

Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda aspirin

Aspirin in patients undergoing percutaneous coronary intervention

Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Aspirin, koroner arter hastalığı olan ve bu ilaca kontrendikasyonu bulunmayan tüm hastalar için kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi amacıyla sınıf I endikasyon olarak önerilmektedir. Ancak bazı araştırmalar kronik düşük doz aspirin kullananlarda trombosit inhibisyonuna karşı direnç gelişebileceğini göstermiştir. Perkütan koroner girişim (stent implantasyonu) uygulanan hastalarda stabil koroner arter hastalarından farklı olarak işleme bağlı vasküler hasarın neden olduğu inflamasyon ve trombosit aktivasyonu mevcuttur. Bu bilgiler düşük doz aspirinin koroner girişimle birlikte artan trombosit aktivasyonunu inhibe etmek için yeterli olmayabileceği fikrinin doğmasına neden olmuştur. Ne var ki, randomize klinik çalışmalarda işlem öncesi uygulanan yüksek doz aspirinin standart doz aspirine üstünlüğü gösterilememiştir. Diğer yandan ilaç salınımlı stentlerde vasküler hasarın iyileşmesinin gecikmesi nedeniyle bu hastalarda 6 aya varan sürelerde 325 mg gibi göreceli yüksek dozda aspirin (klopidogrelle birlikte) önerilmektedir. Bu doz ilaç salınımlı stent çalışmalarında kullanılıp etkin olduğu gösterilmiş bir doz ise de daha düşük dozların (örneğin 100 mg) yetersiz olacağına dair bir çalışma da bulunmamaktadır. CURE çalışmasının alt grup analizinde akut koroner sendromlu hastalarda ister klopidogrelle beraber isterse tek başına kullanılmış olsun 100 mg/günün üzerindeki dozlarda aspirinin faydası değişmezken neden olduğu kanama miktarı ciddi derecede artmıştır. Dolayısıyla ilaç salınımlı stent uygulanan hastalar klopidogrelle birlikte yüksek doz aspirin kullandıkları süre içinde, belki de gereksiz yere, yüksek kanama riskine maruz kalmaktadır. Sonuç olarak aspirin tüm koroner arter hastalarında vazgeçilmez bir tedavi olmasına karşın perkütan koroner girişimlerdeki optimal dozunun ne olması gerektiği konusu aydınlanmış değildir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Özel Sayı 2; 9-13*)

Anahtar kelimeler: Aspirin, perkütan koroner girişim, stent

ABSTRACT

Prophylactic use of aspirin at doses between 75 to 162 mg/d is a class I indication for all patients with stable coronary artery disease unless there is a contraindication. However, some studies suggest that long-term treatment with low dose aspirin is associated with a progressive reduction in platelet sensitivity to this drug. Given that percutaneous coronary stent implantation causes vascular injury with a subsequent activation of platelets and proinflammatory cytokines, some investigators suggest that higher aspirin doses should be considered for patients undergoing stent implantation. However, randomized clinical studies failed to show any benefit of additional high dose aspirin on top of standard low dose regimen before elective stent implantation. On the other hand, for those treated with drug eluting stents aspirin is recommended at relatively higher doses (325 mg/d) started before the procedure and continue for up to 6 months after the intervention. Although, 325 mg/d is the dose preferred in clinical trials one may argue that lower doses can be as effective. Indeed, subgroup analysis of CURE trial demonstrated that aspirin at doses > 100 mg/d increases bleeding complications without any additional reduction in cardiovascular events. In summary, although aspirin is recommended for every patient with coronary artery disease, its optimal dose for patients who underwent stent implantation is still not clear. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Suppl 2; 9-13*)

