

DERLEME

REVIEW

İSKEMİK İNMEDE İKİLİ ANTIAGREGAN TEDAVİ

Birsen İNCE

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,
Beyin Damar Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, TURKEY**

ÖZET

Antiagregan ilaçlar iskemik inmenin sekonder profilaksisinde yaygın olarak kullanılırlar. Antiagregan tedavi yüksek riskli hastalarda vasküler bir olay gelişme riskini anlamlı ölçüde azaltabilir. Bu derlemede kardiyembolik olmayan iskemik inmenin önlenmesinde ikili antiagregan tedavi, özellikle aspirin ve klopidogrel kombinasyonunun kullanımı ile ilgili gelişmeler vurgulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, ikili antiagregan, tedavi.

DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

Antiplatelet drugs are widely used for secondary prophylaxis of ischemic stroke. Antiplatelet therapy can significantly reduce the risk of vascular events among high-risk patients. This review highlights the improvements of the use of dual antiplatelet therapy, particularly aspirin and clopidogrel combination, for the prevention of non-cardioembolic ischemic stroke.

Key Words: Ischemic stroke, dual antiplatelet, therapy.

GİRİŞ

İskemik inmede sekonder korumaya yönelik tedavi seçenekleri; hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite, sigara, alkol, fizik inaktivite gibi değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik tedaviler, aspirin, dipridamol, tiklopidin, klopidogrel, tikagrelor gibi antiagregan tedaviler, varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban veya heparin gibi antikoagülan tedaviler ve damara yönelik tedaviler (karotis endarterektomisi ve karotis anjioplasti/stent) olarak sıralanabilir. Burada, günümüzde akut dönemden başlayarak yaygın olarak kullanılan sekonder korumaya yönelik ilaçlar ve özellikle yeni gelişmeler ışığında ikili antiagregan tedavi uygulamaları gözden geçirilecektir.

İskemik inme ile gelen hastaya akut dönemde henüz etyolojik tanısı bilinmediği halde antiagregan veya antikoagülan tedavi başlanıp başlanmaması konusunda çok sayıda araştırma yapılmış, antiagregan ve antikoagülan ilaçlar birbirleriyle karşılaştırılmıştır. IST (International Stroke Trial)

bu çalışmalar içinde sonuçları açısından en yönlendirici olan araştırmalardandır. Değişik dozlarda subkutan heparin ve aspirin ayrı ayrı veya birlikte akut iskemik inmeli 19435 hastaya randomize olarak uygulanmıştır. Çalışma sonuçları şöyle özetlenebilir; Heparin ile ilk 14 günde ölüm oranı, heparin verilmeyenlere göre daha azdır, ancak anlamlı değildir ve 6 aylık sonuçlar farksız bulunmuştur. Heparin ile ilk 14 günde inme tekrarı daha az, ancak hemorajik inme artmaktadır, özellikle, günde iki kez subkutan 5000 ünite üzerindeki dozlarda bu daha belirgindir. Aspirin (Asa) ile 14 günde ölüm ve bağımlılık oranı daha azdır ve 6 aylık sonuçlarda bu eğilim devam eder. Asa ile ilk 14 günde inme tekrarı daha azdır ve hemorajik inmede anlamlı artış görülmez. Düşük doz heparin ve Asa birlikte kullanılması, tek başına Asa'dan daha iyi olabilir, ancak bu çalışmada hasta sayısı bunu göstermek için yeterli değildir. En az 20000 hasta ile, bu sonuçları netleştirecek ileri randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (1).

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Birsen İnce, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Beyin Damar Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Telefon: 0212 414 31 59

E-posta: bince@istanbul.edu.tr

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: İnce B. İskemik inmede ikili antiagregan tedavi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2019; 25(2): 86-93.
doi:10.5505/tbdhd.2019.58561

IST sonuçları iskemik inme ile gelen hastalara mümkün olduğunca erken Asa başlanmasını destekler bulunmuştur.

Akut dönemde iskemik inmeli hastalarda antikoagülan ilaçlar (standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, heparinoid) ile yapılmış 24 çalışma (23748 hasta) mevcuttur. Bu çalışmaların değerlendirmeleri birbirinden kısmen farklıdır. Özellikle 11 çalışmanın (22776 hasta) sonuçlarına bakıldığında ilk 14 gün içinde antikoagülan tedavi başlandığında ölüm oranını azalttığını gösteren bir bulgu mevcut değildir; benzer şekilde, erken antikoagülasyon ile ölüm ve bağımlılık oranında azalma görülmemiştir. Antikoagülan tedavi ile iskemik inme tekrarı azalır ancak semptomatik intrakraniyal hemoraji artar. Semptomatik pulmoner emboli azalır ancak ekstrakraniyal hemoraji artışı bu yarardan fazladır (2).

