

Koroner Kalp Hastalığının Sekonder Prevensiyonu İçin Antiplatelet İlaçlar: Problemleri Yok mu?

Her ne kadar özellikle asetilsalisilik asit (aspirin, ASA) gibi antiplatelet ilaçların koroner kalp hastalığının sekonder prevensiyonunda kullanılması ve fiyat etkinliği yıllardır pek çok büyük sayıdaki çalışmalarla belirlendi ise de, hala bazı soruların yanıtlanması gerekmektedir. Bu sorular daha çok yan etkilere, onlardan korunmaya, etkileşime ve farklı mekanizma ile etki eden diğer antiplatelet ilaçların kullanılması ile ilgilidir.

ASA'nın mide ülserlerinin oluşması ve renal fonksiyonlar üzerine etkileri gibi, agregasyonu inhibe etme özelliği ve anti-inflamatuar etkinliği genellikle prostoglandin sentezinin inhibisyonuna dayanır. ASA tedavisi hastaların % 5.2 ile % 40'ında orta derecede gastrik semptomlar, % 8.0 ile % 2.6'sında mide ülserleri ve % 1'inden azında şiddetli gastroenteral kanama oluşturur. Plasebo ile bu olayların insidansı daha azdır: gastrik problemler için % 0.7-%34 ve ülserler için % 0-%1.2'dir (bk. Referans 1).

Her ne kadar bu yan etkilerin insidansı doza bağımlı ise de (2) tedavi küçük dozlarda yapılsa bile gastroenteral yan etkiler dolayısı ile durdurulmak zorunda kalınmaktadır. Burun kanaması, hematüri, minor intestinal kanama ve derinin kesilmesi ile ilgili hemorajiler ASA kullananlarda siktir. Bununla beraber, genellikle bu olaylar tedavinin durdurulmasını gerektirecek kadar şiddetli değildir. Aspirin ile tedavi edilmiş 55462 hastalık 16 çalışmanın yeni yapılan bir meta-analizinde hemorajik strok'un önemli ölçüde arttığı saptandı ($p < 0.001$, RR=1.84). aynı zamanda, iskemik strokta ile, strok ve miyokard infarktüsünün total sayısında azalma vardı (3).

Renal fonksiyonlarda bozulma ve arter hipertansiyonlu hastaların kan basıncında yükselme izole nonsteroid anti-inflamatuar ilaç verilenlerde görülmüştür (4-5). Bunlar genellikle yüksek doz ASA (1500mg/gün) kullanan olgularda ve 75-105mg/gün doz önerilenlerde rastlanmadı (6-7).

İzole çalışmalar ve yalnızca abstrakt olarak yayınlanan bir meta-analiz ASA'nın kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için verilen anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile etkileştiğini bildirdi (8). Aktut miyokard infarktüsü için yapılan

96712 hastalık bir meta-analiz ACE inhibitörlerinin yararları ile etkileşmediğini ortaya koydu (9). "Bezafibrate Infarction Prevention Trial"da ACE inhibitörleri ile tedavi edilen 464 hastalık bir subgrup analizinde aksine, aspirin alan kalp yetmezlikli hastalarda aspirin almayanlarla karşılaştırıldıklarında önemli derecede mortalite azalmasına rastlandı (% 24'e karşılık % 34, $p=0.001$) (10).

Platelet agregasyonunun tam olmayan inhibisyonu hastaların 9 25'inde, >325 mgr/gün dozlarında görülmektedir. Dozu artırarak inhibisyon etkisi artırılabilirse de, günlük 1300mg ASA dozlarında bile hala hastaların % 8'i ASA dozlarına dirençlidir (11). Maliyet temel olarak düşünüldüğünde trombosit fonksiyon testleri yalnızca, ASA direncinden şüphe ettirecek güçlü klinik nedenlerin varlığında uygulanmalıdır.

Gastroenteral yan etki sıklığını azaltmak için "koruyucu" formüller geliştirilmiştir. Bunlar aktif maddeyi barsağa geçinceye kadar açığa çıkarmazlar. Bununla birlikte, ASA'nın "enterik-kaplı" şekilleri kullanılsa da plasebo ile karşılaştırıldığında yine de üst gastroenteral kanalda kanama sıklığı ve gastrik şikayetlerin sayısında artma vardır (12, 13). Gerçekte neden, absorbe olduktan sonra bile ASA'nın sistemik etkilerinin devamıdır. ASA'nın kullanıldığı küçük bir endoskopik çalışmada enterik kaplı formül alanların % 60 mi de mukozası erozyonu ile karıştırıldığında düz ASA verilenlerde bu erozyonlar % 90 hastada görülmüştür (12). Bu sonuçlara göre, böyle bir formülasyonun sınırlı relatif bir koruyucu etkisi vardır. Bununla birlikte, enterik-kaplı ASA'nın absorpsiyonunun, mideden absorpsiyonu yansıtmıyorsa henüz bilinmemektedir.