Key words: Aspirin, percutaneous coronary intervention, stent

Giriş

Perkütan koroner girişimler (neredeyse tama yakını koroner stent implantasyonu şeklinde gerçekleşmektedir) koroner kan akımını bozan darlıkların tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavinin mantığı koroner arter lümenindeki darlığa neden olan aterom plağının balon anjiyoplasti ve koroner stent uygulaması ile çatlatılıp damar duvarına gömülmesi ve lümen açıklığının sağlanmasıdır. Esasında meydana gelen olay kısmen akut koroner sendromda olduğu gibi plak rüptürüdür ve spontan

plak rüptüründe olduğu gibi o bölgede trombus oluşumu için uygun bir zemin oluşmuştur. Rüptüre olan plak ve yerleştirilen stentle birlikte hem stent içi hem de vasküler hasar gören diğer bölgelerde trombosit aktivasyonu ve devamında agregasyon başlamıştır. Bu olaylara müdahale edilmemesi durumunda ortamda gelişecek olan trombusün iskemik komplikasyonlara neden olması sürpriz olmayacaktır. Gerçekten de koroner stent uygulamasının ilk yıllarında akut ve subakut tromboz gelişimi ciddi bir problem oluşturmuştur (1). İlerleyen yıllarda stentin yüksek basınçla şişirilmesi (2) ve tedaviye aspirin ile tiklopidinden (daha sonraları klopi-

dogrel) oluşan antiagregan ikilinin eklenmesiyle bu komplikasyonlar minimuma indirilmiştir (3). Bu nedenle koroner stent uygulaması yapılan hastalarda antiagreganlar olmazsa olmaz ilaçlardır. Dolayısıyla güncel perkütan koroner girişim kılavuzlarında (4, 5) aspirin kullanımı sınıf 1 (class 1) endikasyon olarak yer almaktadır (Tablo 1, 2). Esasında aspirin, sekonder korunmada büyük fayda sağladığından, koroner stent uygulansın uygulanmasın tüm koroner arter hastaları için kontrendikasyon olmadıkça sınıf 1 endikasyonu olan bir ilaçtır (6). Bu açıdan bakınca koroner stent uygulanan hastalarda aspirin başlıklı bir yazı gereksiz gibi görünebilir. Ancak koroner stent hastalarında aspirinin ne zaman ve hangi dozda başlanması gerektiği, işlem sonrası hangi dozda ve ne kadar süreyle devam edilmesinin uygun olduğu konusunda yapılmış büyük ölçekli, doz karşılaştırmalı, randomize klinik çalışmalar mevcut değildir. Dolayısıyla bugün kılavuzların doz konusundaki önerileri karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarına dayalı olmaktan ziyade başarıyla sonuçlanmış klinik çalışmalar hangi aspirin dozunun kullanmışsa onu referans alma temeline dayalı uzman görüşü şeklindedir. İlaç salınımlı stentlerde antiagregan tedavi biraz daha karmaşık görünmektedir. Bu stentlerin proinflatuar ve trombojenik yapısı (7), geç tromboz olarak isimlendirilen ve ölümcül seyredabilen yeni bir komplikasyonu gündemimize getirmiştir (8). Bu durum ilaç salınımlı stent hastalarında aspirin ve klopidogrel kullanım dozu ve süresini yeniden tartışmaya açmıştır. Nitekim kılavuzlar karşılaştırmalı çalışma bulunmamasına rağmen bu stentlerin kullanılması durumunda daha uzun süreli ve daha yüksek dozlarda aspirin (ve klopidogrel) kullanımını önermektedirler (Tablo 1).

Bu derlemede koroner stent uygulanan hastalarda aspirin kullanımı ile ilgili son ACC/AHA kılavuzunun (4) önerileri ve bu önerilerin tartışmaya açık noktaları yeni çalışma sonuçları irdelenerek değerlendirilecektir.

Koroner stent işlemi öncesinde aspirin

Kılavuz önerisi

Daha önce aspirin almayan hastada koroner girişimden en az 2 saat, tercihen 24 saat önce 300-325 mg dozunda aspirin verilmelidir.