Buna karşılık akut dönemde antiagregan ilaç kullandığında (8 çalışma, 41483 hasta) sonuçlar şöyle özetlenebilir; Asa tedavisi ilk 48 saat içinde başlandığında her 1000 hastadan 13'ünde ölüm ve bağımlılık oranında belirgin azalma görülür, 7 daha az tekrarlayıcı inme ve 1 daha az pulmoner emboli görülür. Buna karşılık 2 daha fazla intrakraniyal hemoraji ortaya çıkar. Bu bulgulara göre antiagregan tedavi ile yararlar ağırlıktadır, hemoraji daha düşük orandadır ve erken dönemde antiagregan tedavi verilmesi önerilmektedir (3).

Akut dönem çalışmaları ağırlıklı olarak Asa ile yapılmıştır. İlk 48 saat içinde gelen iskemik inmeli 20000 hastaya 4 hafta süreyle, 160mg/gün Asa veya plasebo verilerek yapılan CAST (the Chinese Acute Stroke Trial) çalışması bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı randomize çalışmadır ve bu çalışmada Asa ile inme tekrarı anlamlı azalma, kanama riskinde hafif artış, ölüm ve bağımlılık oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır (4). Akut dönemde antiagregan tedavi ile ilgili metaanaliz sonuçları da hastalarda herhangi bir kontrendikasyon olmadığı zaman Asa kullanımını desteklemektedir. Geçici iskemik atak (GİA) veya iskemik inme ile gelen bütün hastalara en az 160 mg Asa verilmesi uygundur. Sadece trombolitik tedavi uygulanmış hastalarda 24 saat geciktirilmelidir (3,5).

İskemik inme, hemorajik serebrovasküler hastalıktan daha sık tekrarlar. Tekrarlama oranları etyolojiye göre farklılık göstermekle birlikte yıllık oran %10-20 civarındadır. İnme kliniklerine gelen hastaların en az %25-30'unu tekrarlayıcı inmeler

oluşturur. İlk inmeye göre; tekrarlayıcı inmelerde fatal seyir daha sıktır (%22'ye karşılık %41), daha çok sakatlık bırakır ve maliyeti daha yüksektir. Bu nedenle inmenin tekrarlamasını önlemeye yönelik bütün tedbirler, akut dönemden başlayarak alınmalıdır.

Günümüzde antiagregan ilaçların etki mekanizmaları iyi bilinmektedir. Bu gruptaki ilaçlar trombosit üzerinde değişik reseptörlere bağlanarak, değişik enzim inhibisyonlarında yer alarak trombositin adezyon, agregasyon veya sekresyon fonksiyonlarını bloke etmektedir. Ancak trombositlerin bu fonksiyonları etkilenirken hemostazın bozulmaması gerekir. Aksi takdirde yaşam ile bağdaşmayan hemoraji komplikasyonları ortaya çıkar. Günümüzde GP IIb/IIIa reseptör blokerleri serebrovasküler kanama komplikasyonlarının yüksek oranda olması nedeniyle inmeli hastalarda kullanımı uygun bulunmamaktadır. Tiklopidin ise agranulositoza yol açması nedeniyle çok sınırlı kullanılmaktadır. Hemostazı bozmayacak ölçüde bir antiagregan tedavi ile vasküler olayların önlenmesinde her zaman yüksek yüzdeler ulaşılabilir. Antiagregan tedavinin vasküler olaylar üzerindeki etkisini araştıran 287 çalışmanın sonuçlarına bakıldığında şu sonuçlar görülür; 71912 hasta Asa kullandığında ortaya çıkan 7707 (%10.7) vasküler olaya (inme, miyokard infarktı (MI), vasküler ölüm) karşılık 72139 hasta plasebo kullandığında 9503 (%13.2) vasküler olay meydana gelmektedir (6). Relatif risk azalması anlamlıdır, ancak, çok yüksek bir oranda değildir. Günlük 30-300 mg Asa kullanımı vasküler olayların ancak %13-22'sini önler (7). Akut dönemde ve kronik kullanımda tek başına antiagregan tedavi ile ciddi bir vasküler olay ¼ oranında, fatal olmayan miyokard infarktı 1/3 oranında, fatal olmayan inme ¼ oranında, vasküler kaynaklı ölüm 1/6 oranında azalma gösterir (8). Antiagregan ilaçların yeni bir vasküler olayı önleme konusunda yetersiz olabileceği bilinmeli, inmeli hastada risk faktörlerinin tedavisi planlanmalıdır. İnmeli hastada antiagregan ilaçtan beklenti, hasta ve yakınları ile paylaşılmalı, özellikle risk faktörlerine yönelik tedavilerin ve yaşam biçimi değişikliklerinin önemi anlatılmalıdır.

