

## İSKEMİK İNMEDE YENİ BİR ANTIAGREGAN'A GEREKSİNİM VAR MI?

Emre KUMRAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

### ÖZET

Son 25 yılda, iskemik inmelerde ve arteriosklerotik kalp hastalıklarında ikincil korunma amacıyla kullanılan ajanlar arasında en önemli yeri aspirin (30-1200 mg/gün) almıştır. Ancak, 40.000 inmeli hastanın izleminde, inmeden korunmanın ancak % 25 hastada sağlanabildiği görülmüştür. Bu nedenle geliştirilen daha güçlü bir ilaç olan, tiklopidin iskemik beyin damar hastalıklarında, iskemik kalp hastalıklarında ve periferik damar hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır. Tiklopidinin ciddi nötropeni yapması ve hematopoetik sisteme olan yan etkilerinden korunma amacıyla, son yıllarda klopidogrel adında yeni bir ajan üretilmiştir. Bu ilacın, beyin ve kalp iskemik damar hastalıklarında yararlı olacağı CAPRIE çalışmasında gösterilmiş olup, gelecek için, yeni antiagregan ajanlarla birlikte umutsuz olunmaması gerektiği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** İskemik inme, aspirin, tiklopidin, klopidogrel

### IS A NEW ANTIAGREGANT AGENT NECESSARY FOR ISCHEMIC STROKE?

In the last 25 years, the most important therapeutic agent for the treatment of ischemic stroke and arteriosclerotic heart disease was aspirin (30-1200 mg/per day). Unfortunately, on follow-up only one fourth of the 40.000 patients with ischemic stroke had prophylactic benefit from the aspirin. Thereafter, ticlopidine has been developed as a new drug for the secondary prophylaxis of ischemic stroke, ischemic cardiac disease, and peripheric arterial disease. The most important side-effect of ticlopidine is on the hematologic system, because of that effect a new agent, clopidogrel, has been produced. The advantage of clopidogrel versus aspirin was shown in the CAPRIE, and we might expect new and hopeful future in the treatment of cerebral and cardiac ischemic disease.

**Key Words.** Ischemic stroke, aspirin, ticlopidine, clopidogrel

### GİRİŞ

1990'lı yıllarda serebrovasküler olaylara yol açan patolojileri ortaya koymaya yarayan büyük teknolojik gelişimin yanı sıra, sağaltımına yaklaşımında da büyük adımlar atılmıştır. Daha önceki dekadlarda, üzünen iskemik serebrovasküler hastalıklara, akut ve ikincil korunma dönemine yönelik, büyük guruplu rastegeleştirilmiş, çift kör çalışmalar son yıllarda alabildiğine artmıştır. Ancak bunların etkinliği %25'ler civarında olup, yeni antiagregan ajanlara ve bunların kombinasyonlarına gereksinim vardır. Son yıllarda, tiklopidin ve klopidogrel gibi, oldukça etkin ve klinik yararları yüksek ilaçların çıktığını görmekteyiz. Bunların uzun dönem sonuçlarını izlemek ve birbiriyle kombine kullanılmasıyla ilgili verilerini almak 2000 li yılların konusu olacaktır.

### İSKEMİK SÜREÇ

Beyin iskemisi, beynin bir bölgesine kan akımı azalmasında gelişir. Bu genellikle, bir damar içindeki kan akımının kesilmesinden veya ender olarak, kalp durması veya sistemik hipotansiyon gibi genel dolaşım bozukluklarından olur. Serebral kan akım durmasının en büyük etkeni, tromboemboli veya embolilerdir. Bu süreçler, genellikle aterosklerotik yapı özelliğini kazanmış