Koroner girişim planlanan hastanın daha önceden de aspirin kullanıyor olması durumunda 75-325 mg/gün doz aralığında aspirine devam edilmesi yeterlidir.

Tartışma

Bazı araştırmacılar kronik düşük doz aspirin kullanan hastalarda perkütan girişim öncesi daha yüksek dozların tercih edilmesinin uygun olacağı görüşünü savunmaktadır. Bu görüşün iki dayanağı vardır: 1) düşük doz aspirin altındaki hastalarda zamanla trombosit inhibisyonunun azalabileceği ve 2) düşük doz aspirinin antienflamatuvar etkinliğinin yetersiz olduğu.

Stent, aspirin dozu ve antiagregan etkinlik

Aspirinin antiagregan etkinliğinin 30 mg/gün gibi düşük dozlarda dahi yeterli olduğu yıllar öncesinden beri bilinmektedir (9). Ancak bireysel değişkenlikler ve klinik çalışmalarda uygulanıp başarılı bulunan dozlar göz önünde bulundurulduğunda aspirin profilaktik olarak 75-162 mg/gün dozunda önerilmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda kronik sabit düşük doz aspirin kullanan hastalarda uzun vadede antiagregan etkinliğin progresif olarak azalabileceği gösterilmiştir (10). Chan ve ark.ları 100-325 mg/gün aspirin kullanan hastaların %20'sinde elektif koroner stent işlemi öncesi trombosit aktivitesindeki inhibisyonun yetersiz olduğunu saptamışlardır (beraberinde etkin dozda klopidogrel kullanımına rağmen). Araştırmacılar aspirin dirençli olarak tanımladıkları bu grupta işleme bağlı miyonekroz gelişiminin de anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (11). Dolayısıyla literatürde profilaktik dozda kronik aspirin kullanımına rağmen antiagregan etkinliğin düşük olabileceği ve de bu düşük etkinliğin işleme bağlı iskemik komplikasyonları artırabileceğine dair klinik veriler bulunmaktadır. Diğer yandan düşük doz aspirin kullananlarda daha yüksek dozlara çıkılarak trombosit inhibisyonundaki azalmanın tekrar geri döndürülebileceğine ait çalışmalar da mevcuttur (12-14). Bu görüşe destek veren bir çalışmada elektif perkütan koroner anjiyoplastiden 1 gün önce mevcut aspirin dozuna ilave olarak verilen yüksek doz aspirinin işlem öncesi ve sonrası dönemde trombosit inhibisyonunu anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (15). Ancak yüksek doz aspirin ilavesiyle artan trombosit inhibisyonunun klinik faydaya dönüşüp dönüşmeyeceği sorusu yanıtızsız kalmıştır. Bu soruya yanıt aramak amacıyla kliniği-

Tablo 1. ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) perkütan koroner girişim kılavuzunda aspirin

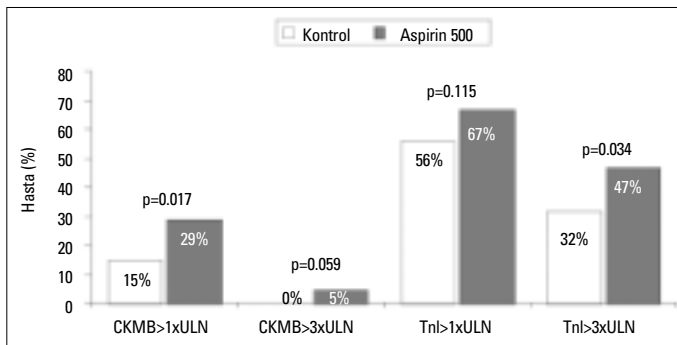
Sınıf 1 (class I) endikasyonlar
- Halihazırda aspirin kullanan hastalara perkütan girişim öncesi 75-325 mg dozunda aspirin verilmelidir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A)
- Aspirin kullanmayan hastalara işlemden tercihen 24, en az ise 2 saat önce 300-325 mg dozunda aspirin verilmelidir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C)
- İşlem sonrası:
Çıplak metal stent kullanılmışsa, 1 ay süreyle 325 mg/gün, devamında ömür boyu 75-162 mg/gün dozunda aspirin verilmelidir
Sirolimus salınımlı stent kullanılmışsa, 3 ay süreyle 325 mg/gün, devamında ömür boyu 75-162 mg/gün dozunda aspirin verilmelidir
Paklitaksel salınımlı stent kullanılmışsa, 6 ay süreyle 325 mg/gün, devamında ömür boyu 75-162 mg/gün dozunda aspirin verilmelidir (Sınıf 1, kanıt düzeyi B)
(4. kaynaktan uyarlanmıştır)