Antiagregan ilaçlar, aspirin, dipridamol, tienopiridinler (tiklopidin ve klopidogrel), inme tekrarının önlenmesinde büyük damar hastalığı (aterotrombotik inme), küçük damar hastalığı

(laküner inmeler) ve gösterilebilir bir etyoloji saptanamayan inmeli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kardiyembolik olduğu gösterilmiş inmeli hastalar için ise antikoagulan tedavi ilk seçenektir. Asa antiagregan ilaçlar içinde en çok kullanılandır. Gastrik sorunları olmayan hastalarda kullanımı yaygındır. Asa'ya rağmen inme geçiren hastalarda veya Asa kullanamayan hastalarda diğer ilaçlara başvurulur. İlaç seçim kriterleri kanıt düzeyleri ile birlikte şöyle özetlenebilir; Kardiyembolik olmayan inme ve GİA'da inme tekrarını önlemek ve diğer kardiyovasküler olayları önlemek için antiagregan tedavi önerilir (Sınıf IA öneri). Asa dozu 50-325mg arasındadır (Sınıf IA öneri) veya klopidogrel 75mg 1X1 (Sınıf IIa B öneri) uygulanmalıdır (9).

Kardiyembolik olmayan inme ve GİA tedavisinde, antiagregan ilaçların etkilerini artırmak üzere kombine kullanımları denenmiş ancak intraserebral ve ekstraserebral kanama riskindeki artış kombine ilaç kullanımlarının yararını azaltmıştır. Koroner arter hastalıklarında ikili antiagregan kullanımı kılavuzlarda yaygın olarak önerilmektedir (10), buna karşılık iskemik inmeli hastalarda endikasyonların belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir (11). Yüksek riskli hastalarda akut dönemde daha agresif bir antiagregan tedavi uygun olabileceği, ancak düşük riskli hastalarda akut ve kronik dönemde farklı tedavi stratejileri uygulamayı destekler veri olmadığı belirtilmektedir (12).

İskemik inmeli hastalarda ikili antiagregan tedavi uygulamaları 1980'lerde başlamış, dipridamol ve Asa kombinasyonunun tek başına Asa'dan daha yararlı olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmında dipridamol ve Asa kombinasyonu ile ilave yarar görülmezken, ESPS2 (the European Stroke Prevention Study 2) çalışmasında kombine (50 mg Asa ve günde 2 kez 200 mg dipridamol) kullanım ile tek başına Asa kullanımına göre bütün majör vasküler olaylarda %22 relatif risk azalması gözlenmiştir. ESPRIT (European Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) çalışmasında ise ortalama Asa dozu 75 mg'dır ve uzun salınımlı dipridamol ile kombine kullanımda %20 oranında risk alması saptanmıştır. (7,13,14). Kılavuzda kardiyembolik olmayan inme/GİA'da inme tekrarını önlemek ve diğer kardiyovasküler olayları önlemek için Asa 25mg ve ER (extended release) dipridamol 200 mg kombinasyonunun (2X1) kullanılabileceği (Klas IB öneri)

belirtilmektedir (9), ancak, ER-dipridamol, Asa ile kombine halde ülkemizde bulunmamaktadır, kısa etkili olan dipridamol mevcuttur.

