendirmek ve tedavi karar eşikleri civarında tahmini gelecekteki riske sahip hastalarda lipid düşürücü ve antitrombotik tedaviye başlamak için kullanılabilir¹¹⁰⁴. Bugüne kadar, iki randomize tarama çalışması, statin tedavisinin yüksek KAKS (*koroner arter kalsiyum skoru*)'li genç hastalarda KAKS tarafından yönlendirildiğinde sonuçları etkilediğini göstermiştir^{1105,1106}. Koroner arter kalsiyum skoru potansiyel olarak yalnızca risk faktörü yönetimini değil aynı zamanda Aspirinle primer profilaksiyi de yönlendirebilir, ancak randomize çalışmalar eksiktir¹¹⁰⁷.

Önemli olarak, kalsifiye aterosklerotik koroner arter hastalığının yükünün fırsatçı taramasına, diğer nedenlerle yapılan EKG kapılı olmayan göğüs BT'si ile de doğru bir şekilde erişilebilir^{17,1108}. Koroner plak yükünün görsel yorumunun dört kategoriye (hiç, hafif, orta, şiddetli) sahip basit bir puana göre raporlanması önerilir¹¹⁰⁸⁻¹¹¹⁰. Ancak, asemptomatik bireylerde bir tek kalsifiye plak varlığına dayanan daha ileri tanısal görüntülemeyi destekleyen mevcut bir kanıt yoktur.

Karotis ultrasonu¹¹¹¹, aort nabız dalga hızı (*aortic pulse wave velocity*), arteriyel augmentasyon indeksi (*arterial augmentation index*) ve ayak bileği-kol indeksi (*ankle-brachial index*) gelecekteki KVH olaylarının tahminini düzeltmek için diğer modellerdir. Ancak, bu modeller için kanıtlar KAKS ile karşılaştırıldığında daha az kapsamlıdır.

Öneri Tablosu 27 — Asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığı taramasına yönelik öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 27)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

- Sağlıklı bireylerin kardiyovasküler risk faktörleri açısından fırsatçı bir şekilde taranması ve SCORE2 ve SCORE-OP gibi puanlama sistemleri kullanılarak gelecekteki kardiyovasküler olayların riskinin tahmin edilmesi, yüksek risk altındaki bireylerin saptanması ve tedavi kararlarının yönlendirilmesi için önerilir^{16,1101,1112} (I- C).
- Önceki göğüs BT taramalarından koroner arter kalsifikasyonu bulguları elde edildiğinde, bu bulguların risk sınıflandırmasını geliştirmek ve değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisine rehberlik etmek için kullanılması düşünülmelidir^{17,1108-1110} (IIa- C).
- KAKS, tedavi karar eşikleri etrafında risk sınıflandırmasını iyileştirmek için düşünülebilir¹¹⁰⁴⁻¹¹⁰⁶ (IIb- C).
- Aterosklerotik hastalığı tespit etmek ve tedavi karar eşikleri etrafındaki risk sınıflandırmasını düzeltmek için KAKS'nin mevcut olmadığı veya uygulanabilir olmadığı durumlarda karotis arterlerinin ultrasonu bir alternatif olarak düşünülebilir¹¹¹¹ (IIb- B).

Kısaltmalar: CACS- koroner arter kalsiyum skorlaması; BT- bilgisayarlı tomografi; SCORE2- Sistemik Koroner Risk Tahmini 2; SCORE-OP- Sistemik Koroner Risk Tahmini 2–Yaşlı Kişiler.

a- Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi

6. Uzun süreli takip ve bakım

6.1. Hastanın sesi

KKS tanısı öz kimlik, yaşam tarzı, istihdam üzerinde etki yaratabilir ve kaygı, depresyon ve külfetli tedaviye neden olabilir. Hastalar kendi durumlarının uzmanlarıdır, sesleri ve tercihleri tedavi kararlarında ayrılmaz bir parçadır. Sağlık sonuçları daha iyi hasta katılımıyla düzelir ve paylaşılan karar alma gelecekteki hasta bakımı için merkezi öneme sahiptir¹¹¹³.

6.1.1. İletişim

İletişim, hastaların karar alma süreçlerine katılımını, uyumunu ve anlayışını desteklemek için olmazsa olmazdır¹¹¹⁴. İyi iletişim, uygun düzeyde bilgi sağlamayı, aktif dinlemeyi, hasta anlayışını değerlendirmeyi ve hasta bakış açılarını ve önceliklerini belirlemeyi gerektirir.

Toplam 127 iletişim eğitimi çalışmasını özetleyen bir meta-analiz, hekimlerin iletişimi zayıf olduğunda hastaların uyumsuz olma olasılığının %19 daha fazla olduğunu ve bu hastaların hekimleri iletişim eğitimi almadığında, uyumsuz olma olasılığının %12 daha fazla olduğu sonucuna varmıştır¹¹¹⁵.

Hastaların komorbidleri, düşük sağlık okuryazarlığı, dil farklılıkları, bilişsel bozuklukları, depresyon veya anksiyeteleri olduğunda ve tedaviye yönelik kanıtlar daha az güçlü olduğunda iletişim ve ortak karar alma özellikle zorlayıcı olabilir.

Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri, semptomların, işlevin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve iletişiminin iyileştirilmesinde yararlı olabilir ve daha önce tartışılmamış olabilecek sorunları vurgulayabilir. Semptomların az veya çok tahmin edilmesi, tedavi eksikliğine veya uygunsuz tedaviye yol açabilir^{1116,1117}. PROM'ların klinik uygulamada rutin kullanımı, skorların yorumlanması ve rutin klinik süreçlere entegrasyonu zorluğu nedeniyle engellenmektedir¹¹¹⁶.

İletişim kalitesi eğitimle düzeltilebilse de, meta-analizler kanser, diyabet ve hipertansiyon hastalarında fiziksel veya ruhsal sağlık, memnuniyet, yaşam kalitesi veya belirli risk faktörleri gibi sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye dair kanıt bulamamıştır^{1115,1118,1119}. Kişiselleştirilmiş bilgi ve karar destek araçları sağlayan yapılandırılmış araçlar ve esnek bir kaynak yelpazesi (videolar, çalışma kitapları ve sağlık okuryazarlığı materyalleri dahil) daha iyi iletişim ve paylaşılan karar almaya yardımcı olabilir⁴⁴³. Ağır hastalıkta karar vermeyi destekleyen araçlara ilişkin 17 RKÇ'nin sistematik bir incelemesi, bunların hasta bilgisini ve karar almaya hazır olma durumunu iyileştirdiği sonucuna varmıştır¹¹²⁰. Gelecekteki KVH olaylarının riskini ve riskin yaşam tarzı ve ilaçlarla nasıl düşürülebileceğini iletmek, görsel veya görüntüleme yaklaşımları, yüzdeler yerine doğal

frekanslar ve pozitif çerçeveleme (risk azaltma faydalarına odaklanma) kullanılarak en iyi şekilde sunulur¹¹²¹⁻¹¹²⁵.

- Rölatif risk azaltımı, mutlak risk azaltımından veya "tedavi için gereken sayı ([NNT] *number needed to treat*) 'dan" daha ikna edicidir¹¹²².

Risk öngörme tahminlerinin kullanımı, bilgileri (yani öngörülen risk tabakalandırması) bireylerin davranışlarını, öz yönetim kararlarını ve hatta tedavi kararlarını değiştirdiğinde bireylerin sağlığı üzerinde bir etkiye sahip olabilir⁴⁴⁶. Bu da, hastaların kardiyovasküler prognozları hakkında fikir edinmelerini ve karar alma sürecine katılmalarını sağlar¹¹²⁶.

Bu yaklaşım, tedaviye uyum için öz motivasyonu ve beslenme, fiziksel aktivite, rahatlama eğitimi, kilo yönetimi ve dirençli sigara içicileri için sigarayı bırakma programlarına katılım gibi yaşam tarzı değişikliklerini artırabilir⁴⁴⁶. Sağlıklı bir yaşam tarzına geçmek veya kılavuzda önerilen tedaviyi almak için daha önce başarısız girişimlerde bulunulması gerçekçi hedefler belirlemek için ele alınabilir⁴⁴⁶.

- Semptomlar konusunda, kardiyak olmasa bile, iletişim net olmalıdır. KKS'li ve kardiyak olmayan göğüs ağrısı yaşayan hastalar neden ve alınacak önlemler konusunda belirsizlik yaşarlar. Uygun bir sevk ile multidisipliner bir yaklaşım ve kardiyak olmayan etyolojinin değerlendirilmesi, uygun tedavinin başlatılmasını sağlamak için savunulmaktadır^{1127,1128}.

6.1.2. Depresyon ve anksiyete

Depresyon KVVH'de yaygındır (%15-20 yaygınlık) ve MACE ve erken ölüm dahil olmak üzere zayıf uyum ve daha kötü sonuçlarla ilişkilidir¹¹²⁹.

Koroner mikrovasküler disfonksiyon (INOCA'da yaygındır) psikolojik stres ve depresyonla bağlantılıdır⁹⁴⁶. Ne yazık ki, depresyon ve psikolojik stres, geçerli araçlar kullanılarak sistematik taramanın olmaması nedeniyle genellikle fark edilmez¹¹²⁹.

Anksiyete için, 16 çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta-analiz, MI sonrası %5,5 ile %58 arasında bir yaygınlık ve anksiyetesi olmayanlara kıyasla anksiyeteli hastalarda %27 daha fazla kötü klinik sonuç riski bildirdi¹¹³⁰. Bunun aksine, KKS'li 1109 hastada 15 yıllık bir takipte orta düzeyde anksiyete, düşük anksiyete seviyelerine kıyasla kardiyovasküler olay riskini artırmadı. Yüksek ancak azalan anksiyete yörüngesindeki hastaların kardiyovasküler olaylar için HR'si 1,72'ydi (95% CI, 1,11-2,68)¹¹³¹.

- Psikososyal faktörlerin, depresyonun ve anksiyetenin farmakoterapi, psikoterapi ve/veya egzersizle tedavisi bazı hastalarda semptomları ve yaşam kalitesini üzeltebilir ve kardiyak sonuçlarda düzelme olduğuna dair bazı kanıtlar vardır^{472,1132-1134}. Kademeli (basamaklı) bakım (hasta tercihlerine dayalı başlangıç tedavisi) ve tedavilerin bir kombinasyonu daha etkili olabilir^{1129,1135}.

- *Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI [selective serotonin reuptake inhibitors])* KKS'de önerilir) veya farmakolojik- olmayan

müdahaleler ve multidisipliner ortak bir yaklaşım ile *birinci basamak tedavi* önerilir¹¹²⁹.

6.2. Bağlılık ve süreklilik

Daha önceki analizler, Batı ülkelerinde kronik rahatsızlıklarda uzun vadeli tedavilere uyumun ortalama %50 olduğunu ve gelişmekte olan ülkelerde daha düşük olduğunu bildirmiştir¹¹³⁶. Sekiz çalışmanın (n = 3904 multimorbidite hastası) yakın zamanda yapılan bir meta-analizinden elde edilen uyumsuzluk yaygınlığı %42,63'tür (%95 CI, %34-%51)¹¹³⁷.

ESC-EORP EUROASPIRE V kayıt defterinden elde edilen veriler, birçok KKS hastasının sigara içme, beslenme ve hareketsiz davranış açısından hala sağlıklı yaşam tarzlarına sahip olduğunu göstermektedir¹¹³⁸.

Zayıf uyum ve süreklilik (ilaçların ve sağlıklı davranışların sürdürüldüğü zaman süresi) etkili yönetim, hasta güvenliği ve sonuçlar üzerinde derin bir etkiye sahiptir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlık profesyonelleri için uyum konusunda eğitim, multidisipliner bir yaklaşım ve suçlama yerine destek; her hasta için hastalıkla ilgili taleplere dayalı özel müdahaleler ve uyumu dinamik bir süreç olarak görmeyi savunmaktadır¹¹³⁶.

*Uyumun beş boyutu: Hasta, hastalık, sağlayıcı, tedavi ve sağlık sistemidir (Figür 16)*¹¹³⁹.

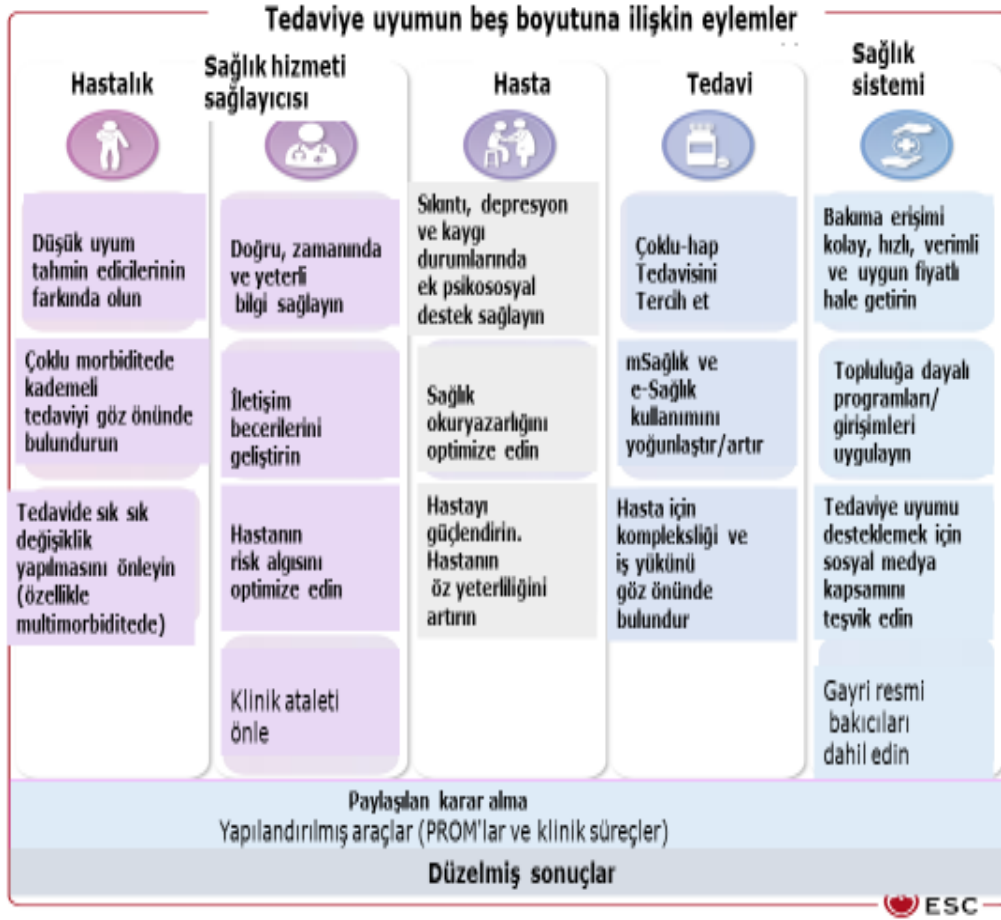
Bu nedenle, uyumsuzluk riski taşıyan hastaların belirlenmesi, beş boyutun da ele alınması, sürdürülebilir uyumu desteklemek için multidisipliner bir yol geliştirilmesi ve bir takip stratejisinin uygulanması temel adımlardır¹¹³⁹.