Tablo 2. ACCP (American College of Chest Physicians) kılavuzunda aspirin

Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda
- İşlem öncesi 75-325 mg (Sınıf 1, kanıt düzeyi A)
- İşlem sonrası yaşam boyu 75-162 mg/gün (Sınıf 1, kanıt düzeyi A)
- Klopidogrel veya Kumadin gibi antitrombotik kullananlarda 75-100 mg/gün (Sınıf 1, kanıt düzeyi C)
(5. kaynaktan uyarlanmıştır)

mizde yürütülen bir çalışmada stent implantasyonu öncesi uygulanacak olan ek doz (500 mg) aspirin tedavisinin işlem sonrası miyonekroz gelişimini azaltacağı hipotezi test edilmiştir (16). Elektif stent planlanan ve 100-300 mg/gün aspirin kullanmakta olan 200 hasta işlemden 1 gün önce plasebo (n=100) ve ilave 500 mg aspirin (n=100) tedavilerine randomize edilmiştir. İşlem sonrası kreatin kinaz (CK)-MB değerinin normalin üst sınırını aşması işleme bağlı miyonekroz olarak tanımlanmıştır (işlem öncesi CK-MB normalin üzerinde olanlar çalışmaya alınmamıştır). Çalışma sonucunda hastaların %22'sinde miyonekroz geliştiği gözlenmiştir. Ancak hipotezimizin aksine herhangi bir düzeyde CK-MB artışı, 3 katın üzerinde CK-MB artışı, herhangi bir düzeyde troponin-I artışı ve 3 katın üzerinde troponin-I artışı gibi parametrelerin tamamı aspirin 500 gurubunda daha düşük değil, daha yüksek oranda gerçekleşmiştir (Şekil 1). Yapılan çok değişkenli analizde işlem öncesi alınan aspirin dozu işlem sonrası miyonekroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Öyle ki işlem öncesi alınan aspirin dozundaki her 100 mg'lık artış işleme bağlı miyonekroz gelişimini 1,3 kat artırmıştır (yaş, cinsiyet ve bazal koşullar eşitlendikten sonra) (OR -1.3; CI: 1.1 to 1.5; p=0.002). Daha da ilginç, kontrol grubu (ilave doz aspirin verilmeyen hastalar) içinde yapılan analizde işlem öncesi 75-100 mg/gün aspirin alan hastalarda miyonekroz insidansı 150-325 mg/gün kullananlara göre anlamlıya yakın düzeyde daha düşük çıkmıştır (%11 ve %26, p=0.072). Çalışmamız işlem öncesi ilave yüksek doz aspirin uygulamasının standart düşük doza devam etme yaklaşımdan daha kötü çıktığı şeklinde sonuç verse de istatistiksel gücü bu şekilde yorum yapmak için yeterli değildir. Ancak en azından işlem öncesi ek doz aspirin uygulamasının miyonekroz gelişimi ve hastane içi kardiyovasküler olay gelişimi üzerine olumlu bir etkisinin bulunmadığı net bir şekilde gösterilmiştir. Literatür incelendiğinde artan aspirin dozuyla birlikte siklooksijenaz-1 inhibisyonundaki seçiciliğin kaybolarak siklooksijenaz-2 inhibisyonunun da gerçekleşebileceğine yönelik bir çok araştırmaya rastlamak mümkündür (17). Bu durum çok sayıda olumlu kardiyovasküler etkiye sahip olan prostasiklin sentezinin inhibisyonuna neden olarak istenmeyen olayların gelişimine yol açabilme potansiyeline sahiptir. Nitekim yüksek dozlarda kullanıldığında aspirinin trombojenik olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (18). Çalışmamızda farklı aspirin dozları arasındaki trombosit inhibisyon derecesi test edilmediğinden bu konuda yapılacak olan tartışma spekülatif olacaktır.