Dipridamol ve Asa kombinasyonu ile yapılan çalışmalar sadece akut inmeli hastalarda değil, bir kısmı son 6 ay içinde geçici iskemik atak veya minör inme geçiren hastalarda sekonder koruma ile ilgili çalışmalardır. Benzer şekilde sadece akut inme ile gelen hastaları değil, son 3 ay içinde inme geçirmiş yüksek riskli hastalarda yapılan MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) çalışmasında, Asa ve klopidogrel ile yapılan kombinasyon tedavisi çalışmalarında ikili kullanımın tekli kullanıma üstünlüğü, daha çok hemorajik yan etkilerin artması nedeniyle, gösterilememiştir. MATCH çalışması randomize, çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmadır. İskemik inme veya GİA olan 7599 yüksek riskli hasta çalışmaya alınmıştır. Tedavi ve takip süresi 18 aydır ve klopidogrelle Asa eklenmesi, tek başına klopidogrel kullanımına göre, majör vasküler olaylarda anlamlı olmayan bir azalmaya yol açarken, majör kanama belirgin olarak artmıştır (15,16).

Başka bir çalışmada aterotrombotik bir olay açısından yüksek riskli olan hastalarda (15603 hasta) MI, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm oranlarını azaltmak için klopidogrel (75 mg) ve düşük doz Asa (75-162 mg) kombinasyonu, bu kez tek başına düşük doz Asa ile karşılaştırılmıştır. CHARISMA (Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events) çalışmasında hastaların izlenme süresi ortalama 24 aydır. Stabil kardiyovasküler hastalığı olan veya çoklu kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda Asa ve klopidogrel kombinasyonu, Asa tedavisi ile karşılaştırıldığında MI, inme ve vasküler nedenli ölüm oranlarında, anlamlı bir azalmaya yol açmamıştır. Ayrıca orta-ağır kanama riskinde artış görülmüştür (17).

İkili ve tekli antiagregan tedavilerin etkisini karşılaştırmak amacıyla yapılan ve sadece akut dönem hastalarını içeren ilk çalışma FASTER (Fast Assessment of Stroke and Transient ischaemic attack to prevent Early Recurrence) çalışmasıdır. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde minör inme veya GİA ile gelen 392 hastada yapılan çalışmada klopidogrel (300 mg yükleme ve 75 mg ile idame) ve Asa 81 mg alan hastalar, tek başına Asa 81 mg (ilk kez Asa alıyorsa 162 mg Asa ile yükleme yapılarak) alan hastalarla

karşılaştırılmıştır. Çalışma ve tedavi süresi 90 gündür. Çalışma yeterli hasta toplanamaması nedeniyle erken sonlandırılmıştır, ancak, yine de ikili tedavinin yüksek riskli hastalarda inme tekrarını belirgin olarak önleyeceği ve hemoraji riskinin bu yararı azaltmayacağı belirtilmiştir (18).

İkili tedavinin akut dönemde GİA ve minör inmeli hastalardaki yerini asıl olarak ortaya koyan çalışma CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) çalışması olmuştur. GİA ve minör inme geçiren hastalarda tekrarlayıcı inme geçirme riski yüksektir. İlk ataktan sonra hastaların %10-20 kadarı 3 ay içinde tekrarlayıcı inme geçirir. Bu risk özellikle ilk günlerde yüksektir. Bunlar gözönüne alınarak bu çalışmada hastalara 2 ayrı grup olarak ilk 24 saat içinde tedaviye başlanmıştır. Her iki grup birinci gün hekimin takdirine bırakılarak 75-300 mg Asa almıştır. Birinci grup klopidogrel-Asa grubudur; klopidogrel (birinci gün 300 mg yükleme, 2-90 gün 75 mg) ve Asa (2-21 gün arası 75 mg, 22-90 gün arası plasebo Asa) kullanırken, ikinci grup; Asa (2-90 gün arası 75 mg) ve plasebo klopidogrel (1-90 gün) kullanmıştır. 90 gün takip süresi içinde inme (iskemik veya hemorajik) oranları karşılaştırılmıştır. İkili tedavi grubunda hastaların %8.2'sinde inme görülürken bu oran Asa grubunda %11.7 olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hemorajik inme oranı her iki grupta da %0.3 bulunmuştur. Orta-ağır hemoraji görülme oranları da her iki grup arasında farksızdır, %0.3 olarak bildirilmiştir. Özetle çalışmada kısa süreli ikili antiagregan ilaç kullanımı ile, ilk 90 günde kanama riskini artırmadan tek başına Asa'dan daha etkili sonuçlar alınmıştır (19). Bunun üzerine MATCH ve CHARISMA dahil olmak üzere, daha önce yapılmış 14 farklı ikili tedavi çalışmasında (toplam 9012 hasta) sadece akut dönemde tedaviye başlanan hastaları içeren bir meta-analiz yapılmıştır. İkili ve tekli tedavilerin kısa süre kullanımları karşılaştırıldığında; akut dönemde tedavi başlanan, kardiyembolik olmayan iskemik inme ve GİA hastalarında erken inme tekrarını önlemek için ikili antiagregan tedavinin, hemorajik yan etkilerde anlamlı ölçüde artışa yol açmadan, tek antiagregan tedaviden daha etkili olduğu görülmüştür (20). Bu sonuçlara göre, GİA ve minör inme hastalarında, ilk 90 gün Asa ve klopidogrel kombinasyonu önerisi, kanıt düzeyi (Sınıf IIb B) çok yüksek olmamakla birlikte kılavuzda yerini almıştır (9).