6.2.1. Sağlıklı yaşam tarzı davranışlarına uyum

Farklı stratejiler, sağlıklı bir yaşam tarzına uzun vadede uyumu iyileştirmeye yardımcı olabilir (Figür 17).

6.2.1.1. Davranış değişikliklerinin zor olmasının nedeni nedir?

Sağlıksız yaşam tarzlarında değişiklik yapmak ve risk faktörlerini kontrol etmek, bunlar genellikle uzun süreli alışkanlıklar ve davranışlar olduğundan zorlu bir görev olabilir. Alışkanlıklar ve çevresel ipuçları öncelikle davranışları yönetir, bu nedenle eğitim ve bilgi tek başına nadiren yeterlidir¹¹⁴⁰. Psikolojik durum ve düşük sağlık okuryazarlığı (depresyon ve daha kötü davranışsal risk faktörleriyle ilişkili) gibi faktörler de değişiklik yapma yeteneğini etkiler^{1141,1142}.



Figür 16. Terapiye uyumun beş boyutuyla ilgili eylemler.

Kısaltmalar: e-Sağlık - elektronik olarak sağlanan sağlık hizmetleri; mSağlık - mobil cihaz tabanlı sağlık hizmeti; PROM'lar (*patient-reported outcome measures*)- hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri.

Pedretti ve ark.'dan uyarlanmıştır.1139.

6.2.1.2. Davranışı nasıl değiştirebilir ve sağlıklı yaşam tarzlarını nasıl destekleyebiliriz?

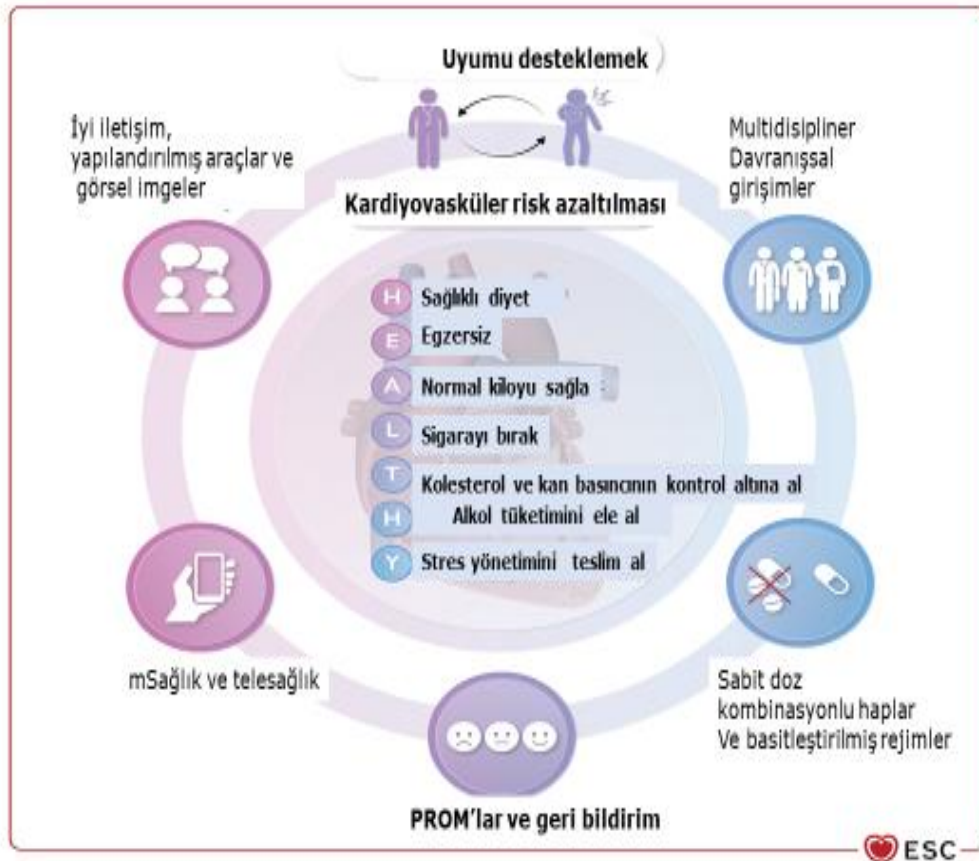
Multidisipliner bir yaklaşım ve davranış danışmanlığı uyumu düzeltebilir. Sekonder korunma için hemşire liderliğindeki hasta merkezli müdahalelerin 12 RKÇ'sinin sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, sigarayı bırakma ve fiziksel aktiviteye daha fazla uyum ve total kolesterol kontrolünü (ilaç titrasyonu ile) daha iyi buldu, ancak diyet alışkanlıklarında, KB, kan şekeri veya sağ kalımda düzelme olmadı¹¹⁴³.

Davranışsal danışmanlığın sistematik bir incelemesi, orta ila yüksek temaslı danışmanlığın, KVH risk faktörleri olan yetişkinlerde %20 daha düşük KVH olayı riski, daha düşük KB ve LDL-K ve obezite ile sonuçlandığını buldu¹¹⁴⁴. Risk faktörü tartışmalarına kardiyovasküler

görsel görüntülerin dahil edilmesi, sonraki 10 yıllık risk değerlendirmesinde ve bireysel risk faktörlerini azaltmada etkilidir⁴⁴⁵.

- Yaşam tarzı değişiklikleri akrabaları, eşleri ve arkadaşları da etkiler, bu nedenle hasta desteğine dahil olmalıdırlar¹¹³⁹.
- Fiziksel aktivite günlük veya belirli günlerle sınırlı olmak üzere esnek bir şekilde dahil edilebilir. Aktivite kalıpları haftada 1-2 seansla sınırlıdır, ancak önerilen fiziksel aktivite seviyelerine ulaşmanın tüm nedenlere bağlı, KVV ve kanser ölüm riskini azalttığı veya ertelediği gösterilmiştir⁴⁷⁷.

Önemlisi, zaman içinde değişen davranışı sürdürmek bir zorluktur. Bazı çalışmalar yaşam tarzı müdahalesinin kardiyovasküler sağlık ve davranışsal ölçütler üzerinde bir etkisi olduğunu göstermiştir, bu etki müdahalenin yoğunluğu azaldıkça uzun vadede zayıflamıştır¹¹⁴⁵.



Şekil 17. Sağlıklı bir yaşam tarzına uzun vadede bağlı kalma stratejileri

mHealth, sağlık hizmetine dayanan mobile sağlık; PROMs- patient-reported outcome measures (hastanın bildirdiği sonuç ölçütleri). **HEALTHY** = Healthy diet- Exercise- achieve normal weight- Leave smoking- Take control of cholesterol and blood pressure- Handle alcohol consumption- Yield to stress management

6.2.1.3. Dijital ve mSağlık (mobil cihaza dayalı sağlık hizmeti)

Giyilebilir cihazlar, internet ve akıllı telefonlar gibi teknolojiler sayesinde davranış değişikliği ve alışkanlık oluşumu kolaylaştırılabilir. Koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan 5165 hastayı kapsayan 27 çalışmada, kısa mesajlaşma ve akıllı telefon uygulamalarının, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KB hedeflerine ve egzersiz amaçlarına ulaşma yeteneğinde artış, daha az anksiyete ve diyet ve egzersiz konusunda daha fazla farkındalık sağladığı görülmüştür¹¹⁴⁶. Bununla birlikte, sigarayı bırakma, LDL-K ve hastane tekrar yatışlarında önemli bir fark görülmedi¹¹⁴⁶.

- Dijital müdahaleler esas olarak sağlıklı davranış faktörlerini teşvik eder ancak sağlıksız davranış faktörlerini (sigara, alkol alımı, hareketsiz davranış ve sağlıksız beslenme) ve klinik sonuçları azaltmada daha az etkilidir^{1146,1147}.
- Giyilebilir cihazların kullanımı, KVH dahil kronik rahatsızlıkları olan bireylerde fiziksel aktiviteyi önemli ölçüde artırmış ve bel çevresi, sistolik KB ve LDL-K'yi azaltmıştır⁴⁹¹.
- Daha genç yaş, fiziksel aktivitede daha büyük bir artış ve KVH ise daha düşük bir artışla ilişkilendirilmiştir. Giyilebilir aktivite izleyicileri etkililik göstermiştir, ancak diğer davranış değişikliği stratejileriyle birleştirildiğinde etki daha büyük olmuştur⁴⁹¹.

KKS hastalarının sağlık profesyonelleri tarafından geri bildirimle birleştirilmiş aktivite izleyicileri kullanan sistematik bir incelemesi (çoğu aynı zamanda yaşam tarzı eğitimi de veriyor) ivme-ölçer kullanan (accelerometer) çalışmalarda (ama pedometre [adım sayısı ölçer] değil) kullanıcı olmayanlara kıyasla zirve VO₂'de önemli bir artış olduğunu gösterdi.

Çalışmalar genelindeki genel etki MACE'yi azalttı ve yaak kalitesi (YKL)'ni iyileştirdi¹¹⁴⁸. Benzer şekilde, akıllı telefon ve tablet bilgisayar uygulamalarının KVH'li kişilerde (çoğu KKS'li 1543 katılımcı) fiziksel aktiviteyi (haftada dakika veya günde adım) artırdığı gösterilmiştir. Bu etki yalnızca fiziksel aktiviteye odaklanan, katılımcıların ≥60 yaşında olduğu ve 3 aya kadar süren küçük çalışmalarda en büyüktü¹¹⁴⁹. Uygulamalara uyum %20 ila %85 arasında olup zamanla azalma eğilimindeydi. Dikkat çekici olarak, dijital ve mSağlık'ın uygulanmasının, yeni teknolojilere aşina olmayanlar (örneğin yaşlılar) için daha az dijital odaklı bir bakımla gelişmemesi gerektiğidir.

6.2.1.4. Uyumluluğun nasıl değerlendirileceği

Klinik karşılaşmalarda yaşam tarzı davranışı ve ilaç uyumuna yargılayıcı olmayan bir şekilde değinmek, engelleri belirlemek ve daha sağlıklı eylemleri teşvik etmek için özel çözümler sunmak açısından önemlidir. Bu karşılaşma, hastanın kendi kendini izleme kayıtlarını (dijital veya yazılı),

ivmeölçer verilerini ve günlüklerini veya fiziksel aktiviteyle ilgili doğrulanmış anketleri incelemek için yararlı olabilir.

6.2.2. Tıbbi tedaviye uyum

Kılavuza göre yönlendirilen ilaçlar, KKS'nin etkili yönetimi ve sonraki kardiyovasküler olayların önlenmesi için anahtardır, ancak hastanın tedaviye uyumuna ve tedaviye devam etmesine bağlıdır. Mortalite ve morbidite açısından faydaların sağlam kanıtlarına rağmen¹¹⁵⁰, uyum hala yetersizdir¹¹⁵¹.

- Uyum genellikle RKÇ'lerde daha yüksek olsa da, ISCHEMIA çalışmasındaki KKS hastalarının yaklaşık %28'i başlangıçta reçeteli ilaçlara uyumsuzdu¹¹⁵².
- Uyumsuzluk, muhafazakar veya invaziv stratejiye randomizasyondan bağımsız olarak önemli ölçüde daha kötü sağlık durumuyla ilişkilendirilmiştir¹¹⁵². İlaç uyumu kasıtlı veya kasıtsız olabilir ve polifarmasi, kompleks ilaç rejimleri, yüksek maliyet ve yan etkilerden olumsuz etkilenebilir.

6.2.2.1. İlaç uyumunu düzeltme stratejileri

İlaçlara uyumu düzeltmenin zor olduğu kanıtlanmıştır¹¹⁵³. Bir sistematik inceleme ve meta-analiz (2015'e kadar 771 çalışma), davranışa odaklanan müdahalelerin, örneğin ilaç alımını mevcut alışkanlıklara bağlamanın, bilişsel olarak odaklanan müdahalelerden daha etkili olduğunu bulmuştur¹¹⁵⁴.

Sekonder KVH korunma için 17 uyum çalışmasının sistematik bir incelemesi, kısa mesaj servisi, sabit dozlu bir kombinasyon hapı ve toplum sağlık çalışanı tabanlı bir müdahalenin (her biri bir çalışma) olağan bakıma kıyasla uyumu artırdığını buldu¹¹⁵⁵.

Davranışsal ve karma davranışsal/eğitsel müdahaleler, birden fazla ilacı olan yaşlı yetişkinlerde uyumu düzeltti (düşük kaliteli kanıt), yalnızca eğitim amaçlı müdahaleler için çok az kanıt var¹¹⁵⁶.

İlaç hatırlatıcı paketleme, yani ilacın alınması gereken tarihi ve saati bir pakete (önceden doldurulmuş kaplar) dahil etmek, alınan hap sayısını artırdığına ve diyastolik KB ve HbA1c seviyelerini iyileştirdiğine dair bazı kanıtlarla birlikte bir uyarı görevi görebilir¹¹⁵⁷.

- Depresyonu tedavi etmek önemlidir, çünkü depresyon¹²⁴, 443 hastada yapılan bir analizde, PKG'dan 12 ay sonra önerilen ilaçlara yeterli ve optimum uyumun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir¹¹⁵⁸.
- Sabit doz poli-piller (tek hafta *dozları sabit* çok hap kombinasyonu) kullanılarak ilaç rejimlerinin basitleştirilmesinin uyumu artırdığı gösterilmiştir¹¹⁵⁹⁻¹¹⁶².