damar endotelinde başlar, trombosit, lökosit ve birçok endojen madde bu sürece katılır. Emboliler genellikle, kalbden, aortadan veya proksimal arterlerden gelişmektedir. Enfeksiyonlar, maligniteler, yangısal hastalıklar, cerrahi girişimler ve travmalar da, trombosit agreabilitesini, yapışkanlığını, sekresyonunu artırarak, trombosit-fibrin, eritrosit-fibrin yumaklarının oluşmasını ve akışkanlığını kaybetmiş damar duvarına yapışma sürecinin hızlanmasına yol açar. Trombosit-fibrin yumaklarının oluştuğu, yavaş akımlı alanlar, genişlemiş kardiak atrium, ventriküler anevrizmalar, geniş bacak venleri veya stenoze damarlarda embolizasyonun ana kaynaklarındandır. Bir başka önemli tromboemboli kaynağı, intra ve ekstrakraniyel damarlar, fibromusküler displazi ve bunların disseksiyonlarıdır (1-4). Bu patolojilerin yaptığı embolizasyonlar, son zamanlardaki geliştirilen transkraniyel Doppler teknikleriyle saptanabilmekte ve buna yönelik hangi sağaltım metodunun yararlı olduğu sonucuna daha doğru olarak gidilebilmektedir.

### İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA TROMBOSİTLERİN ROLÜ

Trombositler, dolaşım sisteminde dolaşan

çekirdeksiz ancak birçok biyolojik işlevi olan kan elemanlarıdır. İçlerinde, koagülasyon, trombosit aktivasyonu, vazomotor ve vasküler büyüme faktörleri (PDGF) vardır. Fizyolojik durumlarda trombositler, damar endoteli kenarından salgılanan maddelerin de etkisiyle, akarak geçerler. Trombosit aktivasyonunu engelleyen maddeler, nitrik oksid ve prostasiklidir. Bu maddeler ayrıca vazodilatasyon ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu da inhibe eder. Nitrik oksid, trombositleri siklik GMP, prostasiklin ise siklik AMP üzerinden inhibe eder. Ancak damar üzerinde olan değişiklikler, yırtıklar, ve travmayla bu maddelerin salgılanması değişir ve trombosit aktivasyonunda artma gelişir. Değişik süreçlerle başlayan, trombosit aktivasyonu trombinin oluşmasını ve arkasından trombositlerin kümelenmesinin artmasına yol açar. Trombositler aktive olmaya başladığında ADP ve ATP de salgılanmaya başlar, bu da arkasında glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörlerinin aktive olmasını ve trombositlere fibrin bağlanma sürecinin başlamasına yol açar. Ayrıca trombosit aktivasyonu konsantrasyonuna bağlı olarak, tromboksan A2 ve serotonin aracılığıyla vazokonstriksiyon gelişir. Bu süreç bir aterosklerotik plak üzerindeyse iki ana süreç hızlanır: (1) plak parçalanabilir ve endotel içindeki lipid yüklü parçacıklar ortaya çıkar ve trombosit birikimi hızlanır, (2) endotelde gelişen erozyonla trombus formasyonu gelişir ve büyüyen trombus ufak ya da büyük parçacıklar şeklinde periferde atılmaya başlanır. Bu süreç kısmen engellenebilir veya geciktirilebilir.

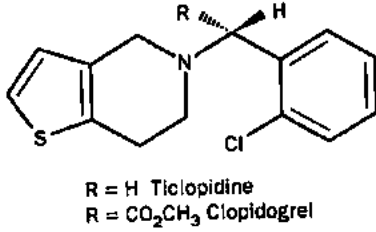
Bugün için, tromboembolizme bağlı iskemik inme geçiren bir hastanın sağaltımına, akut ve ikincil korunma dönemleri olarak iki şekilde yaklaşılmaktadır. Akut dönemde, trombolitik ajanlarla, damarın ilk üç saat içinde yeniden rekanalizasyonu sağlanmaya çalışılmaktadır (5,6). İkincil korunma döneminde ise, yeniden agregasyon olmaması için antiagregan maddelerle korunma sağlanmaya çalışılmaktadır (7). Antiagregan ajanlardan olan aspirin, siklooksijenaz enzimi inhibisyonuyla TxA2 oluşumunu azaltarak, tiklopidin ve klopidogrel ADP ile oluşan trombosit aktivasyonunu engelleyerek antiagregasyon sağlar. Trombin antagonisti hirudin ise, trombin ile oluşan trombosit agregasyonunu engeller. Bu maddenin büyük bir etkinliği gösterilmemiştir, ancak, aspirin, tiklopidin ve klopidogrel ile bilgiler son yıllarda berraklaşmaya başlamıştır. Antiplatelet Trialists' Collaboration çalışmasında, 140 merkezdeki 1170 hastanın sonuçlarının analizi yapılmıştır. Vasküler riski bulunan hastalarda aspirinin koruyucu etkisinin, fatal olmayan inmede ve miyokard infarktında % 25'ler civarında olduğu görülmüştür (8). Aspirinin dozu da değişik merkezlerde 30 dan