POINT (Platelet Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) çalışması minör inme ve yüksek riskli GİA'larda ikili tedavinin yararını araştırmak üzere yapılan diğer bir geniş kapsamlı çalışmadır. 4881 hastanın katıldığı çok merkezli, çalışmada hastaların bir bölümü klopidogrel (ilk gün 600 mg yükleme dozunda, daha sonra günde 75 mg) ile birlikte Asa (günde 50-325 mg) veya aynı doz aralığında tek başına Asa alacak şekilde randomize edilmiştir. Hasta grupları 90 gün sonunda iskemik inme, MI ve vasküler nedenli ölüm oranları açısından karşılaştırılmıştır. Klopidogrel ve Asa kombinasyon tedavisi alanlarda 90 günde majör iskemik olaylar %25 azalırken, majör hemoraji oranlarının yaklaşık iki kat arttığı saptanmıştır (21). POINT çalışmasının detaylı analizlerine bakıldığında klopidogrel ve Asa kombine kullanımının 21 güne sınırlı olması halinde, hemoraji riskini çok artırmadan, majör iskemik olayları azaltmanın mümkün olabileceği görülmektedir. İkili tedavinin 21 gün olması durumunda maksimum yarar (relatif risk azalması %35) ve minimum riskten söz edilmektedir (22). Minör inmede ilk 24 saat içinde başlayıp 21 gün devam edecek şekilde ikili (Asa ve klopidogrel birlikte) antiagregan tedavinin erken sekonder koruma için yararlı olduğu (Sınıf IIa B) açıklaması, son yayınlanan akut dönem tedavi kılavuzunda da belirtilmiştir (5). Gelecek kılavuzlarda yeni çalışmalar ve değerlendirmeler kanıt düzeyini değiştirebilir.

İlk 24 saat içinde ikili veya tekli antiagregan tedavi başlanan 10447 minör inme ve GİA'lı hastayı kapsayan üç akut dönem çalışmasının (FASTER, CHANCE, POINT) meta-analiz sonuçlarına göre; fatal olmayan tekrarlayıcı inmede relatif risk azalması %30, mutlak risk azalması %1.9 bulunmuştur. Her türlü nedene bağlı mortalite üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir, ancak ekstrakraniyal kanama riskinin 1.7 kat arttığı saptanmıştır (23). Bu meta-analizin sonuçları şöyle özetlenebilir; GİA ve minör inmede 1000 hastaya ilk 24 saat içinde klopidogrel ve Asa ikili tedavisi verildiğinde 20 inme önlenir, her 1000 kişiden 2'sinde orta-ağır düzeyde kanama riski artar. İkili tedavinin 21 gün içinde kesilmesi, hatta mümkünse 10 gün içinde kesilmesi, yararın artmasına ve kanamanın en aza inmesine yol açar.

Klopidogrel ve Asa'nın birlikte kullanıldığı ve tekli Asa kullanımı ile karşılaştırma yapılan diğer

bir çalışmaya ortalama yaşı 64 ± 13 olan 5590 hasta alınmış, daha önceki çalışmalara benzer şekilde ikili kullanım, minör inme ile gelen, kardiyembolik olmayan inmelerde anlamlı ölçüde daha yararlı bulunmuştur. İkili tedavi alanlarda ilk 3 ay içinde inme tekrarı, MI ve vasküler ölüm oranları daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada daha önce yapılan ikili çalışmalardan farklı olarak alt grup değerlendirmeleri yapılmış ve özellikle küçük damar hastalığı olmayan grupta, daha önce antiagregan tedavi alanlarda ve ileri yaşta daha belirgin yarar saptanmıştır (24).