SECURE çalışması, MI'dan 6 ay sonra Aspirin, Ramipril ve Atorvastatin içeren bir polipil için randomize edilen hastaların MACE'lerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu ve normal bakım grubuna kıyasla 6 ve 24. aylarda yüksek uyuma sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermiştir¹¹⁶³.

6.2.2.2. İlaç uyumuna yönelik mSağlık stratejileri

Cep telefonu kısa mesajlaşmasının incelenmesi, bu tür mesajlaşmanın akut koroner olaylardan 12 aya kadar ilaca uyumu artırabileceğine dair sınırlı da olsa umut verici kanıtlar buldu¹¹⁶⁴. Benzer şekilde, kısa mesajlar ve/veya uygulamalarla ilgili 24 çalışmanın bir başka incelemesi, farmakolojik tedaviye uyum için sağlam kanıtlar buldu¹¹⁴⁶. Hipertansiyon ve/veya diyabet hastası olan 135 uyumsuz hasta üzerinde yapılan bir pilot çalışmada hastalar 12 hafta boyunca son derece kişiselleştirilmiş bir dijital müdahaleye (metin mesajları ve etkileşimli sesli yanıt) veya olağan bakıma randomize edildi. İlaç uyumu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında müdahale grubunda önemli ölçüde düzeldi ve sistolik KB ve HbA1c'de iyileşmeler görüldü¹¹⁶⁵.

Öneri Tablosu 28 — Tıbbi tedaviye ve yaşam tarzı değişikliklerine uyum önerileri (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 28)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

- Mobil sağlık müdahaleleri (örneğin kısa mesajlar, uygulamalar, giyilebilir cihazlar kullanımı) hastanın sağlıklı yaşam tarzlarına ve tıbbi tedaviye uyumunu düzeltmek için önerilmektedir^{491,1148,1149,1154,1156,1164} (I- A).
- Uyumu düzeltmek için davranışsal müdahaleler önerilir^{491,1140,1144} (I- B).
- İlaç rejimlerinin basitleştirilmesi (örneğin sabit dozlu ilaç kombinasyonlarının kullanılması) hastaların ilaçlara uyumunu artırmak için önerilir^{1139,1163,1166} (I- B).
- Uyumu artırmak için hasta eğitimi ve katılımının yanı sıra çok sayıda profesyonelin ve ailenin katılımının da sağlanması önerilir¹¹³⁹ (I- C).

a- Tavsiye sınıfı. *b-* Kanıt düzeyi.

6.3. Hastalık progresyonunun teşhisi

KKS'li, yerleşik KAH (önceden akut MI, revaskülarizasyon, bilinen KAH) veya obstrüktif olmayan KAH'si olan hastaların uzun vadeli takibi, hastalığın progresyonu için gözetimini kapsar. Ancak, mevcut literatür yönetim, sıklık ve süre açısından yetersizdir.

- Hastaların takibi, kardiyovasküler risk faktörleri, rezidüel semptomlar, kardiyak komplikasyonlar [enfarktüs sonrası SV remodelingi ve disfonksiyonu, ilişkili mitral regürjitasyonu (çoğunlukla fonksiyonel), bilinen KY, önemli aritmiler] ve periferikarter hastalığı (PAH), inme ve

böbrek disfonksiyonu gibi kardiyak olmayan komorbiditeleri içeren klinik durumlarına dayanmaktadır.

- Takiplerin temel amacı, risk sınıflandırması yoluyla hastanın yeni kardiyak olaylar geliştirme riskini belirlemek ve KAH'ın progresyonunu düşündüren semptomları belirlemektir.
- İkinci amaç, KY başlangıcı, aritmiler ve kapak disfonksiyonu gibi koroner dışı komplikasyonları derhal teşhis etmek ve yönetmektir.
- Ek olarak, uzun vadeli takip sırasında, antianginal ve hastalığı değiştiren ilaçlar, eşlik eden komorbidlere göre optimize edilmeli ve ayarlanmalıdır.
- Antitrombotik ilaçların potansiyel faydaları ve kanama riskleri zaman içinde dikkate alınmalı ve değerlendirilmelidir.

Klinik takibin temel taşı olarak, KKS hastalarının %40'ında anginanın 1 yılda düzeldiği ve çoğunlukla revaskülarizasyon veya antianginal tedavinin adaptasyonu olmadan yıllık azalmalarla devam ettiğini belirtmek faydalıdır⁴⁰⁴.

- Semptomları düzelen hastaların aksine, persistan veya tekrarlayan anginası olanlarda kardiyovasküler ölüm veya MI riski daha yüksektir⁴⁰⁴.
- Ancak, persistan anginanın daha kötü prognozu yalnızca daha önce MI geçiren hastalarda gözlemlenmiştir⁴⁰⁸.

6.3.1. Tekrarlayan koroner arter hastalığı olayları için risk faktörleri

Yerleşik ASKVH'li hastalar tekrarlayan olaylar açısından yüksek risk altındadır ve farklı risk faktörleri tanımlanmıştır.

REACH kayıt defteri (*registry*), geleneksel risk faktörlerine ek olarak, hastalık yükü, tedavi eksikliği ve coğrafi konum KKS hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiş ve MACE için risk tahminine izin veren bir risk skorunu doğrulamıştır¹¹⁶⁷.

EUROASPIRE IV ve V anketlerine (*surveys*) dahil edilen 27 Avrupa ülkesinden stabilize KKS hastalarından alınan veriler kullanılarak, 75 yaşın altındaki hastalarda tekrarlayan KVH olaylarını tahmin etmek için çevrimiçi bir risk hesaplayıcısına sahip yeni bir risk modeli geliştirilmiş ve bu dışardan (*externally*) SWEDEHEART kayıt defterinde doğrulanmıştır^{1168,1169}.

- *Bu model, tekrarlayan MACE riskinin esas olarak diyabet, böbrek yetmezliği ve dislipidemi gibi komorbidler'den kaynaklandığını, ancak aynı zamanda depresyon ve anksiyete semptomlarının da bulunduğunu gösterdi.*

- UK Biobank'tan yerleşik KAH'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, *tekrarlayan* MACE'yi öngörmede klasik risk faktörlerinin, yaşam tarzının ve sosyodemografik faktörlerin değerini doğruladı¹¹⁷⁰.
- Ayrıca, KAH'ye yüksek genetik yatkınlığın, düşük HDL-K'nin ve ilk AKS olayında daha genç yaşın tekrarlama riskini en güçlü şekilde öngördüğü bulundu.

Framingham skoruna poligenik bir risk skoru eklenmesi, ABD'deki büyük bir popülasyonda olayların tahminlerini düzeltti¹¹⁷¹.

Tekrarlayan MACE'nin tahmini rafine edilmiş olsa da, farklı risk faktörlerinin tahmin gücünün zayıf olduğu ve bunların KKS hastalarında tekrarlayan MACE'nin önemli bir kısmının açıklayamadığı vurgulanmalıdır. Dahası, modeller SV fonksiyonu, KY, eşlik eden kapak hastalığı, diğer damar yataklarındaki aterosklerotik hastalık yükü veya mevcut KAH'nin ciddiyeti hakkında bilgi içermiyor¹¹⁷². Tekrarlayan kardiyak olaylar için risk faktörleri belirlenmiş olsa da, klinik çalışmaların hiçbirisi çeşitli KKS hastalarının uzun vadeli takibi için önceden tanımlanmış klinik yolları test etmemiştir.

Sonuç olarak, KKS hastalarının uzun vadeli klinik takibi öncelikle ampiriktir, iyi klinik yargıya dayanır ve ilk tanı sürecinde yüksek riskli olumsuz olayları tanımlamak için kullanılan aynı kriterlere dayanır (Bölüm 3.3.5 ve Şekil 18).

6.3.2. Uzun vadeli takibin organizasyonu

Tekrarlayan veya kötüleşen anginası olan KKS hastaları için uzun vadeli takip planlanırken hasta tipi, risk faktörlerinin varlığı, tanı tekniklerinin mevcudiyeti ve bölgesel veya ulusal sağlık politikalarına göre maliyet etkinliği gibi faktörlerin dikkate alınması önemlidir.

Uzun vadeli takip sırasında farklı KKS fenotipleri gelişebilir veya tekrarlayabilir ve bu da zamanla gereken takibi değiştirebilir. Uzun vadeli takip sırasında aralıklar ve muayene yöntemleri KKS fenotipine, koroner aterosklerotik yüke, KMD varlığına ve iskemik SV disfonksiyonunun şiddetine göre değişebilir. Risk değerlendirmesine dayalı, tıpkı KKS şüphesi olan bireylerin teşhis ve tedavisi için uygulanan gibi adım adım bir yaklaşım izlenebilir.

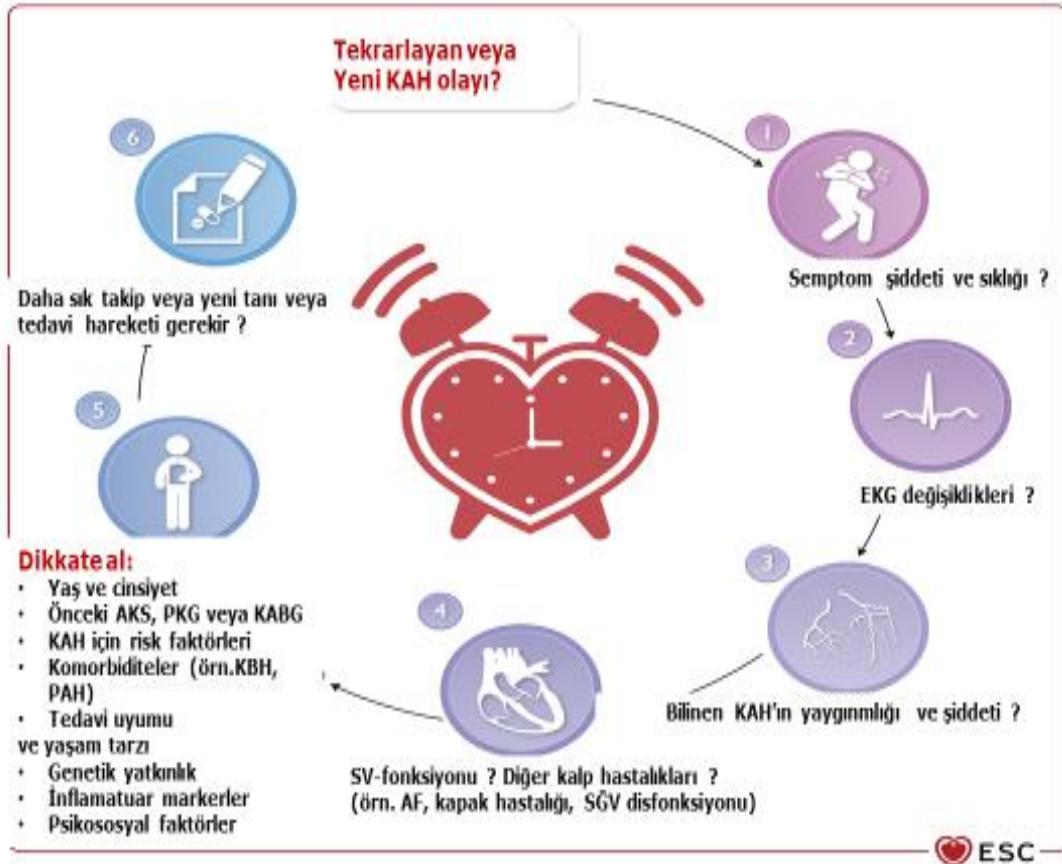
- **1. Adım:** Bu, semptom değerlendirmesi, ilaç incelemesi, fiziksel muayene, dinlenimde 12-derivasyonlu EKG ve lipid profili, böbrek fonksiyonu, glisemik durum ve tam kan sayımı için kan testlerini kapsayan, bir pratisyen hekim veya kardiyolog tarafından yapılan yıllık bir klinik değerlendirmeyi içerir.
EKG, kalp hızı, ritim, sessiz iskemi/enfarktüs kanıtı ve PR, QRS ve QT aralıklarının değerlendirilmesi açısından incelenmelidir.
 - o Akut koroner sendrom (AKS) düşündüren herhangi bir yeni semptom, özellikle EKG değişiklikleri ile birlikte, akut koroner

sendromlu hastaların yönetimi için 2023 ESC Kılavuzlarına uyulmasını gerektirir⁶⁵.

- Mevcut tıbbi tedavi ve risk faktörü kontrolü için yaşam tarzı önlemleri, asemptomatik hastalar için sürdürülebilir veya optimize edilebilir.
- **2. Adım:** KKS hastalarında yeni veya kötüleşen angina veya KY semptomları, aritmi veya EKG değişiklikleri gelişirse, özellikle semptomlar optimize edilmiş KYTT'ye rağmen devam ederse, daha ileri kardiyak değerlendirme kritik öneme sahiptir.
 - Tekrarlayan KAH olayı riski, semptomlara, risk faktörlerinin ilerlemesine ve dinlenim EKG değişikliklerine göre değerlendirilmelidir.
 - Ekokardiyografi, SV fonksiyonunu, kardiyak boyutları ve kapak anormalliklerini değerlendirmek için yapılabilir.
 - *Egzersiz EKG testi*, hastanın yönetimini değiştiriyorsa semptomları doğrulamak ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için düşünülebilir. Ancak, rutin fonksiyonel test, asemptomatik post-PKG hastaları için önerilmez, çünkü 2 yıl sonra standart bakıma kıyasla sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir¹¹⁷³.
- **3. Adım:** Optimize edilmiş KYTT'ye veya beklenmedik şekilde düşmüş SV fonksiyonuna rağmen düşük egzersiz seviyelerinde bile semptomları devam eden KKS hastalarında, özellikle bölgesel kasılma anormallikleri olanlarda, koroner arter hastalığının progresyonunu tespit etmek ve olay riskini değerlendirmek için daha fazla kardiyak teste ihtiyaç vardır.
 - Bilinen obstrüktif- olmayan KAH'lı hastalarda, *KBTA* yeni obstrüktif stenozları tespit etmeye, aterosklerotik hastalık ilerlemesini değerlendirmeye ve yüksek riskli plak özelliklerini belirlemeye yardımcı olabilirken, *fonksiyonel görüntüleme* miyokardiyal iskemiye tespit etmek ve daha ileri tedaviyi yönlendirmek için mantıklıdır.
 - ANOCA/INOCA ve tabakalandırılmış tıbbi tedavili hastalarda, KBTA yeni veya progresif KAH'ı tespit etmek için yararlı olabilir. Obstrüktif koroner arter hastalığı veya daha önce kardiyak olaylar yaşayan hastalar için, miyokardiyal iskemi ve/veya nebdeyi tespit etmek ve ölçmek için invaziv olmayan fonksiyonel görüntüleme tercih edilen yöntemdir.
 - Ancak, ciddi derecede sınırlayıcı anginası olan ve fonksiyonel testlerde bilinen şiddetli iskemisi olan veya KBTA'da yüksek riskli koroner arter hastalığı bulunan hastalarda, tekrarlayan koroner arter hastalığı olaylarının çok yüksek riski nedeniyle revaskülarizasyon için doğrudan IKA'ya sevk tercih edilir.
 - KBTA, geniş lümenli arterlerde KaBG açıklığını tespit edip stent içi restenoz (ISR)'u dışlasa da, bu hastalarda yaygın koroner arter hastalığının yüksek sıklığı nedeniyle daha önce revaskülarizasyon

geçiren hastaları değerlendirmek için fonksiyonel görüntüleme tercih edilir¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶.