ASA ile karşılaştırılan clopidogrel'in etkisi belirgin stroklu, miyokard infarktüsü ya da semptomatik periferik arter hastalığı olan 19185 hastayı kapsayan "Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events" (CAPRIE) çalışmasında araştırılmıştır. İki yıl sonra, birleşik son nokta açısından (iskemik strok, miyokard infarktüsü ya da kardiyovasküler ölüm) clopidogrel sınırda ($p < 0.043$) kalacak şekilde Asa ile karşılaştırıldığında hafif bir avantaj sergiledi (%5.42 karşılık % 5.83) (147). "By pass" cerrahisi yapılan 1480 hastada kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve strok ile tekrar hastaneye yatış ya da oluşturduğu kombine son nokta açısından clopidogrel aspirinle karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma sağladı

(%15.9'a karşılık % 22.3> p<0.001) (15). Bununla birlikte nispeten küçük bir hasta sayısından oluşması ve çalışmanın bitirilmesinden sonra subgrup analizi yapıldığı için bu çalışma dikkatle değerlendirilmelidir.

Sonuçlar ve Öneriler:

Küçük dozlarda bile ASA gastrik problemler, üst gastroentestinal kanama ve küçük kanama epizodlarına neden olabilir. Yan etkiler doza bağımlı olduğu için yüksek doz ASA (>325mg/gün)dan sakınmalıdır. Sol ventrikül fonksiyonları kısıtlı hasta olgularında, bu evrede, ASA'nın ACE inhibitörlerinin yararları ile etkileşip etkileşmeyeceği bilinmemekle beraber, yeni çalışmalar ASA lehinedir. En küçük etkili tedavi dozu kullanılmaktadır. Tedavide yetersizlik sorunu çözümlenmemiştir. Bu güne kadar yapılan çalışmalar muhtemelen clopidogrel'in aspirine küçük bir üstünlüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, bulgular kesin değildir ve clopidogrel'in kullanılmasına cevaz vermemektedir. Temelde çok uygun fiyatı dolayısı ile (clopidogrel'in tableti 5.59 DM iken ASA 73 defa daha ucuz, tableti 0.077 DM'dir). ASA tercih edilir. Böylece koroner kalp hastalığının profilaksisinde ASA seçilecek tedavi olarak önerilmelidir. Clopidogrel ya da bir antikoagulan (örneğin phenprocouman) ASA'yı tolere edemeyen hastalar için yegane tkin alternatifidir.

W.Kübler-Heidelberg, Germany

1. Awtry Eh, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
2. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219-26.
3. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280: 1930-5.
4. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and teh risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165-72.
5. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal postaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1987; 32: 1-12.
6. Riegger GA, Kahles HW, Elsner D, Kromer EP, Kochsiek K. Effects of acetylsalicylic acid on renal function in patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 1991; 90: 517-5.
7. Mene P, Pugliese F Patrono C. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human hypertensive vascular disease. *Semin Nephrol.* 1995; 15: 244-52.
8. Pitt B, Yusuf S. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 215A (Abstract).
9. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin; systematic overview of individual data from 96, 712 randomized patients. *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1801-7.
10. Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzym inhibitors: a cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *Leor J, et al. J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1920-5.
11. Helgason Cm, Bolin Km, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke.* 1994; 25: 2331-6.
12. Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12: 10-3.
13. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ, Superiority of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients With Prior Cardiac Surgery. *Circulation* 2001; 103: 363-8.
14. A. Randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348: 1329-39.
15. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hackme W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation.* 2001; 103: 363-8.

Editörün Notu

Aspirin tüm dünyada herşeye rağmen digoxin ile birlikte en çok satılan ilaçların başında gelmektedir. Aspirinin yalnızca cyclooxygenase yoluna inhibe ederek trombositler üzerine zayıf ve kısmi bir inhibör etki gösterir. Platelet fonksiyonları bu inhibe edilen yol dışında diğer yollardan da devam ettiği için aspirine rağmen trombosit adezyon ve agregasyonu devam edebilmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda tekrarlayan iskemik olayları önlemede bu yüzden aspirin tek başına yararlı olamamakta; bir de ilaveten hastada oluşturabileceği gastroentestinal yan etkiler dolayısı ile alternatif ilaç ya da kombinasyonlar aranmaktadır. Ayrıca uzun süreli aspirin tedavisine karşın çok sayıda hastada kötü prognozla sonlanan akut koroner olay tekrarlarına sıkça rastlanmaktadır. Bunların önemli bir nedeni kollagen ya da trombin gibi güçlü agonistlerin trombositlerle karşılaşmaları olabilir. Ayrıca, trombosit dışı kyanaklı adenozin difosfat ya da tromboxane A₂'nin yüksek düzeylerde salınımı akla gelmelidir.