Akut iskemik inmede, etyolojisi kardiyembolik olmayan hastalarda, ikili tedavinin tekli tedaviye göre minör inme ve GİA hastalarında daha yararlı olduğu randomize çalışmalar ile desteklenmiştir (19,21) ancak bu çalışmalarda etyolojisi belli olmayan hastalar, küçük damar hastalığı olan laküner inmeli hastalar ve aterotrombotik inmeli hastalar birlikte araştırılmıştır. Sadece laküner inmeli hastalarda yapılan SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) çalışmasında Asa ile birlikte klopidogrel kullanımı tekrarlayıcı inme oranında anlamlı bir azalmaya yol açmamış ve kanama riski ve ölüm oranında anlamlı artış gözlenmiştir. İkili antiagregan tedavi sırasında major hemoraji oranı (yılda %2.1) tekli tedavi (yılda %1.1) karşılaştırıldığında, neredeyse 2 katı artış gözlenmektedir (25). Laküner inmeli hastaların %20-30'unda inmeden sonraki ilk günler içinde erken nörolojik kötüleşme olmaktadır. Bu hastalarda efektif bir tedavi stratejisi belirli değildir. Yapılan yeni bir çalışmada progresif laküner inmeli 458 hastada standart tedavi ile ikili antiagregan tedavi karşılaştırılmış, ikili tedavi alanlarda (%68), standart tedavi alanlara göre (%36) daha belirgin klinik düzelleme gözlenmiştir. İkili tedavi alanların %79'unda klinik dalgalanma gözlenmezken, bu oran ikili tedavi almayanlarda %33 bulunmuştur, bu bulgular ikili tedavinin pozitif etkisi olarak yorumlanmaktadır (26).

Büyük damar ateroskerozu olan hastalarda inme tekrarı küçük damar hastalığına göre daha fazladır. Aterosklerotik damarda trombus oluşumunu önlemek için daha yoğun bir tedavi daha etkili olabilir. CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) çalışmasında semptomatik karotis darlığı olan hastalarda transkraniyal Doppler ile mikroembolik sinyallere bakılmış ve ikili tedavi alanlarda bu sinyallerin belirgin olarak

azaldığı gösterilmiştir (11,27). Sadece semptomatik büyük damar hastalığı veya aterotrombotik inmeli hastalar değerlendirmeye alındığında sonuçların nasıl olacağı ise başka bir çalışmada araştırılmıştır. Çok merkezli, ancak randomize olmayan ve retrospektif değerlendirmeye dayalı bu çalışmada aterosklerotik inmelerde sadece Asa kullanımı (3031 hasta) ile Asa ve klopidogrel birlikte kullanımı (2903 hasta) arasında fark olup olmadığına bakılmıştır. Bir yıl sonunda inme tekrarı ve ölüm oranları iki grup arasında karşılaştırıldığında, ikili tedavi alanlarda inme tekrarı açısından tekli tedavi ile fark bulunmazken, ölüm oranları anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak çalışma çok heterojen bir hasta grubunda yapıldığı ve geriye dönük değerlendirme olduğu için çalışma sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiği ve bu endikasyonda randomize çalışmalara ihtiyacın bulunduğu belirtilmiştir (11).

Farklı etyolojilerde ikili ve tekli tedavi karşılaştırmaları yanısıra farklı infarkt görüntülerine göre tedavi seçimi konusunda da araştırmalar yapılmaktadır. CHANCE çalışmasının alt grup değerlendirmelerine göre; difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde çoklu akut infarktı olan hastaların, tek akut infarktı olan hastalara göre, kanama riskinde belirgin bir artış olmaksızın, ikili tedaviden daha fazla yarar gördüğü belirtilmektedir (28).

Yeni antiagregan ilaçlardan tikagrelor daha çok akut koroner sendromda kullanılmıştır, inme hastalarında henüz yeterince çalışma mevcut değildir. GİA ve minör inmeli hastalarda, tikagrelor ve Asa'nın karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) çalışmasında GİA ve minör inmeli 9600 hastaya, ilk 24 s içinde, tikagrelor (180 mg yükleme, 90 mgX2 idame tedavisi), Asa (300 mg yükleme, 100 mg idame tedavisi) başlanmıştır. Primer sonlanma noktaları; ilk 90 günde iskemik inme, MI, vasküler ölüm farklılığıdır. Çalışmada tikagrelorun Asa'dan üstünlüğü araştırılmış ancak sonuçlar Asa'dan farklı bulunmamıştır (29). Kılavuzda minör inmede akut dönemde Asa yerine tikagrelor önerilmemektedir. Alt grup değerlendirmelerinde ipsilateral aterosklerotik stenozu olan hastalarda ilk 90 günde inme, MI, vasküler ölüm görülme sıklığı açısından, tikagrelor tedavisi Asa'ya üstün bulunmuştur (30), ancak henüz bu endikasyonda

kullanımı konusunda kılavuz önerisi bulunmamaktadır.