- 4. Adım: Tekrarlayan veya kötüleşen anginal semptomları olan tüm hastalarda, daha fazla müdahale düşünülmeden önce yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörü yönetimi ve KYTT yoğunlaştırılmalıdır.
 - o Önemli indüklenebilir miyokardiyal iskemi veya yüksek riskli KAH ve yaşam tarzı değişikliklerine ve yoğunlaştırılmış KYTT'ye rağmen devam eden anginal semptomları olan hastalarda, semptomları hafifletmek ve prognozu iyileştirmek için tekrar koroner revaskülarizasyon gerekebilir.
 - o Daha önce KABG geçirmiş ve stabil semptomlar yaşayan hastalar için, mümkün olduğunda *KYTT'yi optimize etmek* önemlidir. KYTT optimizasyonuna rağmen angina sıklığı devam ederse, İKA veya KBTA tedavi kararlarına rehberlik etmede yardımcı olabilir¹¹⁷⁷⁻¹¹⁷⁹.
 - o Semptomlar belirsiz olduğunda, fonksiyonel testler miyokardiyal iskeminin varlığını ve kapsamını netleştirmeye yardımcı olabilir.



Figür 18 Kronik koroner sendromu olan hastaların takibine yönelik yaklaşım. AKS- akut koroner sendrom; AF- atriyal fibrilasyon; KABG- koroner aort baypas greftleme; KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBH- kronik böbrek hastalığı; EKG- elektrokardiyogram; SV- sol ventrikül; PAH- periferik arter hastalığı; PKG- perkütan koroner girişim; SĞV- sağ ventrikül.

6.3.3. İnvaziv- olmayan tanı testleri

KBTA, stres SPECT veya PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, stres ekokardiyografi ve stres Kardiyak- Manyetik Rezonan Görüntüleme (MRG) dahil olmak üzere tüm invaziv olmayan tanı testlerinin, yerleşik KAH'li hastalarda prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir^{296,1180,1181}. KBTA ile anatomik görüntüleme, sol ana hastalık ve greft açıklığı hakkında bilgi sağlama avantajına sahiptir.

Stres görüntüleme, uygun bir yönetim planına rehberlik etmeye yardımcı olan iskemi derecesi hakkında bilgi sağlar. Örneğin, KYTT'ye rağmen orta ila şiddetli miyokardiyal iskemisi olan semptomatik hastalar genellikle ek olarak revaskülarizasyona gider.

- Bilinen ANOCA/INOCA'lı hastalarda, stres SPECT veya PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, stres Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya stres ekokardiyografi ile non-invaziv görüntüleme, tanı verimi düşük olsa da birinci basamak araştırmalar olmaya devam etmektedir⁹²⁷; ancak günümüzde, invaziv koroner fonksiyonel test standart olmaya devam etmektedir.

Öneri Tablo 29 — Kronik koroner sendromu olan hastalarda hastalık ilerlemesinin tanısı için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablo 29)

[Öneri (Sınıf^a- Öneri^b)]

Belirgin kronik koroner sendromları olan asemptomatik hastalar

- Semptomlardan bağımsız olarak, kardiyovasküler risk faktörü kontrolünü, ve risk durumundaki değişiklikleri, hastalık durumunu ve yaşam tarzı, tıbbi veya prosedürel müdahaleler gerektirebilecek komorbiditeleri değerlendirmek için bir pratisyen hekime veya kardiyovasküler sağlık uzmanına periyodik ziyaretler (örneğin yıllık) önerilir (I- C).

Belirgin kronik koroner sendromları olan semptomatik hastalar

- Geri döndürülebilir bir nedene bağlanamayan (örn. uzun süreli taşikardi veya miyokardit) kötüleşen sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan hastalarda koroner arter hastalığı durumunun yeniden değerlendirilmesi önerilir (I- C).
- Yeni veya kötüleşen semptomları olan hastalarda, tercihen stres görüntüleme kullanılarak risk sınıflandırması önerilir (I- C).
- Tıbbi tedaviye dirençli semptomları olan veya istenmeyen olay riski yüksek olan hastalarda, semptomları ve prognozu iyileştirmeyi amaçlayan risk sınıflandırması ve olası revaskülarizasyon için invaziv koroner anjiyografi (gerektiğinde FFR/iFR ile) önerilmektedir (I- C).

- Tıbbi tedaviye dirençli semptomları olan ve daha önce koroner revaskülarizasyon geçirmiş KKS hastalarında, bypass greft veya stent açıklığını (≥ 3 mm stentler için) değerlendirmek için KBTA düşünülmelidir¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶ (IIa- B).

Kısaltmalar: KAH- koroner arter hastalığı; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; FFR- fraksiyonel akım rezervi; iFR- anlık dalga serbest oranı; LV- sol ventrikül; QFR- kantitatif akım oranı.

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

6.4. Miyokardiyal revaskülarizasyon yetersizliğinin tedavisi

Beş revaskülarize hastadan biri, miyokardiyal revaskülarizasyondan sonraki ilk 5 yıl içinde tekrar revaskülarizasyona ihtiyaç duyar ve KABG ile karşılaştırıldığında PKG'den sonra daha yüksek risk vardır¹¹⁸².

Revaskülarizasyon yetersizliği, ilk prosedürden kısa bir süre sonra (30 gün içinde) veya daha sonra ortaya çıkabilir ve tekrarlayan semptomlar, altta yatan doğal KAH'ın progresyonu ile birlikte^{1183,1184} tedavi edilen koroner segmentin restenozundan veya bypass greftlerinin yetersizliğinden kaynaklanabilir⁷⁷². Miyokardiyal revaskülarizasyon yetersizliğinin tanısı ve yönetimiyle ilgili yayınlanmış kanıtlar, 2020 EAPCI (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*) Uzman Konsensüs Makalesinde özetlenmiştir¹¹⁸².

6.4.1. Perkütan koroner girişim yetersizliği

Stent trombozu ve stentiçi restenoz (ISR [*in stent restenosis*]), PKG yetersizliğinin en sık görülen nedenleridir.

Stent trombozu nadiren görülür ve çok faktörlüdür. Anatomik ve mekanik faktörlerin yanı sıra antitrombotik tedaviye uyumsuzluk veya cevapsızlık sıklıkla bunun arkasındaki nedenlerdir^{1182,1185}. Stent trombozu olan hastaların çoğunda AKS görülür, ve

akut koroner sendromlu hastaların yönetimi için 2023 ESC Kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.

Tanı ve tedaviyi doğrulamak için acil IKA endikedir.

- Koroner akımın yeniden sağlanmasının ardından, mekanik arızayı belirlemek için koroner içi görüntüleme yapılmalıdır.
- Stent kırığı veya kollapsı ve rezidüel kenar diseksiyonları durumunda yeniden DES implantasyonu endikedir, stent yetersiz genişlemesi veya malappozisyon (stentin damar duvarına paralel yerleşmemesi) durumunda ise yüksek basınçlı kompliant-olmayan balon dilatasyonu endikedir.

Stent içi restenoz, koroner arterin stentli segmentinde damar duvarı hasarına (neointimal hiperplazi) veya neoateroskleroza yanıt olarak ortaya çıkar.

- Yalın metal stent (*bare-metal stent*) implantasyonundan sonra olduğundan önemli ölçüde daha az sıklıkta görülmesine rağmen, DES içi klinik restenoz insidansı, DES implantasyonundan sonraki *ilk 10 yıl içinde %10'a kadar çıkar*¹¹⁸² ve PKG yetersizliğinin en sık görülen nedeni olmaya devam eder.

- ISR'nin klinik sunumu çoğunlukla KKS'dir, %20 AKS ve geri kalanı asemptomatiktir.

ISR'yi tedavi etme endikasyonu, doğal KAH'dekine benzerdir. ISR mekanizmasını belirlemek için radyolojik stent uygulamaları (*geliştirme*) ve intrakoronar görüntüleme önerilir.

- ISR'nin PKG tedavisi stenotik segmente odaklanmalıdır. Lezyon hazırlığı (ultra yüksek basınçlı balon dilatasyonu, intravasküler litotripsi, rotasyon atarektomi) ve mekanik sorunların düzeltilmesi gerekir¹¹⁸².
- Daha sonra, ilaç kaplı balon anjiyoplastisi veya DES implantasyonu gereklidir^{1186,1187}.

- İlaç salan balon anjiyoplastisi ve DES ile tekrarlanan stentleme, yalın metal ISR'yi tedavi etmede eşit derecede etkili ve güvenliydi; ancak ilaç kaplı balon anjiyoplastisi, DES ISR'yi tedavi etmede tekrarlanan *Paklitaksel DES* implantasyonundan daha az etkiliydi¹¹⁸⁶. Fkat, 10 yıllık takipte ilaç kaplı balon anjiyoplastisi ile DES implantasyonu arasında klinik son noktalarda bir fark yoktu, oysa her ikisi de hedef lezyon revaskülarizasyonunu önlemede balon anjiyoplastisinden daha etkiliydi¹¹⁸⁷. *Everolimus DES*, ilaç kaplı balonlardan daha iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirildi¹¹⁸⁸.

6.4.2. Koroner arter baypas greftlemesinden sonra greft yetersizliğinin yönetimi

Çeşitli nedenler bypass greft açıklığını olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahiptir¹¹⁸⁹.

Bunlar arasında teknik (greft materyalinin kalitesi, cerrahi hassasiyet) ve patofizyolojik yönler (rekabetçi akış [*competitive flow*], pıhtılaşma sisteminin aktivitesi, hastalığın ilerlemesi, vb.) yer alır.

- Teknik yönler ve rekabetçi akışı (greft akımının greftlenen koroner arterin doğal akımı ile distalinde çakışması)[®] "*erken*" greft yetersizliğini etkilediği düşünülürken, hastalığın progresyonu ve greft dejenerasyonu "*uzun*" vadeli (geç dönem) greft açıklığını etkiler^{1182,1189}.
- *Greft okluzyonlarının çoğu klinik olarak sessizdir*¹¹⁸⁹.

- Semptomlar ortaya çıkarsa, greft kluzyonunun kaynaklanabilecek olası hasarı sınırlamak veya önlemek için derhal tanı çalışmaları (EKG, biyomarkerlerin değerlendirilmesi ve muhtemelen tekrar koroner anjiyografi dahil) yapılmalıdır³¹⁶.
- Akut KABG greft yetersizliği (ameliyattan <1 ay sonra) çoğunlukla teknik problemlerden dolayı greftlerin yaklaşık %12'sinde görülür¹¹⁹⁰. Safen ven greftlerinin geç yetersizliği 10 yılda %50'ye kadar çıkarken, ven greft okluzyonu oranları ameliyattan sonraki 1 yıl içinde %27'ye kadar çıkar^{771,1191}.
- Optimum tedavi kararı (konservatif, KABG revizyonu/ yeniden KABG veya doğal damarın veya yetersiz greftin PKG'si); hemodinamik stabilite, greft yetersizliğinin teknik nedenleri ve doğal KAH'yi tedavi etme yeteneği göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.
- Geç greft yetersizliği için yeniden KABG'ye göre PKG (Greftin PKG'si ve özellikle greftin yerine doğal damarın PKG'si) ilk tercihtir^{772,1182,1192,1193}.

Tekrar ameliyat gerekiyorsa, cerrahi risk genellikle artar^{1182,1192}. Eğer Akut tekrar ameliyat gerekiyorsa, akut iskemi genellikle mevcuttur ve yapışıklıklar ve açık greftlerin varlığı prosedürün kompleksliğini artırır. Bu nedenle, bu riski beklenen faydaya göre tartmak önemlidir.

- Açık sol internal torasik arter (LITA [*left internal thoracic artery*]) LAD'ye ulaştığında, KABG'nin prognostik potansiyelinin en büyük kısmını sağladığından^{1189,1194}; tekrar KABG, öncelikle KABG endikasyonları olan ve tıkalı LITA'sı olan veya ilk ameliyat sırasında LITA kullanılmamış hastalarda önerilir⁷⁷².

Öneri Tablosu 30 — Revaskülarizasyon yetersizliğinin tedavisine yönelik öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 30)

[Öneri (sınıf^a- Düzey^b)]

- DES, DES restenozunun tedavisi için ilaç kaplı balonlara göre önerilir¹¹⁸⁶⁻¹¹⁸⁸ (I- A).
- LIMA, daha önce LIMA kullanılmamış hastalarda tekrar KABG için tercih edilen kanal (conduit) olarak endikedir¹¹⁹⁵ (I- B).
- LAD'ye açık LIMA grefti olmayan hastalarda tekrar KABG düşünülmelidir^{842,1192,1196} (IIa- B).
- Baypas edilmiş doğal arterin PKG'si baypas greftinin PKG'sinden daha fazla düşünülmelidir¹¹⁹⁷ (IIa- B).

Kısaltmalar: KABG- coronary artery bypass grafting; DES- drug-eluting stent; LAD left anterior descending; LIMA- left internal mammary artery; PKG- perkütan koroner girişim.

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

6.5. Tekrarlayan veya dirençli angina/iskemi

Yaşlanan popülasyon, anti-iskemik tıbbi tedavi ve koroner revaskülarizasyondaki gelişmeler nedeniyle koroner arter hastalığı olan hastalarda artan sağ kalım oranı, daha fazla revaskülarizasyon prosedürüne uygun olmayan şiddetli ve yaygın koroner arter hastalığı olan hasta sayısının artmasına yol açmıştır. Antianginal ilaçların ve/veya PKG veya KABG'nin kullanılmasına rağmen, günlük veya haftalık anginası bulunan koroner arter hastalığı hastalarının oranı %2 ile %24 arasında değişmektedir⁵⁵⁵.