1200 mg/gün kadar değişmektedir (9,10). Daha sonraları, tiklopidin hidroklorid klinik çalışması yapılmış ve iskemik inmenin, ikincil korunmasında aspirinden daha etkin olduğu gösterilmiştir. Aspirin, miyokard infarktını, vasküler ölümleri, inmeyi %25 azaltmasına rağmen, bu oran tiklopidinde % 33 gibi daha yüksek bir orandadır. Ancak tiklopidinin de nötropeni gibi bir yan etkisi bildirilmiştir (11-17). Bu nedenlerden dolayı, daha güçlü ve yan etkisi az antiagregan arayışları sürmüştür ve yeni ürünler ortaya çıkmaya başlamıştır.

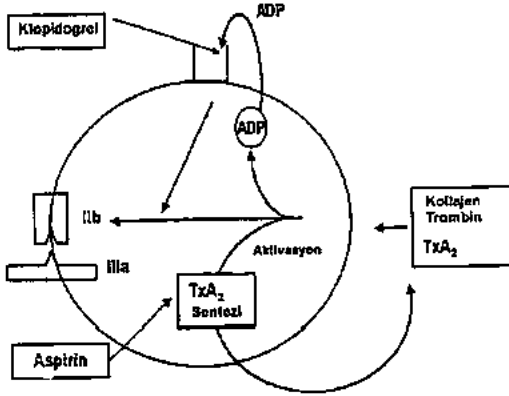
#### YENİ BİR ANTIAGREGAN: KLOPIDOGREL (PLAVIX)

Klopidogrel yeni bir tiano piridin türevidir olup, tiklopidinden türevlenmiştir (Şekil 1). Hayvan çalışmalarında trombozun gelişimini engellemede tiklopidinden üstün olduğu görülmüştür (18-20). Birçok hayvan çalışmasında arteriyel ve venöz trombozu engellemesi yanında, aterogenezi de azalttığı saptanmıştır. Klopidogrel etkisini, adenosin difosfatın (ADP) nin trombositlerdeki reseptörlere bağlanmasını inhibe ederek, trombositteki fibrinojenin major reseptörü olan GpIIb-IIIa kompleksinin aktive olmasını engeller (Şekil 2). Yapılan çalışmalar, tiklopidinin 250 mg. günde iki kez verilmesine karşın, 75 mg. klopidogrel günde bir kez verilmesi, trombosit - agregasyonun engellenmesine yetmektedir. Klopidogrelin etkinliğinin araştırılması için son yıllarda, CAPRIE çalışması yapılmıştır (21). Bu çalışmada, klopidogrel ve aspirin, yeni inme, miyokard infarktı ve periferik arter hastalığı olan hastalarda etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastalar 1 ile 3 yıl arasında izlenmiştir. Çalışmaya her gurub da 630'den fazla hasta olmak üzere toplam 19185 hasta alınmıştır. Klopidogrel ile sağaltım görenlerde inme, miyokard iskemisi veya vasküler ölüm açısından yıllık risk % 5.32 olmasına karşın, aspirinle bu oran % 5.83'dür. Bu oran istatistiksel anlamlı olup, klopidogrelde aspirine göre % 8.7 oranında rölatif risk azalması vardır. Güvenirlilik açısından iki ilaç arasında fark yoktur. Bu çalışmada, klopidogrelin nötropeni yaratması %0.10, aspirinin ise %0.17 oranındadır. Sonuçta görülmüştür ki, aterosklerotik vasküler hastalığı olan hastalarda klopidogrelin uzun süre kullanılması, iskemik inme, miyokard infarktı ve vasküler ölümlerin kombine riskini, aspirine göre daha fazla azaltmaktadır. Somutlanacak olursa, bir yıl içinde klopidogrel kullanan 1000 hastadan 24'ü major bir vasküler olaydan korunurken, aspirin kullananlarda bu sayı 19 olacaktır. Klopidogrel kullananlarda aspirin kullananlara göre, % 26 oranında mutlak risk azalması olacaktır. Ayrıca, klopidogrel kullananlarda aspirine göre, gastroentestinal (GE) yakınmalar (bulantı, yanma