THALES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA for Prevention of Stroke and Death) tikagrelor ile yapılması planlanan yeni bir çalışmadır. Çalışmaya alınması planlanan hasta sayısı; 13000'dir. 40 yaş üstü, NIH inme skoru 5'in altında olan minör inmeli hastalarda ilk 24 s içinde tikagrelor ile birlikte Asa veya tek başına Asa kullanımı arasında farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Çalışmanın planlanan bitiş tarihi Aralık 2019'dur (31).

İskemik inmeli hastalarda ikili antiagregan tedavinin daha ötesine geçerek, yaygın kullanılan 3 antiagregan ilacın birlikte kullanımı ile günümüz kılavuzlarında önerilen tedavilerden daha etkili sonuç alınabilir mi düşüncesi ile çok merkezli randomize bir çalışma planlanmıştır. TARDIS (Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke) çalışması ilk 48 saat içinde hastalara (3096 hasta) yoğun tedavi (Asa 75 mg, klopidogrel 75 mg ve dipridamol 200 mg günde 2 kez) veya kılavuzlara uygun tedavi (tek başına klopidogrel veya Asa ve dipridamol kombinasyonu) verilerek yapılmıştır. Üçlü yoğun tedavi (yani Asa, klopidogrel ve dipridamolun birlikte kullanımı) tek başına klopidogrel veya Asa ve dipridamol kullanımına göre, inme tekrarında ve şiddetinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır, buna karşılık majör kanama oranının arttığı gözlenmiştir. Çalışma erken sonlandırılmış ve rutin klinik pratikte üçlü tedavinin uygulanmaması önerilmiştir (32).

SONUÇ

Sonuç olarak, akut iskemik inmede sekonder korumaya yönelik tedavi seçenekleri sınırlıdır. Minör inme ve geçici iskemik atak ile gelen hastalarda, ölüm ve bağımlılık oranlarının azaltılması, inme tekrarının azaltılması, vasküler komplikasyonların önlenmesi amacıyla ikili antiagregan tedavilerin, erken dönemde ve kısa süreli kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu konudaki derlemelerin ve yapılan meta-analizlerin sayısı son yıllarda artmıştır (23,33,34). Şu anda en kuvvetli öneri minör inme ve GİA hastalarında, ilk 24 saat içinde başlanarak, 10-21 gün süreyle ikili antiagregan tedavi, klopidogrel ve aspirin birlikte verilmesi, daha sonra tekli ilaç ile devam edilmesidir. Majör inmede ikili tedavi intrakraniyal kanama riskini artırdığı için