Refrakter angina, yerleşik geri dönüşümlü iskemi nedeniyle uzun süreli (>3 ay) semptomlar olarak tanımlanır: (i) ek antianjinal ilaçlarla tıbbi tedaviyi artırarak, bypass greftleme veya kronik total koroner oklüzyonun rekanalizasyonu da dahil olmak üzere PKG ile kontrol edilemeyen obstrüktif koroner arter hastalığı varlığında; veya (ii) ANOCA/INOCA nedeniyle.

ANOCA/INOCA durumunda, refrakter angina tanısı koymadan önce farklı endotipleri (Bölüm 4.4.2) ve uygun tedaviyi (Bölüm 6.3) tanımlamak için daha fazla araştırma gereklidir³⁶.

Refrakter anjinası olan hastaların yaşam kalitesi düşüktür, sık hastaneye yatış ve yüksek düzeyde kaynak kullanımı vardır⁵⁵⁵.

Geleneksel anti-iskemik hedefler tükendiğinde, yeni tedaviler etki mekanizması, kollateral geliştirmenin teşvikine, kan akışının transmural yeniden dağılımına ve kardiyak ağrı sendromunun nöromodülasyonuna göre sıralanabilir.

Hastalığın kronik doğası ve risk-fayda değerlendirmelerine göre, şu anda mevcut seçenekler arasında, günlük klinik uygulamada en umut verici ve kolayca uygulanabilir olanlar, tüm tıbbi tedavi ve mekanik revaskülarizasyon seçenekleri tükendikten sonra (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4) *Enhanced External CounterPulsation* (EECP) ve koroner sinüs redüktör cihazıdır (*coronary sinus reducer device*). EECP, birkaç çalışmada refrakter anjinayı düzelttiği gösterilmiştir¹¹⁹⁸.

Koroner sinüs küçültücü, koroner sinüs basıncını artırmak ve LAD bölgesinde perfüzyonu düzeltmek için büyük bir paslanmaz çelik cihazın implantasyonu ile kontrollü daralan koroner sinüsten oluşur¹¹⁹⁹.

Sekiz kayıt ve bir RKÇ'yi içeren yakın tarihli bir meta-analizde, refrakter anjinası olan toplam 846 hastada, koroner sinüs küçültücünün kullanımı hastaların %76'sında (95% CI, %73-%80) CCS sınıfında ≥ 1 ve hastaların %40'ında (95% CI, %35-%46) ≥ 2 düzelmeye yol açmıştır¹²⁰⁰.

Küçük bir kavramın kanıtı RKÇ ORBITA-COSMIC çalışması (*Coronary Sinus Reducer Objective Impact on Symptoms, MRI Ischaemia and Microvascular Resistance*), koroner sinüs küçültücünün implantasyonunun transmural miyokard perfüzyonunu düzelttiğine dair bir kanıt bulamadı, ancak plaseboya kıyasla angina semptomlarında düzelme ile ilişkilendirildi¹²⁰¹.

ANOCA/INOCA'da koroner sinüs redüktörünün kullanımını değerlendiren devam eden birkaç çalışma bulunmaktadır. Örneğin (COSIMA (COronary SINus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina); NCT04606459) ve (COSIRA (COronary SINus Reducer in Patients with Refractory Angina II)-II NCT051).

Çeşitli yeni farmakolojik yaklaşımlar mevcut hale geliyor ve bunlar arasında vasküler endotelial geliştirme (*growth*) faktörleri ve fibroblast geliştirme (*growth*) faktörleri ile anjiyogenetik tedaviler ve CD34+ hücrelerin intramiyokardiyal iletimi ile kök hücre tedavisi yer alıyor^{1202,1203}. Ancak, bu tür tedavi stratejilerin uygulanabilirliğini doğrulamak için daha fazla RKÇ'ye ihtiyaç var. Bugüne kadar, tüm yeni tedavi seçeneklerle ilgili bildirilen deneyimlerin temel sınırlamaları, tedavi edilen hasta sayısının azlığı ve takip süresiyle ilgilidir. Her tedavi yönteminin belirli alt gruplar için rolünü tanımlamak ve nihayetinde etiyoloji tabakalaşmasına ve mevcut terapötik yöntemlerin artırılmasına dayalı en iyi olası kişiselleştirilmiş tedavi algoritmasını hedeflemek için daha büyük sham kontrollü RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Öneri Tablosu 31 — Tekrarlayan veya dirençli angina/iskemi için öneriler (ayrıca bkz. Kanıt Tablosu 31)

[Öneri (Sınıf^a- Düzey^b)]

- Yaşam kalitesinin düşmesine yol açan refrakter anginası olan ve ANOCA/INOCA'nın belgelendiği veya şüphelenildiği hastalarda, hasta seçimleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak ANOCA/INOCA endotiplerini ve uygun tedaviyi tanımlamak için invaziv koroner fonksiyonel test önerilir^{36,37,298,930,939,985} (I- B).
- Güçsüzleştiren anginası ve optimal tıbbi ve revaskülarizasyon stratejilerine dirençli obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, deneyimli merkezlerde semptomları iyileştirmek için koroner sinüs daralması için bir redüktör cihazı düşünülebilir.^{1199-1201,1204} (IIb- B).

Kısaltmalar: ANOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerde angina (*angina with non-obstructive coronary arteries*); KAH- koroner arter hastalığı; INOCA- obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi (*ischaemia with non-obstructive coronary arteries*).

a- Öneri sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

6.6. Hastalık komplikasyonlarının tedavisi

KKS'li ve sol ventrikül (SV) disfonksiyonu gelişen hastalarda ileri derecede kalp yetersizliği, malin aritmiler ve sekonder kapak hastalığı (mitral ve triküspit regürjitasyonu) görülebilir.

Geçmiş MI ve iskemik etyoloji, ileri KY'li hastalarda¹²⁰⁵ ve sekonder mitral regürjitasyonu olan hastalarda negatif prognostik markerlerdir¹²⁰⁶. KY etiyolojisinden (yani iskemik) bağımsız olarak bu hastalarda spesifik tedaviler düşünülmelidir⁵²⁶.

İleri KY tedavileri şunları içerir: Yüksek diüretik dozları; konjesyonu tedavi etmek için diüretikler ve renal replasman tedavisinin bir kombinasyonu; hipoperfüzyonu azaltmak için inotropik ve vazopressör ajanlar; ve sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan, optimal tıbbi tedavilere rağmen şiddetli semptomları veya egzersiz intoleransı olan seçilmiş hastalarda mekanik dolaşım desteği. Kalp nakli, ileri KY'li, tıbbi/cihaz tedavisine dirençli vemutlak kontrendikasyonları olmayan hastalar için önerilir.

Hafif semptomları olan [yani New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II] ve yüksek risk profiline sahip (yani %20'den az SVEF, tekrarlayan KY olayları, hipotansiyon, tıbbi tedaviye karşı intolerans, kötüleşen organ yetersizliği, ventriküler aritmiler/ICD şoku) hastalarda da mekanik dolaşım destekleri veya kalp nakli için erken değerlendirme önerilmektedir⁵²⁶.

- İskemik kardiyomiyopatisi olan ve SVEF'si <%35 olan veya ventriküler aritmilerden kurtulmuş olan hastalarda ICD önerilir⁵²⁶.
- ICD alıcılarında sık görülen, semptomatik ventriküler aritmiler *Beta-blokerler veya Amiodaron* ile tıbbi olarak tedavi edilmelidir.
- *Ventriküler fibrilasyon veya polimorfik ventriküler taşikardi geliştiren KKS'li hastalarda miyokardiyal iskemi için değerlendirme* gecikmeden yapılmalıdır.
- Amiodaron tedavisi sırasında sürekli monomorfik ventriküler taşikardinin tekrarladığı KAH'li hastalarda, antiaritmik ilaçların artırılması yerine *kateter ablasyonu* önerilir¹²⁰⁷.

İleri KY'li hastalarda sekonder Mitral regürjitasyonunun perkütan tedavisi semptomları düzeltmek için düşünülebilir⁵²⁶.

- Son zamanlara kadar hastalığın ileri evrelerinde sekonder Triküspit regürjitasyonunun tedavisi sınırlı kanıtlarla destekleniyordu¹²⁰⁸.

Perkütan triküspit transkateter uçtan uca onarımının (*Percutaneous tricuspid transcatheter edge-to-edge repair*) ciddi triküspit regürjitasyonunu önemli ölçüde azalttığı ve 1 yılda yaşam kalitesinde düzelmelerle ilişkili olduğu bulundu¹²⁰⁹.

6. Temel mesajlar

- Obstrüktif aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı miyokard iskemisinin semptomları, KMD veya vazospazmın semptomlarıyla örtüşmektedir.
- Klinik sunumdaki cinsiyet farklılıklarına rağmen kadınlarda ve erkeklerde benzer kılavuz odaklı kardiyovasküler koruyucu tedavi önerilmektedir.

- Obstrüktif aterosklerotik koroner arter hastalığının klasik ön- test olasılığı modellerine risk faktörlerinin dahil edilmesi, tanısal testlerin ertelenmesi gereken, obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığı çok düşük ($\leq \%5$) olan hastaların belirlenmesini düzeltir.
- Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS), aterosklerotik obstrüktif koroner arter hastalığının (KAH) ön- test olasılığını değiştirmek için güvenilir 'basit' bir testtir.
- *Şüpheli KKS'nin birinci basamak* tanı testi; invaziv olmayan anatomik veya fonksiyonel görüntüleme ile yapılmalıdır.
- İlk invaziv olmayan tanı testinin seçimi, obstrüktif koroner arter hastalığının test öncesi olasılığına, invaziv olmayan testlerin performansını etkileyen diğer hasta özelliklerine ve yerel uzmanlık ve ulaşılabilirliğe dayanmalıdır.
- Obstrüktif KAH'ı ekarte etmek ve obstrüktif olmayan KAH'ı tespit etmek için KBTA tercih edilir.
- Fonksiyonel görüntüleme semptomları miyokardiyal iskemi ile ilişkilendirmek, miyokardiyal canlılığı tahmin etmek ve koroner revaskülarizasyon kararlarına rehberlik etmek için tercih edilir.
- Mutlak miyokardiyal kan akışı (MKA [*myocardial blood flow*/ MBF ölçümleri için PET tercih edilir, ancak Kardiyak MRG (*Manyetik rezonans görüntüleme*) perfüzyon çalışmaları bir alternatif sunabilir.
- Anormal KBTA'lı hastalarda ve anormal fonksiyonel testlerden sonra KBTA'da fonksiyonel testlerle birlikte selektif ikinci basamak kardiyak görüntüleme olarak intrakoroner anjiyografi (İKA) için hasta seçimini düzeltebilir.
- İKA, hastalık için çok yüksek bir test öncesi veya sonrası olasılığı, KYTT'ye dirençli şiddetli semptomları, düşük egzersiz seviyesinde angina ve/veya yüksek olay riski olan bireylerde obstrüktif KAH'yi teşhis etmek için önerilir.
- İKA endike olduğunda, revaskülarizasyondan önce invaziv fonksiyonel test (FFR, iFR) ile 'orta' (intermediyer) stenozların fonksiyonel şiddetinin değerlendirilmesi önerilir.
- İKA'nın üç boyutlu (3B) rekonstrüksiyonuna dayalı hesaplanmış FFR, 'orta'(*intermediyer*) stenozların işlevsel şiddetini değerlendirmek için tel'e -dayalı koroner basınca değerli bir alternatif olarak ortaya çıkıyor.
- Kompleks PKG gerçekleştirirken artık görüntüleme rehberliğinin kullanılması önerilmektedir.
- Obstrüktif aterosklerotik KAH'lı KKS hastalarında genellikle uzun vadede tek bir antitrombotik ajan, Aspirin veya Klopidoğrel önerilir.

- Yüksek trombotik riskli KKS hastaları için, kanama riski yüksek olmadığı sürece iki antitrombotik (İATT) ajanla uzun süreli tedavi mantıklıdır.
- Sinüs ritmindeki KKS hastalarında elektif PKG sonrası standart DAPT süresi 6 aydır. Yüksek kanama riski olanlarda DAPT 1–3 aya kısaltılabilir; ardından tek antitrombotik tedavisiyle devam edilir.
- Oral antikoagülan (OAK) gerektiren ve PKG geçiren KKS hastaları, için 1 ila 4 hafta boyunca OAK ve İATT (Aspirin ve Klopidoğrel), ardından yüksek iskemik risk altında olmayan hastalarda 6 aya kadar ve yüksek iskemik risk altında olan hastalarda 12 aya kadar OAK ve Klopidoğrel, ardından yalnızca OAK düşünülmelidir.
- Fonksiyonel olarak önemli çok-damar koroner arter hastalığı olan KKS hastalarında, mevcut kanıtlar, semptomların düzeltilmesi, spontan MI'ın önlenmesi ve uzun takipte kardiyovasküler mortalitenin azaltılması açısından KYTT'ye kıyasla miyokardiyal revaskülarizasyonun daha faydalı olduğunu göstermektedir.
- Normal SV fonksiyonuna sahip ve önemli sol ana veya proksimal LAD lezyonu olmayan KKS hastaları arasında, mevcut kanıtlar KYTT'ye göre miyokardiyal revaskülarizasyonun tek başına genel sağkalımı uzatmadığını göstermektedir.
- Azalmış SV fonksiyonu ve iskemik kardiyomiyopatisi olan KKS hastalarında, güncel kanıtlar cerrahi revaskülarizasyonun KYTT ile karşılaştırıldığında çok uzun takiplerde genel sağkalımı uzattığını göstermektedir.
- Özellikle diyabet varlığında, her iki revaskülarizasyon yöntemi için klinik ve anatomik olarak uygun olan, LM-KAH (sol ana koroner arterde KAH) olmayan kompleks çok damarlı KAH'li hastalar arasında, mevcut kanıtlar, KABG sonrası genel sağ kalımın PKG'ye göre daha uzun olduğunu göstermektedir.
- Her iki revaskülarizasyon yöntemine klinik ve anatomik olarak uygun olan hastalar arasında, çok- damar koroner arter hastalığının anatomik şiddetinden bağımsız olarak, PKG'dan sonra tekrar revaskülarizasyona daha fazla ihtiyaç duyulduğu, güncel cerrahi ve stent teknolojisiyle tutarlı bir şekilde bildirilmiştir.
- Yaşam tarzı ve risk faktörlerinin değiştirilmesi, hastalığı modifiye edici ve antianjinal ilaçlarla birlikte KKS yönetiminin temel taşlarıdır.
- Hastalar ve sağlık profesyonelleri arasında hasta merkezli bakıma dayalı ortak karar alma, KKS hastaları için uygun tedavi yolunu tanımlamada çok önemlidir. Hasta eğitimi, uzun vadede risk faktörü kontrolünü iyileştirmenin anahtarıdır.
- ANOCA/INOCA'nın nispeten yüksek prevelansı ve bununla ilişkili MACE oranı, etkilenen hastaların tanı ve tedavisinde düzeltmeyi gerektirmektedir.