Özetlemek gerekirse farklı aspirin dozlarının koroner stent uygulaması sonrası iskemik komplikasyonlara etkisini araştıran tek



Şekil 1. Yüksek ve standart doz aspirin gruplarında işlem sonrası troponin-I (TnI) ve kreatin kinaz-MB (CKMB) düzeylerindeki değişiklikler (16. kaynaktan uyarlanmıştır)

randomize klinik çalışmanın sonucu kılavuz önerilerinde yer alan 75-325 mg/gün uygulamasını destekler niteliktedir. Diğer yandan alt grup verileri 75 mg ile 325 mg/gün arasında düşük doz lehine bir farklılık bulunabilir mi sorusunu tartışmaya açmıştır.

Stent, aspirin dozu ve antiinflamatuvar etkinlik

İnflamasyonun ateroskleroz ve aterotrombotik komplikasyonların gelişimindeki rolünün aydınlatılmasından sonra inflamatuvar göstergelerin (özellikle yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteinin-hsCRP) perkütan koroner girişim uygulanan hastalardaki prognostik rolünü belirlemeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmalarda perkütan koroner girişim sırasında meydana gelen vasküler travmanın lokal sitokin ekspresyonuna ve sistemik inflamatuvar yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (19). Stentlerin yol açtığı mekanik gerilim, lokal travma ve hipoksi interlökin-6 sentez ve salınımına neden olmakta, bu da karaciğerde CRP ve bazı prokoagulan akut faz reaktanlarının üretimine yol açmaktadır. Bu nedenle işlem sonrasında CRP zamana bağımlı olarak yükselir ve 48-72 saat içinde maksimum değerine ulaşır (20). Yapılan bir dizi araştırma stent implantasyonu sonrası artan CRP'nin ölüm, miyokard infarktüsü, rekürren angina ve restenoz gelişimiyle korele olduğunu göstermiştir (21). Bu bilgiler koroner stent uygulaması ikinci inflamatuvar yanıtın baskılanmasının iskemik komplikasyonları azaltabileceğini düşündürtebilir. Nitekim işlem öncesi uygulanan ab-siksimab, klopidogrel ve statinlerin işlem sonrası prognoza olumlu katkılarında sahip oldukları antiinflamatuvar etkinliğin de rolü olduğu iddia edilmektedir (22, 23). O halde işlem öncesi aspirin dozunun yüksek tutularak işleme bağlı gelişmesi muhtemel inflamatuvar yanıtın baskılanması ve bu şekilde düşük doza kıyasla daha iyi sonuç elde edilmesi mümkün görünmektedir. Koroner arter hastalarında aspirin kullanımının CRP seviyesi üzerine etkileri hakkında yapılan az sayıda çalışmadan elde edilen kanı profilaktik antiagregan dozda kullanılan aspirinin antiinflamatuvar etkisinin bulunmadığı şeklindeyse de (24, 25). Üç yüz mg aspirinin inflamatuvar markerların seviyesini düşürdüğüne dair bir çalışma da mevcuttur (26). Stent uygulanan hastalarda aspirin dozlarının antiinflamatuvar etkilerinin karşılaştırıldığı yayımlanmış bir çalışma bulunmasa da kılavuzda önerilen 75-325 mg doz aralığında (en azından 300 mg'ın altındaki dozlarda) aspirinin antiinflamatuvar etkinliği yetersiz görünmektedir. Diğer yandan işleme bağlı inflamasyonu baskılamamanın iskemik komplikasyonları azaltıp azaltmayacağı konusu da açık değildir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada elektif stent öncesi uygulanan naproksen sodyum tedavisinin işlem sonrası CRP yükselmesini plaseboya kıyasla anlamlı derecede baskıladığı gösterilmişse de bu durum işleme bağlı miyonekroz ve hastane içi olay gelişiminde herhangi bir azalmaya neden olmamıştır (27). Bu sonuç CRP'nin kötü prognozunu nedeni olmaktan ziyade bir refakatçısı/göstergesi olduğu görüşünü desteklemektedir.