The European Cardiologist-Journal by Fax'ın yukarıdaki 09.04.2001 tarihli W.Kübler imzalı derlemesi gastroentestinal yan etki karşısında clopidogrel önermektedir. Yeni bir thienopyridine derivativesi olan clopidogrel ticlopidin'in ortaya koyduğu ciddi hematolojik yan etkileri göstermez. Aspirinin ayrıca clopidogrel ile kombinasyonu intrakoronar stent yerleştirilmesinden sonra da alternatif bir tedavi olarak önerilmektedir.

Miyokard infarktüsünden sonra trombosit agregasyon ve fonksiyonları üzerine clopidogrel ve aspirin kombinasyonlarının etkileri henüz bilinmemekle birlikte uygulanabilir görünmektedir. Moshfegh ve arkadaşları son zamanlarda bu konuyu incelediler (1). İki ayrı doz aspirin ile (100-300 mg) clopidogrel kombinasyonunun, ilaçların tek tek etkileri ile trombosit agregasyon ve aktivasyon değişiklikleri araştırıldı. Akut miyokard infarktüsü geçiren 30 hastada "flow cytometry" yöntemi ile çeşitli agonistlerin clopidogrel (75mg), aspirin ya da bunların kombinasyonları üzerine olan etkileri gözlemlendi.

Bu prospektif klinik ex-vivo trombosit çalışmasında ADP ile oluşturulan trombosit agregasyon ve aktivasyonun inhibisyonuna clopidogrel aspirinden daha fazla etkili oldu. Monoterapi ile karşılaştırıldığında, aspirin-clopidogrel kombinasyonu kollagen ve trombin ile oluşturulan stimülasyon üzerine daha fazla inhibitör etki gösterdiler. Sonuç olarak unstable anjin

ve akut miyokard infarktüsünden sekonder korunmada bu "dual" antiplatelet tedavi stratejisinin yeni klinik çalışmalara temel teşkil etmesi doğaldır.

Aterosklerotik hastalıklarda aspirin yanında clopidogrel'den başka yararlı bir ilaç da ticlopidindir. Aspirinin şüpheli akut miyokard infarktüsü, post infarktüs periyotta olsa da stabil ve unstable anjiner ile koroner arter bypass cerrahisi gibi pek çok koroner arter hastalığı klinik spektrumunda yararlı etkileri ortaya konulmuştur. Ticlopidin çalışma sonuçları da hemen hemen aynı klinik yelpaze içinde değerlendirilmelidir.

Bugün için hekimlik uygulamamızda miyokard infarktüsü geçiren hastaların ikincil korunmasında aspirin standart bir tedavi yöntemidir. Aspirinin zayıf bir trombosit inhibitörü olması ve koroner arter hastalarının önemli bir kısmında tekrarlayan iskemik olaylardan koruyamaması başka alternatiflerin aranmasına neden olmuştur. Aspirin yerine kullanılan adenozin difosfat inhibitörlerinden ticlopidin akut miyokard infarktüsünden sekonder korunmada nasıl bir rol aldığı bilinmemektedir.

Scrutino ve arkadaşları (2) yukarıda özetlenen konuyu araştırdılar. Trombolitik tedavi uygulanan 4696 akut miyokard infarktüsü hastadan 1470'i 160 mg/gün aspirin ya da 500 mg/gün ticlopidine aldılar. Aspirin alan 736 hastanın 59'u (% 80) ilk 6 ay içinde fatal-nonfatal infarktüs, nonfatal strok, objektif iskemik belirtili anjin, vasküler ölüm ya da diğer nedenlere bağlı ölüm tablosu gösterdi. Yukarıdaki sonuçların ayrıntılarına göre, iki grup arasında yan etki bakımından önemli bir fark görülmedi. Clopidogrel çalışmaları ile karşılaştırıldığında, yukarıdaki çalışma ticlopidin ile aspirin arasında sonuçlar açısından istatistiksel bir fark olmadığını ortaya koymuştur.

Yurdumuzda hemen hemen her bypass hastasına aspirin ile birlikte H₂ reseptör antagonistinin eklenmesinin maliyeti ne kadar yükselttiği unutulmamalıdır. Çok iyi bir anamnez, hastanın aspirinden sonra izlenmesi gastroentestinal komplikasyonları, polifarmasi ve maliyet artışını ciddi şekilde önleyecektir. Yüksek riskli olgularda ise özellikle clopidogrel-aspirin kombinasyonu denenmelidir.

1. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 699-705.
2. Scrutino D, Cimminiello C, Marubini E, et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1259-65.