- ANOCA/INOCA'dan şüphelenilen ve KYTT'ye yanıt vermeyen sürekli semptomatik hastalar, altta yatan endotipleri belirlemek için invaziv koroner fonksiyonel teste tabi tutulmalıdır.
- Endotiplerin karakterizasyonu, ANOCA/INOCA hastaları için uygun tıbbi tedaviyi yönlendirmek açısından önemlidir.
- Belirli sağlıklı yaşam tarzı davranışlarını desteklemek ve ilaç ve sağlıklı yaşam tarzına uyumu zaman içinde sürdürmek için etkili yöntemler üzerine araştırma yapılması gerekmektedir.
- İşyeri ortamında sağlığı geliştirici politikaların ve uygulamaların uygulanmasının iyileştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır

8 .Gaps in evidence

(Aşağıdaki online kaynak sayfa 84'e bakınız)

Bakınız (European Heart Journal (2024) 00, 1–123

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>)

9. Kılavuzlardaki 'Ne yapılmalı' ve 'Ne yapılmamalı' mesajları

Tablo 10, metindeki tüm Sınıf I ve Sınıf III önerilerini kanıt düzeyleriyle birlikte listeler

Tablo 10 "Ne Yapmalı" ve "Ne Yapmamalı" [Öneriler (Sınıf^a- Düzey^b)]

Şüpheli kronik koroner sendromu olan bireylerde öykü (anamnez) alma, risk faktörü değerlendirmesi ve dinlenim elektrokardiyogramı için öneriler

- Şüphelenmiş miyokardiyal iskemik kökenli semptomlar bildiren bireylerde, kardiyovasküler risk faktörlerinin, tıbbi öykülerin ve semptom özelliklerinin (başlangıç, süre, tip, yer, tetikleyiciler, rahatlatıcı faktörler, günün saati dahil) ayrıntılı bir değerlendirmesi önerilir (I- C).
- Klinik veya EKG değerlendirmesi KKS yerine AKS'yi ima ediyorsa (düşündürüyorsa), derhal acil servise sevk ve/veya akut miyokardiyal hasarları dışlamak için tercihen yüksek hassasiyet veya ultrasensitif analizler kullanılarak kan Troponinin tekrarlanması önerilir (I- B).
- Göğüs ağrısı bildiren tüm bireylerde, özellikle miyokardiyal iskemi düşündüren bir epizod sırasında veya hemen sonra (belirgin bir kardiyak olmayan neden tanımlanmadıkça), dinlenimde 12- Derivasyonlu EKG önerilir (I- C).

- Supraventriküler ventriküler taşiaritmiler sırasında ST segment sapmaları kullanılması, özellikle reenteran (atriyoventriküler taşikardia sırasında, obstrüktif KAH'nin güvenilir kanıtı olarak tek başına önerilmez (III- B).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde temel biyokimyaya yönelik öneriler

Risk sınıflandırmasını netleştirmek, eşlik eden hastalıkları teşhis etmek ve tedaviyi yönlendirmek için tüm bireylerde aşağıdaki kan testleri önerilir

- LDL-K dahil lipid profili (I- A);
- Tam kan sayımı (hemoglobin dahil) (I- B);
- Böbrek fonksiyonunun tahmini ile kreatinin (I- B);
- HbA1c ve/veya açlık plazma glukozu ile glisemik durum (I- B).

KKS şüphesi olan hastalarda tiroid fonksiyonunun en az bir kez değerlendirilmesi önerilir (I- B).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde obstrüktif aterosklerotik koroner arter hastalığı olasılığının tahmin edilmesi, düzeltilmesi ve yeniden sınıflandırılmasına yönelik öneriler

- Obstrüktif epikardiyal KAH'nin ön- test olasılığının Risk Faktörü ağırlıklı Klinik Olasılık modeli (*Risk Factor-weighted Clinical Likelihood model*) kullanılarak tahmin edilmesi önerilir (I- B).
- Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık modelinin ürettiği tahmini ayarlamak için ek klinik verilerin (örn. periferik arterlerin muayenesi, istirahat EKG'si, istirahat ekokardiyografisi, daha önce yapılmış görüntüleme testlerinde vasküler kalsifikasyonların varlığı) kullanılması önerilir (I- C).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde istirahat transtorasik ultrason ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme için öneriler

Dinlenim halinde transtorasik ekokardiyogram önerilir (I- B):

- SVEF, volumler ve diyastolik fonksiyonu ölçmek için;
- Bölgesel duvar hareket anormalliklerini tanımlamak
- Koroner- olmayan kalp hastalıklarını (örneğin hipertrofi, kardiyomiyopati, kapak hastalığı, perikardiyal efüzyon) belirlemek;
- Sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek ve sistolik pulmoner arter basıncını tahmin etmek;
- Risk sınıflandırmasını iyileştirmek ve tedaviye rehberlik etmek

Kronik koroner sendromdan şüphelenilen bireylerin ilk tanı yönetiminde egzersiz EKG'sinin kullanımına ilişkin öneriler

- Seçilmiş hastalarda egzersiz toleransı, semptomlar, aritmiler, KB yanıtı ve olay riskinin değerlendirilmesi için egzersiz EKG'si önerilir (I- C).
- İstirahat EKG'sinde $\geq 0,1$ mV ST-segment depresyonu olan, sol dal bloğu olan veya Digitalis tedavisi gören hastalarda tanı amaçlı egzersiz EKG önerilmemektedir (III- C).
- Obstrüktif KAH için düşük veya orta ($>5-50$) ön test olasılığı olan bireylerde, KBTA veya fonksiyonel görüntüleme testleri temin edilebiliyorsa KAH'yi dışlamak için egzersiz EKG'si önerilmez (III- C).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde ambulator EKG izlemesine yönelik öneriler

- Göğüs ağrısı ve şüpheli aritmisi olan hastalarda ayaktan EKG takibi önerilir (I- C).

Kronik koroner sendromdan şüphelenilen bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan anatomik görüntüleme testlerine yönelik öneriler - mümkünse ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için düşük veya orta (>%5-%50) ön test olasılığı olan bireylerde, obstrüktif koroner arter hastalığını teşhis etmek ve MACE riskini tahmin etmek için KBTA önerilir (I- A).
- KBTA, düşük veya orta (>%5-%50) ön test olasılığı olan bireylerde, başka bir invaziv olmayan testin tanı koydurucu olmaması durumunda tanıyı netleştirmek için önerilir (I- B).
- KBTA, şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dak/1,73 m²), dekompanse kalp yetmezliği, yaygın koroner kalsifikasyon, hızlı düzensiz kalp hızı, şiddetli obezite, nefes tutma komutlarına uyum sağlayamama veya iyi görüntüleme kalitesi elde etmeyi zorlaştıran diğer durumlara sahip hastalarda önerilmez (III- C).

Kronik koroner sendromdan şüphelenilen bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan testlere ilişkin öneriler - mümkünse ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa stres Ekokardiyografisi

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için ön test olasılığı orta veya yüksek (>%15-%85) olan bireylerde, miyokardiyal iskemiye teşhis etmek ve MACE riskini tahmin etmek için stres ekokardiyografi önerilir (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, iki veya daha fazla bitişik miyokardiyal segment görüntülenemediğinde, tanısal doğruluğu artırmak için ticari olarak temin edilebilen *intravenöz ultrason kontrast ajanlarının (mikro kabarcıklar)* kullanılması önerilir (I- B).
- Stres ekokardiyografisi sırasında, tanı doğruluğunu artırmak ve duvar hareketinin ötesinde risk katmanlamasını netleştirmek için ticari olarak temin edilebilen intravenöz ultrason kontrast maddeleri (*mikro kabarcıklar*) kullanılarak miyokardiyal perfüzyon önerilir (I- B).

Kronik koroner sendromu şüphesi olan bireylerin ilk tanı yönetiminde invaziv olmayan fonksiyonel miyokardiyal görüntüleme testlerine yönelik öneriler - istirahat ve stres Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi/ Pozitron Emisyonlu Tomografi (PET/ SPECT) - mevcutsa ve yerel uzmanlık tarafından destekleniyorsa Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif koroner arter hastalığı için ön test olasılığı orta veya yüksek (>%15-%85) olan bireylerde, stres SPECT veya tercihen

PET miyokard perfüzyon görüntülemesi şu amaçlarla önerilir (I- B):

- Miyokardiyal iskemi ve/veya nebdinin teşhisi ve miktarının belirlenmesi için;
- MACE riskini tahmin etmek;
- miyokardiyal kan akışını (PET) ölçmek.
- PET veya SPECT miyokard perfüzyon görüntülemesi için seçilen hastalarda, hem obstrüktif hem de obstrüktif olmayan koroner arter hastalığının tespitini düzeltmek için kontrastsız göğüs BT görüntülemesinden (zayıflama düzeltmesi için kullanılır) KAKS ölçülmesi önerilir (I- B).

- KKS'den şüphelenilen ve obstrüktif KAH için orta veya yüksek ($>15\%$ – 85%) ön test olasılığı olan bireylerde, miyokardiyal iskemi ve/veya skarı teşhis etmek ve ölçmek ve MACE riskini tahmin etmek için KMR perfüzyon görüntüleme önerilir (I- B).

Obstrüktif koroner arter hastalığı şüphesi olan bireylerde invaziv koroner anjiyografi için öneriler

- İKA endikasyonu olduğunda, tercih edilen erişim yeri olarak radyal arter erişimi önerilir (I- A).
- İKA endike olduğunda, koroner basınç değerlendirmesinin mevcut olması ve revaskülarizasyondan önce orta düzey sol ana kök olmayan stenozlarının işlevsel şiddetini değerlendirmek için kullanılması önerilir (I- A).
- Hastalığın klinik olasılığı çok yüksek ($> 85\%$), kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye dirençli şiddetli semptomlar, düşük egzersiz seviyesinde angina ve/veya yüksek olay riski olan bireylerde koroner arter hastalığını teşhis etmek için invaziv koroner anjiyografi önerilir (I- C).
- Düşük egzersiz düzeyiyle birlikte obstrüktif koroner arter hastalığını düşündüren yeni semptomları olan bireylerde, kardiyolog tarafından klinik değerlendirme yapıldıktan sonra ilk tanı testi olarak revaskülarizasyona yönelik İKA önerilmektedir (I- C).

İnvaziv koroner anjiyografi sırasında revaskülarizasyona rehberlik etmek için epikardiyal arter stenozu şiddetinin fonksiyonel değerlendirmesine yönelik öneriler

İKA sırasında, revaskülarizasyon kararına rehberlik etmek için orta çaplı stenozların fonksiyonel şiddetinin seçici olarak değerlendirilmesi önerilir; bunun için aşağıdaki araçlar kullanılır:

- FFR/iFR (sırasıyla anlamlı $\leq 0,8$ veya $\leq 0,89$) (I- A);
- QFR (anlamlı $\leq 0,8$) (I- B).

Tüm koroner damarların sistematik ve rutin tel'e dayalı koroner basınç değerlendirmesi önerilmemektedir (III- A).

Kronik koroner sendrom şüphesi olan bireylerde ilk tanı testlerinin seçimine yönelik öneriler

- Başlangıçtaki İlk invaziv olmayan tanı testinin, obstrüktif koroner arter hastalığının ön-test olasılığına, invaziv olmayan testlerin performansını etkileyen diğer hasta özelliklerine ve yerel uzmanlığa ve kullanılabilirliğe göre seçilmesi önerilir (I- C).
- Klinik değerlendirmeye göre obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığı ön- testte 5% 'ten fazla olan semptomatik hastalarda, ilk tanı testi olarak miyokard iskemisi için KBTA veya noninvaziv fonksiyonel görüntüleme önerilmektedir (I- B).
- Düşük veya orta ($>5\%$ – 50%) ön test olasılığı olan bireylerde obstrüktif koroner arter hastalığını dışlamak için, KBTA tercih edilen tanı yöntemi olarak önerilmektedir (I- B).
- Miyokard iskemisi için fonksiyonel görüntüleme tanısal değilse, düşük veya orta ($>5\%$ – 50%) ön test olasılığı olan bireylerde KBTA önerilir (I- B).
- KBTA'nın belirsiz fonksiyonel anlamlılığa sahip KAH göstermesi veya tanısal olmaması durumunda miyokardiyal iskemi için fonksiyonel görüntüleme önerilir (I- B).
- Non-invaziv testlerle tanısı belirsiz olan bireylerde, obstrüktif koroner arter hastalığı veya ANOCA/INOCA tanısını doğrulamak veya dışlamak için invaziv fonksiyonel değerlendirmelerin de yapılabilirdiği *invaziv koroner anjiyografi* önerilmektedir (I- B).

Olumsuz olayların yüksek riskinin tanımı için öneriler

- Temel klinik değerlendirmeye (örn. yaş, EKG, angina eşiği, diyabet, KBH, SVEF) dayanarak, istenmeyen olayların riskinin başlangıçta tabakalandırılması önerilir (I- B). İstenmeyen olaylar açısından yüksek risk altında olan bireylerin belirlenmesi için aşağıdaki test sonuçlarından bir veya daha fazlasının kullanılması önerilir (I- B):

Egzersiz EKG

- Duke Treadmil Skoru < -10 ;

Stres SPECT veya PET perfüzyon görüntüleme:

- Sol ventrikül miyokardının iskemi alanı $\geq 10\%$;

Stres ekokardiyografi

- Stres kaynaklı hipokinezi veya akinezi olan 16 segmentin ≥ 3 'ü

Stres KMR

- 16 segmentin ≥ 2 'sinde stres perfüzyon defekti veya ≥ 3 'ünde dobutamin kaynaklı disfonksiyonel segment.