Özetlemek gerekirse antiinflamatuvar etkinlik sayesinde işlem sonrası komplikasyonları azaltabilir düşüncesiyle işlem öncesi aspirin dozunu yüksek tutmanın faydalı olabileceğine dair klinik kanıt bulunmamaktadır.

Koroner stent işlemi sonrasında aspirin Kılavuz önerisi

İlaç salınımlı olmayan stent takılanlarda 1 ay süreyle, sirolimus salınımlı stent uygulananlarda 3 ay süreyle, paklitaksel salınımlı stent uygulananlarda ise 6 ay süreyle aspirin 325 mg/gün dozunda kullanılmalıdır. Daha sonra ömür boyu 75-162 mg/gün olarak devam edilmelidir.

Tartışma

American College of Cardiology/American Heart Association imzalı son perkütan girişim kılavuzuna göre (2006 yılı güncellemesi) (4) işlem sonrası kullanılacak aspirinin doz ve süresini belirlerken kullanılan stentin ilaç salınımlı olup olmadığı; ilaç salınımlıysa hangi ilacın salındığı sorularının yanıtlarını bilmek gerekmektedir. Bu da doğrusu uygulama alanında sıkıntı yaratmaktadır. Stentler arasındaki bu yaklaşım farklılığının nedeni kullanılan stent türüne göre stent içi endotelizasyon süresinin değişkenlik göstermesidir. Ayrıca stentlerde kullanılan maddelerin özelliklerine göre (en önemlisi polimer) ortamda gelişen inflamatuvar aktivite ve prokoagulan ortam da değişkenlik gösterebilmektedir (28). İlaç salınımlı stentlerde 1-2 yıla kadar gecikebilen endotelizasyon ve enflamasyon trombosit aktivitesinin de artmasına neden olur. İşte bu nedenler göz önünde bulundurularak ilaç salınımlı stent çalışmalarında aspirin 100 mg yerine, 300-325 mg/gün gibi göreceli yüksek dozlarda tercih edilmiştir. Esasında aspirinin 100 mg/gün kullanımı ile 325 mg/gün kullanımı arasındaki farkı araştıran ve 325 mg/gün dozunu daha üstün bulan bir çalışma bulunmaktadır. ACC/AHA'nın 325 mg dozunu önermesinin başlıca nedeni ilaç kaplı stentlerle yapılan klinik çalışmaların protokolünde aspirinin 325 mg dozunda tercih edilmiş olmasıdır (mevcut kanıtlar sadece bu dozda kullanımına ait olduğundan daha düşük dozlar önerilememiştir). Kanıta dayalı tıp perspektifinden bakıldığında bu tutum geçerlidir. Ancak bu hastaların aspirinle birlikte klopidogrel kullanmalarının da gerekli olduğu (ilaç salınımlı stent uygulanan hastalarda klopidogrelle 1 yıl devam edilmesi yönünde görüş birliği mevcuttur) ve bu iki antiagregan bir arada kullanıldığında