önerilmemektedir. Yeni ilaçlar ve yeni çalışmalar ile, ikili tedavilerin iskemik inmedeki yararları ve hasta seçimleri konusunda, bilgilerimiz ve deneyimlerimiz giderek artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997; 349: 1569–1581. doi:10.1016/S0140-6736(97)04011-7.
2. Sandercock PAG, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art.No.:CD000024. doi:10.1002/14651858.CD000024.pub4.
3. Sandercock PAG, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 26;(3):CD000029. doi: 10.1002/14651858.CD000029.pub3.
4. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997 Jun 7; 349(9066): 1641-1649. doi:10.1016/S0140-6736(97)04010-5.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49: e46–e99. doi: 10.1161/STR.
6. Adamek T. Controversies in antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. *European Geriatric Medicine* 2016; 7: 65-69. doi: 10.1016/j.eurger.2015.12.007.
7. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20; 367(9523): 1665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5.
8. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
10. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC Jr. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016 Sep 6; 134(10): e123-55. doi: 10.1161/CIR.
11. Kim D, Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Lee KB, Park TH, Lee SJ, Kim JG, Han MK, Kim BJ, Lee J, Cha JK, Kim DH, Nah HW, Kim DE, Ryu WS, Kim JT, Choi KH, Choi JC, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Kim WJ, Kwon JH, Shin DI, Sohn SI, Hong JH, Lee JS, Lee J, Gorelick PB, Bae HJ. Dual Versus Mono Antiplatelet Therapy in Large Atherosclerotic Stroke. *Stroke*. 2019 May; 50(5): 1184-1192. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024786.
 12. Leng X, Leung TW, Wong KSL. Antiplatelet therapy after stroke: should it differ in the acute and chronic phase after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2018 Feb; 31(1): 14-22. doi: 10.1097/WCO.0000000000000509.
 13. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefaucconnier JM, Thibault N, Touboul D, Touboul PJ. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14. doi:10.1161/01.STR.14.1.5
 14. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5.
 15. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30; 364(9431): 331-337. doi:10.1016/S0140-6736(04)16721-4.
 16. Fisher M, Davalos A. The MATCH study results in the context of secondary stroke prevention. *Stroke*. 2004; 35: 2609. doi:10.1161/01.STR.0000145051.05149.99.
 17. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20; 354(16): 1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 18. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007 Nov; 6(11): 961-969. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70250-8.
 19. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
 20. Wong KSL, Wang Y, Leng X, Mao C, Tang J, Bath PM, Markus HS, Gorelick PB, Liu L, Lin W, Wang Y. Early Dual Versus Mono Antiplatelet Therapy for Acute Non-Cardioembolic Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2013; 128: 1656-1666. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003187.
 21. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19; 379(3): 215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410.
 22. Elm JJ, Easton JD, Farrant M, Barsan WG, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Zurita KG, Johnston SC. Time course of risk versus benefit of clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high risk TIA: A planned secondary analysis from POINT trial. *International Journal of Stroke* 2018, Vol. 13(2S): 225-244. doi: 10.1177/1747493018802481.
 23. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Dec 18; 363: k5108. doi: 10.1136/bmj.k5108.
 24. Kim JT, Park MS, Choi KH, Cho KH, Kim BJ, Park JM, Kang K, Lee SJ, Kim JG, Cha JK, Kim DH, Nah HW, Park TH, Park SS, Lee KB, Lee J, Hong KS, Cho YJ, Park HK, Lee C, Yu KH, Oh MS, Kim DE, Ryu WS, Choi JC, Kwon JH, Kim WJ, Shin DI, Yeo MJ, Sohn SI, Hong JH, Lee JS, Lee J, Saver JL, Johnston SC, Bae HJ. Comparative Effectiveness of Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019; 50: 101-109. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022691.
 25. SPS3 Investigators. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-825. doi:10.1056/NEJMoa1204133.
 26. Berberich A, Schneider C, Reiff T, Gumbinger C, Ringleb PA. Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes. *Stroke*. 2019 Apr; 50(4): 1007-1009. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023789
 27. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005 May 3; 111(17): 2233-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C.
 28. Jing J, Meng X, Zhao X, Liu L, Wang A, Pan Y, Li H, Wang D, Johnston SC, Wang Y, Wang Y. Dual Antiplatelet Therapy in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke With Different Infarction Patterns: Subgroup Analysis of the CHANCE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Jun 1; 75(6): 711-719. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0247.
 29. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7; 375(1): 35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.

30. Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Hill MD, Jonasson J, Kasner SE, Ladenvall P, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS, Johnston SC; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 Apr; 16(4): 301-310. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8.
31. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, THALES Investigators. The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) trial: Rationale and design. *Int J Stroke*. 2019 Feb 12: 1747493019830307. doi: 10.1177/1747493019830307.
32. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, Duley L, England TJ, Flaherty K, Havard D, Heptinstall S, James M, Krishnan K, Markus HS, Montgomery AA, Pocock SJ, Randall M, Ranta A, Robinson TG, Scutt P, Venables GS, Sprigg N; TARDIS Investigators. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 3;3 91(10123): 850-859. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0.
33. Anjum I, Kashif T, Ahmed MM, Sohail W, Sarwar M, Khokhar I. Dual or Mono Antiplatelet Therapy for the Prevention of Ischemic Stroke: A Literature Review. *Cureus*. 2018 Jun 20; 10(6): e2847. doi: 10.7759/cureus.2847.
34. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, Guyatt G, O'Donnell M, Lytvyn L, Heen AF, Agoritsas T, Vandvik PO, Gorthi SP, Fisch L, Jusufovic M, Muller J, Booth B, Horton E, Fraiz A, Siemieniuk J, Fobuzi AC, Katragunta N, Rochweg B. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 Dec 18; 363: k5130. doi: 10.1136/bmj.k5130.