KBTA

- $\geq 50\%$ darlığı olan sol ana hastalık, $\geq 70\%$ darlığı olan üç damar hastalığı veya $\geq 70\%$ darlığı olan iki damar hastalığı, proksimal LAD veya $\geq 70\%$ darlığı olan ve FFR-CT $\leq 0,8$ olan proksimal LAD'nin tek damar hastalığı dahil.

İstenmeyen olaylar açısından yüksek risk taşıyan bireylerde (semptomlardan bağımsız olarak), uygun olduğunda invaziv fonksiyonel ölçümlerle (FFR/iFR) tamamlanan IKA, revaskülarizasyon yoluyla risk sınıflandırmasını iyileştirmek ve semptomları ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirmek amacıyla önerilir (I- A).

Kronik koroner sendromu olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltma, yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz müdahaleleri için öneriler

- Bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanmış KVH riski ve tedavi faydaları hakkında bilgilendirilmiş bir tartışma önerilir (I- C).
- Hastaların sağlıklı yaşam tarzlarına kavuşmalarına yardımcı olmak için uygun farmakolojik yönetimin yanı sıra multidisipliner davranışsal yaklaşımlar önerilmektedir (I- A).
- Kardiyovasküler risk profilini düzeltmek ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için multidisipliner egzersiz tabanlı bir program önerilmektedir (I- A).
- Haftada en az 150-300 dakikalık orta yoğunlukta veya haftada 75-150 dakikalık yüksek yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite ve hareketsiz zamanın azaltılması önerilir (I- B).

Kronik koroner sendromlu hastalarda antianginal ilaçlara ilişkin öneriler

- Antianginal ilaçların seçiminin hastanın özelliklerine, eşlik eden hastalıklara, eş zamanlı ilaçlara, tedavi toleransına ve anjının altta yatan patofizyolojisine göre uyarlanması önerilir; ayrıca yerel ilaç bulunabilirliği ve maliyeti de dikkate alınır (I- C).
- Anginanın hemen giderilmesi için kısa etkili Nitratlar önerilir (I- B).
- CCS'li hastaların çoğuna kalp hızını ve semptomları kontrol etmek için Beta- blokerler ve/veya KKB'lerle ilk tedavi önerilir (I-B).
- İvabradin, KKS'li, SVEF $> 40\%$ olan ve klinik olarak kalp yetmezliği olmayan hastalarda ek tedavi olarak önerilmemektedir (III- B).
- İvabradin'in DHP-olmayan KKB veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle kombinasyonu önerilmemektedir (III- B).
- Nitratların Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda veya Fosfodiesteraz inhibitörleriyle birlikte uygulanması önerilmemektedir (III- B).

Kronik koroner sendromlu hastalarda antitrombotik tedaviye yönelik öneriler

- Daha önce MI veya uzakta (çok eski) PKG geçiren KKS hastalarında, ilk İATT döneminden sonra ömür boyu günde 75-100 mg Aspirin önerilir (I- A).
- Daha önce MI veya çok eski (uzakta) PKG geçiren KKS hastalarında, aspirin monoterapisine güvenli ve etkili bir alternatif olarak günlük 75 mg Klopidoğrel önerilir (I- A).
- KABG'den sonra, ömür boyu günde 75-100 mg Aspirin önerilir (I- A).
- Daha önce MI geçirmeyen veya revaskülarizasyonu olmayan ancak önemli obstrüktif KAH kanıtı olan hastalarda, ömür boyu günde 75-100 mg Aspirin önerilir (I- B).
- Oral antikoagülasyon (OAK) endikasyonu olmayan KKCS hastalarında, PKG stent uygulamasından sonra varsayılan antitrombotik strateji olarak 6 aya kadar günde Aspirin 75-100 mg ve klopidoğrel 75 mg'dan oluşan İATT önerilir. (I- A).
- Yüksek kanama riski olan, ancak yüksek iskemik riski olmayan hastalarda, PKG'dan 1-3 ay sonra İATT'nin kesilmesi ve tek antirombosit tedavisine devam edilmesi önerilir (I- A).
- Uzun süreli OAK endikasyonu olan KKS hastalarında, AF tedavidozunda tek başına VKA veya tercihen tek başına DOAK (kontrendikasyon olmadığı sürece) yaşam boyu önerilir (I- B).
- PKG geçiren OAK endikasyonu olan hastalarda, OAK ve Klopidoğrel ek olarak, başlangıçta günde bir kez düşük doz Aspirin önerilir (idame dozunda olmadığına yükleme dozu) (I- C).
- OAK'ye uygun hastalarda, kontrendike olmadığı takdirde, VKA'ya tercih olarak DOAK önerilmektedir (I- A).

OKomplikasyonsuz PKG sonrası KKS hastalarında OAK için eş zamanlı endikasyonu olanlarda: (I- A):

- Aspirin kullanımı erken kesilir (≤ 1 hafta);
- Ardından OAK ve Klopidoğrel tedavisine devam edilir:
 - Yüksek iskemik risk taşımayan hastalarda 6 aya kadar; veya
 - Yüksek iskemik risk taşıyan hastalarda 12 aya kadar;
- Tek başına OAK ile takip edilir;

tavsiye edilir.

- Tikagrelor veya Prasugrel'in Aspirin ve bir OAK ile üçlü antitrombotik tedavinin bir parçası olarak kullanılması genellikle önerilmez (III- C).
- Ameliyat sonrası kanama endişesi ortadan kalktığı anda Aspirin kullanımına başlanması önerilir (I- B).
- Gastrointestinal kanama riski artmış hastalarda, kombine antitrombotik tedavi (antitrombosit tedavi ve/veya OAK) süresince bir proton pompası inhibitörü önerilir (I- A).

Kronik koroner sendromlu hastalarda lipid düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

- LDL-K hedefi $<1,4$ mmol/L (55 mg/dL) ve başlangıç seviyesine kıyasla LDL-K'de $\geq 50\%$ azalma ile lipid düşürücü tedavi önerilir (I- A).
- KKS'li tüm hastalara LDL-K hedeflerine ulaşmak için tolere edilebilen en yüksek doza kadar yüksek yoğunluklu *Statin* önerilir (I- A).
- Statin tedavisinin maksimum tolere edilebilir dozu ile hastanın hedefine ulaşamaması durumunda *Ezetimibe* ile kombinasyon önerilmektedir (I- B).
- Statin intoleransı olan ve ezetimibe ile hedefine ulaşamayan hastalarda *Bempedoik asit* kombinasyonu önerilmektedir (I- B).

- Statin ve ezetimibe'nin maksimum tolere edilebilir dozuyla hedeflerine ulaşamayan hastalar için PCSK9 inhibitörüyle kombinasyon önerilir (I- A).

Kronik koroner sendromlu hastalarda sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri ve/veya glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri için öneriler

Tip 2 diyabetli KKS hastaları

- T2DM ve KKS'li hastalarda, başlangıç veya hedef HbA1c'den ve eş zamanlı glikoz düşürücü ilaçtan bağımsız olarak, KV olaylarını azaltmak için kanıtlanmış KV faydası olan SGLT2 inhibitörleri önerilir (I- A).
- T2DM ve KKS'li hastalarda, başlangıç veya hedef HbA1c'den bağımsız olarak ve eş zamanlı glikoz düşürücü ilaçtan bağımsız olarak, kanıtlanmış KV faydası olan GLP-1 reseptör agonistleri KV olaylarını azaltmak için önerilir (I- A).

Kronik koroner sendromlu hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine yönelik öneriler

- KKS hastalarında hipertansiyon, diyabet veya kalp yetmezliği gibi spesifik komorbiditelerin varlığında ACE-I'ler (veya ARB'ler) önerilir (I- A).

Kronik koroner sendromlu hastalarda revaskülarizasyona yönelik öneriler

- Perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon planlanan hastaların, paylaşılan klinik karar alma sürecinin bir parçası olarak, revaskülarizasyonun faydaları, riskleri, terapötik sonuçları ve alternatifleri hakkında eksiksiz bilgi almaları önerilir (I- C).
- Karmaşık klinik vakalarda, özellikle KABG ve PKG aynı düzeyde öneriye sahip olduğunda, optimal tedavi stratejisini tanımlamak için, hasta sonuçlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için en uygun tedaviyi seçmeyi amaçlayan, girişimsel kardiyoloji, kalp cerrahisi, girişimsel olmayan kardiyoloji ve endike ise diğer uzmanlık alanlarından temsilcilerin yer aldığı bir Kalp Ekibi tartışması önerilir (I- C).
- Kalp Ekibinin önerisinin çok dengeli bir şekilde ve hastanın anlayabileceği bir dilde iletilmesi önerilir (I- C).
- Revaskülarizasyon ve yöntemine ilişkin kararın hasta merkezli olması, hasta tercihleri, sağlık okuryazarlığı, kültürel koşullar ve sosyal destek dikkate alınarak verilmesi önerilir (I- C).
- Kalp Ekibinin (yerinde veya ortak bir kurumla birlikte) güncel yönergelerle uygun olarak uygun revaskülarizasyon stratejisini uygulamak için kurumsal protokoller geliştirmesi önerilir (I- C).
- SVEF >%35 olan KKS hastalarında, fonksiyonel olarak anlamlı sol ana kök stenozu olan hastalarda sağkalımı iyileştirmek için kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye ek olarak miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir (I- A).
- SVEF >%35 olan KKS hastalarında, fonksiyonel olarak anlamlı üç damar hastalığı olan hastalarda, uzun vadeli sağkalımı iyileştirmek ve uzun vadeli kardiyovasküler mortaliteyi ve spontan miyokard enfarktüsü riskini azaltmak için kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye ek olarak miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir (I- A).
- LVEF >%35 olan KKS hastalarında, uzun vadeli kardiyovasküler mortaliteyi ve spontan miyokard enfarktüsü riskini azaltmak için, proksimal LAD'yi ilgilendiren fonksiyonel olarak anlamlı tek veya iki damar hastalığı olan hastalar için kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye ek olarak miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir (I- A).

- SVEF'si $\leq 35\%$ olan KKS hastalarında, tercihen Kalp Ekibi tarafından koroner anatomi, koroner arter hastalığı ile SV disfonksiyonu arasındaki korelasyon, komorbidler, yaşam beklentisi, bireysel risk-fayda oranı ve hasta perspektiflerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra revaskülarizasyon veya tek başına tıbbi tedavi arasında seçim yapılması önerilir (I- C).
- Cerrahi olarak uygun KKS hastalarında, çoklu damar KAH ve SVEF $\leq 35\%$ olan hastalarda, uzun vadeli sağkalımı iyileştirmek için tek başına tıbbi tedaviden ziyade KABG ile miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir (I- B).
- Kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye rağmen, kalıcı angina veya angina eşdeğeri olan KKS hastalarında, semptomları iyileştirmek için fonksiyonel olarak anlamlı obstrüktif KAH'nin miyokardiyal revaskülarizasyonu önerilir (I- A).
- Revaskülarizasyonun düşünüldüğü kompleks koroner arter hastalığı olan hastalarda, ortak klinik karar almaya rehberlik etmek için prosedürel risklerin ve prosedürel sonrası sonuçların değerlendirilmesi önerilir (I- C).
- Koroner arter baypas greftlemesinden sonra hastane içi morbidite ve 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için STS skorunun hesaplanması önerilmektedir (I- B).
- Çok damarlı obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, hastalığın anatomik kompleksliğini değerlendirmek için SYNTAX skorunun hesaplanması önerilir (I- B).
- Anatomik olarak kompleks lezyonlarda, özellikle sol ana kök, gerçek bifurkasyonlar ve uzun lezyonlarda PKG gerçekleştirirken IVUS veya OCT ile intrakoroner görüntüleme rehberliği önerilir (I- A).
- Çok damar hastalığı olan hastalarda müdahale için lezyon seçimine rehberlik etmek amacıyla intrakoroner basınç ölçümü (FFR veya iFR) veya hesaplaması (QFR) önerilir (I- A).
- Hekimlerin hasta profili, koroner anatomi, prosedür faktörleri, SVEF, tercihler ve sonuç beklentileri temelinde en uygun revaskülarizasyon modalitesini seçmeleri önerilir (I- C).

Kronik koroner sendromlu hastalarda revaskülarizasyon yöntemine ilişkin öneriler

Sol ana koroner hastalığı

Düşük cerrahi riske sahip, belirgin sol ana koroner stenozu olan KKS hastalarında KABG (I- A):

- Hayatta kalma oranını artırmak için tekbaşına tıbbi tedaviden daha fazla önerilir.
- Spontan miyokard enfarktüsü ve tekrarlayan revaskülarizasyon riskinin daha düşük olması göz önüne alındığında, PKG'ye göre genel olarak tercih edilen revaskülarizasyon modeli olarak önerilir (I- A).
- Kompleksliği düşük anlamlı sol ana koroner stenozu olan KKS hastalarında (SYNTAX skoru ≤ 22), PKG'nin KABG'ye eşdeğer revaskülarizasyon bütünlüğü sağlayabildiği durumlarda, daha az invazivliği ve daha aşağı- olmayan sağ kalımı nedeniyle PKG, KABG'ye bir alternatif olarak önerilmektedir (I- A).

Sol ana damarda çok damar hastalığı ile sol ana koroner

- Uygun anatomiye sahip düşük cerrahi riskli KKS hastalarında, sağkalımı iyileştirmek için yalnızca tıbbi tedavi yerine KABG önerilir (I- A).

Çok damar hastalığı ve diyabet

- Anlamlı çok damar hastalığı ve diyabeti olan, kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yeterli yanıt alınamayan KKS hastalarında, semptomları ve sonuçları düzeltmek için tek başına tıbbi tedavi ve PKG yerine KABG önerilmektedir (I- A).

Üç damar hastalığı, diyabet olmadan

- Anlamli üç damar hastalığı olan, SVEF'si korunmuş, diyabeti olmayan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren KKS hastalarında, semptomları, sağkalımı ve diğer sonuçları düzeltmek için tıbbi tedaviye göre KABG önerilmektedir (I- A).
- Korunmuş SVEF'li, diyabeti olmayan, kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren ve düşük ila orta anatomik kompleksliğe sahip anlamli üç damar hastalığı olan ve PKG'nin KABG'ye benzer bir revaskülarizasyon bütünlüğü sağlayabildiği KKS hastalarında, daha az invazivliği ve genellikle daha aşağı-olmayan sağ kalımı nedeniyle PKG önerilir (I- A).