aspirin dozu ne kadar yüksekse kanama riskinin de o derece yüksek olacağı unutulmamalıdır. Akut koroner sendrom hastalarında klopidogrel etkinliğini araştıran CURE çalışmasının (29) alt grup analizinde ister klopidogrelle beraber, ister tek başına kullanılsın, 100 mg'dan yüksek dozlarda kullanılan aspirinin kardiyovasküler etkinliği değişmezken, kanama yan etkisinde belirgin artış olduğu vurgulanarak aspirin için önerilmesi gereken dozun 75-100 mg/gün olması gerektiği iddia edilmiştir. Bunu destekleyen bir meta-analizde (30), ABD'de hekimlerin %60'ının aspirini 81 mg, %35'inin ise 325 mg dozunda kullandığına gönderme yapıldıktan sonra bugüne dek yapılan klinik araştırmaların 325 mg'ın kardiyovasküler olay gelişimini azaltmada düşük dozlara herhangi bir üstünlük gösteremediği, diğer yandan özellikle gastrointestinal sistem kaynaklı kanamaların bu dozda anlamlı derecede daha yüksek oranda gerçekleştiği bildirilmiştir. Buna benzer bilgileri referans alan ACCP (American College of Chest Physicians) 2004 yılı kılavuzunda (5) stent uygulanan hastalarda ilaç salınımlı, salınımsız ayırımı yapmaksızın işlem sonrası aspirini ömür boyu 75-162 mg/gün doz aralığında önermiş, beraberinde klopidogrel kullandığı dönemde ise dozun daha düşük (75-100 mg) tutulması gerektiğini vurgulamıştır (Tablo 2). Aspirinin antiagregan etkinliğinin 30 mg/gün dozunda bile gerçekleştiği bilgileri hatırlanınca neden aspirini 1, 3 ya da 6 ay süreyle göreceli yüksek sayılabilecek bir dozda (hem de klopidogrelle birlikte) kullanılmasının önerildiği de sorgulanabilir. Diğer yandan stent hastalarında 75-100 mg/günlük dozların 325 mg/gün dozlarla denk olduğunu gösteren bir çalışma bulunmadıkça bu hastalarda düşük dozu tercih edin demek de klinik kanıta dayalı olmaktan ziyade uzman önerisi (kanıt düzeyi C) olmanın ötesine geçememektedir. Dolayısıyla stent uygulanan hastalarda minimum etkin aspirin dozunun belirlenmesi adına ya-

pılacak randomize, kontrol gruplu klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır. Klopidogrel dozuyla ilgili sürekli yeni araştırmalar yapılırken en eski ve ucuz antiagregan olan aspirinin ideal dozunun bulmaya yönelik çalışma bulunmaması, endüstri ilgisinin düşük olduğu konularda veri yetersizliği bulunduğunu gösteren tipik bir örnek olarak değerlendirilebilir.