Proksimal LAD'yi ilgilendiren tek veya çift damar hastalığı

- Proksimal LAD'yi ilgilendiren anlamli tek veya çift damar hastalığı olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren KKS hastalarında, semptomları ve sonuçları düzeltmek için tek başına tıbbi tedavi yerine KABG veya PKG önerilir (I- A).
- Proksimal LAD'yi kapsayan, kompleks anlamli tek veya çift damar hastalığı olan, PKG'ye daha az uygun olan ve kılavuza göre yönlendirilen tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren KKS hastalarında semptomları düzeltmek ve revaskülarizasyon oranlarını azaltmak için PKG yerine KABG önerilir (I- B).

Kronik kalp yetmezliği olan kronik koroner sendromlu hastaların yönetimine ilişkin öneriler

Kalp yetmezliği hastalarında KKS'nin yönetimi

- Obstrüktif koroner arter hastalığı şüphesi olan ve SVEF'si ≤ 35 olan KY hastalarında, işlemlerin risk-fayda oranı da göz önünde bulundurularak, KABG ile prognozun iyileştirilmesi amacıyla İKA önerilmektedir (I- B).
- SVEF > 35 olan ve düşük veya orta düzeyde (> 5 – 50) obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi olan KY hastalarında, KBTA veya fonksiyonel görüntüleme önerilir (I- C).
- SVEF > 35 olan ve obstrüktif koroner arter hastalığı için çok yüksek (> 85) ön-test olasılığı olan KKS'li KY hastalarında, İKA (gerektiğinde FFR, iFR veya QFR ile) önerilir (I- C).

KKS hastalarında kalp yetmezliğinin yönetimi

- KY'li KKS hastalarının, KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak ve sağ kalımı iyileştirmek için multidisipliner bir KY yönetim programına dahil edilmesi önerilir (I- A).
- KYdEF'li KKS hastalarında KY'ye bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için bir ACE-I, bir MRA, bir SGLT2 inhibitörü (Dapagliflozin veya Empagliflozin) ve stabil koşullarda bir Beta-bloker önerilir (I- A).
- Hafif derecede düşmüş ejeksiyon fraksiyonu (KYhdEF) veya ejeksiyon fraksiyonu korunmuş (KYkEF) KY hastalarında KY'ye bağlı hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için bir SGLT2 inhibitörü (Dapagliflozin veya Empagliflozin) önerilir (I- A).
- ACE-I veya ARNI'yi tolere edemeyen semptomatik KKS ve KYdEF'li hastalarda KY'ye bağlı hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için ARB önerilir (I- B).
- Sakubitril/valsartan, KYdEF'li KKS hastalarında KY'ye bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için ACE-I veya ARB yerine kullanılması önerilir (I- B).

- Diüretikler, KY'li ve konjesyon belirtileri ve/veya semptomları olan KKS hastalarında semptomları hafifletmek, egzersiz kapasitesini iyileştirmek ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için önerilir (I- B).
- İskemik etiyolojili semptomatik KY (NYHA sınıf II-III) hastalarında (önceki 40 gün içinde MI geçirmemişlerse) ve ≥ 3 ay optimize edilmiş KYTT'ye rağmen SVEF $\leq 35\%$ olan hastalarda ani ölüm ve her türlü ölüm riskini azaltmak için ICD önerilir; ancak bu hastaların iyi fonksiyonel durumla 1 yıldan önemli ölçüde daha uzun süre yaşamaları beklenir (I- A).
- Hemodinamik instabiliteye neden olan ventriküler aritmiden iyileşen ve >1 yıl boyunca iyi fonksiyonel durumla yaşaması beklenen hastalarda, geri döndürülebilir nedenler olmadığında veya ventriküler aritmi MI'dan <48 saat sonra ortaya çıkmadığı sürece ani ölüm ve her türlü ölüm riskini azaltmak için ICD önerilir (I-A).
- Semptomatik KY, sinüs ritmi, KYTT'ye rağmen SVEF $\leq 35\%$ ve QRS süresi ≥ 150 ms olan ve SDLB QRS morfolojisine sahip KKS hastalarında semptomları ve sağ kalımı iyileştirmek ve morbiditeyi azaltmak için KRT önerilir (I- A).
- Yüksek dereceli AV blok için ventriküler pacing endikasyonu olan ve morbiditeyi azaltmak için NYHA sınıfı veya QRS genişliğine bakılmaksızın KYDEF'li hastalar için sağ ventriküler pacing yerine KRT önerilir. Buna AF'li hastalar da dahildir (I-A).

Non-obstrüktif koroner arterleri olan anginalı hastaların/ non-obstrüktif koroner arterleri olan iskemi hastalarının tanısı ve tedavisi için öneriler

- ANOCA/INOCA şüphesi olan ve tıbbi tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda (yani, non-invaziv görüntülemeye normal koroner arterler veya obstrüktif olmayan lezyonlarla birlikte anginal semptomlar veya koroner arteriyografide normal FFR/iFR ile birlikte orta dereceli stenozlar) ve yaşam kalitesi düşük hastalarda, potansiyel olarak tedavi edilebilir endotipleri belirlemek ve hasta seçimleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için *invaziv koroner fonksiyonel test* önerilir (I- B).
- Vazospastik angina şüphesi olan bireylerde, angina sırasında istirahat halinde 12 derivasyonlu EKG kaydı önerilir (I- C).
- Şüpheli vazospastik angina ve nitratlar ve/veya kalsiyum antagonistleri ile düzelen ST-segment değişiklikleriyle ilişkili tekrarlayan istirahat angina atakları olan hastalarda, tanıyı doğrulamak ve altta yatan aterosklerotik hastalığın şiddetini belirlemek için invaziv fonksiyonel anjiyografi önerilir (I- C).

İzole vazospastik anjının tedavisi için:

- Semptomları kontrol altına almak ve iskemi ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları önlemek için Kalsiyum kanal blokerleri önerilir (I- A).

Yaşlı, kadın, yüksek kanama riski olan, komorbidleri bulunan ve sosyal/coğrafi olarak çeşitli hastalar için öneriler

- Yaşlı yetişkinlerde (≥ 75 yaş), ilaç yan etkilerine, intoleransa, ilaç-ilac etkileşimlerine, aşırı doza ve prosedürel komplikasyonlara özel dikkat gösterilmesi önerilir (I- C).
- Yaşlı bireylerde, genç bireylerde olduğu gibi, tanı ve revaskülarizasyon kararlarının semptomlara, iskemi derecesine, kırılabilirliğe, yaşam beklentisine, komorbidlere ve hasta tercihlerine göre verilmesi önerilir (I- C).
- Kadın ve erkeklerde kılavuzların- yönlendirdiği benzer kardiyovasküler koruyucu tedavi önerilmektedir (I- C).

- Sistemik postmenopozal hormon tedavisi, kardiyovasküler faydanın olmaması ve tromboembolik komplikasyon riskinin artması nedeniyle KKS'li kadınlarda önerilmemektedir (III- A).
- Kanama riski değerlendirmesinin PRECISE-DAPT skoru, kantitatif ARC-HBR aracı veya diğer doğrulanmış yöntemler kullanılarak yapılması önerilir (I- B).
- HIV hastalarında antiretroviral tedavi ile statinler arasındaki etkileşime dikkat edilmesi önerilmektedir (I- B).

Hedeflenen çabaların sürdürülmesi önerilmektedir (I- C):

- Tüm KKS hastalarına, özellikle de düşük sosyoekonomik sınıftaki hastalara güvenli ve etkili kardiyak bakımın ulaştırılmasını artırmak;
- Gelecekteki klinik araştırmalara, şu anda yeterince temsil edilmeyen coğrafi, sosyal veya diğer grupların dahil edilmesini artırmak.

Asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığı taramasına yönelik öneriler

- Sağlıklı bireylerde kardiyovasküler risk faktörleri açısından fırsatçı tarama yapılması ve SCORE2 ve SCORE-OP gibi puanlama sistemleri kullanılarak gelecekteki kardiyovasküler olay riskinin tahmin edilmesi, yüksek risk altındaki bireylerin saptanması ve tedavi kararlarının yönlendirilmesi için önerilmektedir (I- C).

Tıbbi tedaviye uyum ve yaşam tarzı değişikliklerine ilişkin öneriler

- Hastanın sağlıklı yaşam tarzına ve tıbbi tedaviye uyumunu artırmak için mobil sağlık müdahaleleri (örneğin kısa mesajlar, uygulamalar, giyilebilir cihazlar kullanımı) önerilmektedir (I- A).
- Uyumu iyileştirmek için davranışsal müdahaleler önerilir (I- B).
- Hastaların ilaçlara uyumunu artırmak için ilaç rejimlerinin basitleştirilmesi (örneğin sabit doz ilaç kombinasyonlarının kullanılması) önerilir (I- B).
- Uyumu artırmak için hasta eğitimi ve katılımının yanı sıra multiprofesyonel ve aile katılımının sağlanması önerilmektedir (I- C).

Kronik koroner sendromu olan hastalarda hastalık progresyonunun tanısına yönelik öneriler

- Belirtilerden bağımsız olarak, kardiyovasküler risk faktörü kontrolünü değerlendirmek ve yaşam tarzı, tıbbi veya prosedürel müdahaleler gerektirebilecek risk durumu, hastalık durumu ve eşlik eden hastalıklardaki değişiklikleri değerlendirmek için bir pratisyen hekime veya kardiyovasküler sağlık uzmanına periyodik ziyaretler (örneğin yıllık) önerilir (I- C).
- Geri döndürülebilir bir nedene bağlanamayan (örneğin uzun süreli taşikardi veya miyokardit) sol ventrikül sistolik fonksiyonu kötüleşen hastalarda koroner arter hastalığı durumunun yeniden değerlendirilmesi önerilir (I- C).
- Yeni veya kötüleşen semptomları olan hastalarda, tercihen stres görüntüleme kullanılarak risk sınıflandırması önerilir (I- C).
- Tıbbi tedaviye dirençli semptomları olan veya olumsuz olay riski yüksek olan hastalarda, risk sınıflandırması ve semptomları ve prognozu iyileştirmeyi amaçlayan olası revaskülarizasyon için invaziv koroner anjiyografi (gerektiğinde FFR/iFR ile) önerilir (I- C).

Revaskülarizasyon yetersizliğine/ başarısızlığının tedavisine yönelik öneriler

- DES içindeki restenozun tedavisinde ilaç kaplı balonlara göre DES önerilmektedir (I- A).

- LİMA, daha önce LİMA kullanılmamış hastalarda tekrar KABG için tercih edilen kanal (conduit) olarak endikedir (I- B).

Tekrarlayan veya refrakter angina/iskemi için öneriler

- Yaşam kalitesinin düşmesine yol açan refrakter anjinası olan ve belgelenmiş veya şüphelenilen ANOCA/INOCA'sı olan hastalarda, hasta seçimleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak ANOCA/INOCA endotiplerini ve uygun tedaviyi tanımlamak için invaziv koroner fonksiyon testi önerilir (I- B).

Kısaltmalar: ACE-I- anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AKS- akut koroner sendrom; AF- atriyal fibrilasyon; ANOCA- obstrüktif olmayan koroner arterli angina; ARB- anjiyotensin reseptör blokeri; ARC-HBR Yüksek Kanama Akademik Araştırma Konsorsiyumu; ARNI- anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü; AV, atrioventriküler; KB, kan basıncı; KABG, koroner arter baypas greftleme; KKAKS- koroner arter kalsiyum skoru; KAH- koroner arter hastalığı; KKB- kalsiyum kanal blokeri; KKS- kronik koroner sendrom; KBTA- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi; KBH- kronik böbrek hastalığı; KMR- kardiyak manyetik rezonans; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; BT- bilgisayarlı tomografi; KV- kardiyovasküler; KVH, kardiyovasküler hastalık; CYP3A4, sitokrom P450 3A4; İATT, ikili antiplatelet tedavisi; DES, ilaç salan stent; DHP- dihidropiridin; DOAK- doğrudan oral antikoagülan; EKG- elektrokardiyogram; eGFR- tahmini glomerüler filtrasyon hızı; FFR- fraksiyonel akım rezervi; FFR-BT- koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi türevli fraksiyonel akım rezervi; KYTT- kılavuza göre yönlendirilmiş tıbbi tedavi; GLP-1- glukagon benzeri peptid-1; HbA1c- glikozile hemoglobin; KY- kalp yetmezliği; KYKEF- korunan ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYDEF- azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; HIV- insan immün yetmezlik virüsü; IKA- invaziv koroner anjiyografi; ICD- implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör; iFR, anlık dalgasız oran; INOCA, obstrüktif olmayan koroner arterlerde iskemi; IVUS, intravasküler ultrason; LAD, sol ön inen; SLDB- sol dal bloğu; LDL-K- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LIMA- sol internal meme arteri; SV- sol ventrikül; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MACE- majör advers kardiyovasküler olaylar; MI- miyokard enfarktüsü; MRA- mineralokortikoid reseptör antagonisti; NYHA- New York Kalp Derneği; OAK- oral antikoagülan; OCT- optik koherens tomografisi; PKG- perkütan koroner girişim; PCSK9- proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9; PET- pozitron emisyon tomografisi; PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual AntiPlatelet Therapy*); QFR- *quantitative flow ratio*); QFR, kantitatif akış oranı; SCORE2(*Systematic Coronary Risk Estimation 2*); SCORE-OP, (*Systematic Coronary Risk Estimation 2–Older Persons*); SGLT2- sodyum–glikoz ko-taşıyıcı 2; SPECT- tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; STS- Göğüs Cerrahları Derneği; SYNTAX (*SYnergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*); T2DM- tip 2 diabetes mellitus; VKA- K vitamini antagonisti

Kaynaklar

Yukarıdaki makale Kronik koroner sendromların yönetimi için yazılan 2024 ESC kılavuzundan dilimizetam olarak çevrilerek derlenip düzenlenmiştir ve delenmiştir. Atıfta bulunan kaynak numaraları aşağıdaki orijinal kaynaltaki ile aynıdır.

Orijinal kaynak: 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

European Heart Journal (2024) 00, 1–123

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>