Özet ve yorum

Aspirin koroner arter hastalığı bulunan ve bu ilaca kontrendikasyonu bulunmayan tüm hastalar için sınıf 1 endikasyon olarak önerilmektedir. Bu hastalarda kronik tedavinin 75-162 mg/gün dozlarında yapılmasının yeterli olacağı, daha yüksek dozların sadece kanama riskini artıracığı genel kabul gören düşüncedir. Diğer yandan koroner girişim uygulanacak hastalarda olası aspirin direncini kırarak daha etkin trombosit inhibisyonu yapacağı ve antienflamatuvar etki göstereceği hipoteziyle işlem öncesi yüksek doz aspirin takviyesi yapmanın fayda sağlamayacağı randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bugün için tartışmaya açık olan görüş ne kadar düşük, o kadar iyi yaklaşımının koroner stent planlanan hastalarda aspirin dozu için geçerli olup olmadığıdır. ACCP tüm koroner arter hastaları gibi bu grupta da 75-162 mg uygulamanın yeterli olduğunu düşünürken (5), ACC/AHA gibi perkütan koroner girişim işleminin uygulayıcılarını temsil eden kurumun 2006 yılında güncellenen kılavuzunda ilaç kaplı olmayan stent uygulanmışsa 1 ay, sirolimus salınımlı stent uygulanmışsa 3 ay, paklitaksel salınımlı stent uygulanmışsa 6 ay süreyle aspirin dozunun 325 mg/gün tercih edilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir (4). Bu kılavuz kendi yorumunda halen koroner stent hastalarında minimum etkin aspirin dozunun bilinmediğinin de altını çizme ihtiyacı duymuştur. Aspirinin antiagregan etkinliğinin 30 mg gibi dozlarda başladığı ve sekonder koruma çalışmalarında 75-100 mg dozlarının yeterli bulunduğu göz önüne alındığında, 325 mg/gün dozu yüksek gelebilirse de düşük doz aspirinin stent uygulanan hastalarda aynı başarıyı gösterdiği klinik çalışmalarla ispatlanmadıkça bu önerinin değişmesi çok da mümkün görünmemektedir.

Kaynaklar

1. Mak K-H, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:494-503.
2. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
3. Lablanche JM, McFadden EP, Bonnet JL, Grollier G, Danchin N, Bedossa M, et al. Combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin. A simplified approach to intracoronary stent management. *Eur Heart J* 1996; 17: 1373-80.
4. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) *Circulation* 2006;113:166-286.
5. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 576S-599S.
6. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130-9.

7. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005; 112: 270-8.
8. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 119-27.
9. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.
10. Pulcinelli P, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 979-84.
11. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1122 - 6.
12. Abaci A, Yilmaz TY, Caliskan M, Bayram F, Cetin M, Unal A, Cetin S. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thrombosis Res* 2005;116: 465-70.
13. Tohgi H, Konno S, Tamura K, Kimura B, Kawano K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke* 1992; 23:1400-3.
14. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005; 118: 723-7.
15. ten Berg JM, Gerritsen WBM, Haas FJ, Kelder HC, Verheugt FW, Plokker HW. High-dose aspirin in addition to daily low-dose aspirin decreases platelet activation in patients before and after percutaneous coronary intervention *Thrombosis Res* 2002; 105: 385-90.
16. Gulec S, Ozdol C, Vurgun K, Selcuk T, Turhan S, Duzen V, et al. The effect of high-dose aspirin pre-treatment on the incidence of myonecrosis following elective coronary stenting. *Atherosclerosis* 2007 Apr 12; [Epub ahead of print]
17. Fitzgerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ 2nd, Lawson JA, et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71: 678-88.
18. Kelton JG, Hirsh J, Carter CJ and Buchanan MR. Thrombogenic effect of high-dose aspirin in rabbits: relationship to inhibition of vessel wall synthesis of prostaglandin I2-like activity. *J Clin Invest* 1978;62:892-5.
19. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibasaki M, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 239-45.
20. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000; 21: 1152-8.
21. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention. *Circulation* 2002; 106: 1205-10.
22. The EPISTENT Investigators. Randomised, placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
23. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, Volbracht L, Schulz R, von Birgelen C, et al. Pre-procedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2180-3.
24. Feng D, Tracy RP, Lipinska I, Murillo J, McKenna C, Tofler GH. Effect of short-term aspirin use on C-reactive protein. *J Thromb Thrombol* 2000; 9: 37-41.
25. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2036-41.
26. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999; 100: 793-8.
27. Ozdol C, Gulec S, Rahimov U, Atmaca Y, Turhan S, Erol C. Naproxen treatment prevents periprocedural inflammatory response but not myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2007; 119: 453-9.
28. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108: 1701-6.
29. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108: 1682-7.
30. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review *JAMA* 2007; 297: 2018-24.