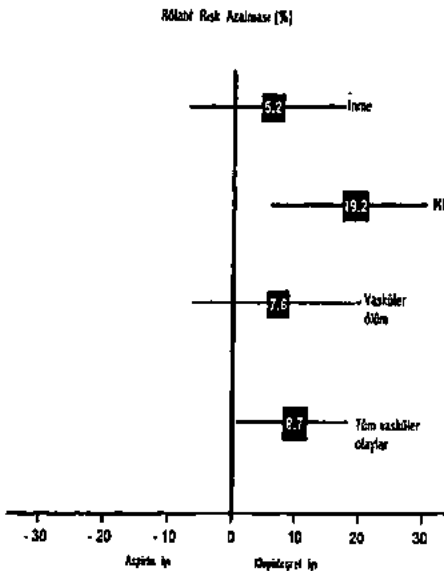
hissi, kusma), GE kanamalar daha az olup, karacier fonksiyonlarının etkilenmesi daha azdır. Tiklopidinde görüldüğü gibi, kemik iliği toksisitesi ve nötropeni yoktur.



Şekil 1: Klopidoğrel ve tiklopidinin kimyasal yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2: Klopidoğrelin etki mekanizması



Şekil 3: Aspirin ve klopidoğrel kullanan hastalarda, değişik hastalık grupları göre rölative risk azalması ve %95 güven aralığı (GA).

## SONUÇ

Son yıllarda, iskemik inmenin etyopatogeneze yönelik geliştirilen büyük teknolojik devrim [spiral BT ve anjiyografi, diffüzyon, perfüzyon ve fonksiyonel magnetik rezonans [MR] görüntüleme, MR anjiyografi, transkraniyel Doppler] hastanın sağaltımında hangi yöntemin en doğru ve akılcı olduğuna dair kesin kanıtlar vermeye başlamıştır. Trombosit-fibrin tromboembolileri için yıllarca kullanılan aspirinin yanında, tiklopidin ve son olarak da güçlü bir ajan olan klopidoğrel (plavix) kullanıma girmiştir. Ayrıca, non-steroidal ajanlardan, abciximab (c7E3) ve ω3 yağ asitleri kardiyovasküler hastalıklarda çalışılmış (22), ancak serebrovasküler alandaki rolleri için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Yeni çıkacak maddelerin, diğer antiagregan, antikoagulanlar ve nöroprotektif ilaçlarla olan kombinasyonlarına ait ileri çalışmalar önümüzdeki yıllarda yapılacaktır (23,24). Sonuç olarak diyebiliriz ki, tekrarlayan iskemik inmede, ikincil korunma amacıyla, yan etkisi en az, kullanımı kolay, yeni ajanlara gereksinim vardır ve bunlar hızla kullanıma sunulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Caplan LR. New therapies for stroke. Arch Neurol 1997;4:1222-1224
2. Hennerici MG. Acute stroke thrapy in Europe today. Cerebrovasc Dis 1998;8 (suppl 1): 6-8
3. Futrell N. Pathophysiology of acute ischemic stroke: new concepts in cerebral embolism. Cerebrovasc Dis 1998;8 (suppl 1):2-5
4. Kumral K, Kumral E. Santral siniri sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege ünivesitesi Basımevi, 1993
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) JAMA 1995;274:1117-1125
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587
7. Marsh EF, Adams HP, Biller J. Use of antithrombotic drugs: the treatment of acute ischemic stroke. Neurology 1989;39:1631-1634
8. Antiplatelet-Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet treatment; I:prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;318:81-116
9. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. N Engl J Med 1997;349:1569-1581
10. Mohr JP and the WARSS Group. Design considerations for the Warfarin-Antiplatelet Recurrent Stroke Study. Cerebrovasc Dis 1995;5:156-157
11. Hass, KW, Easton D, Adams HP ve ark.: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N Engl J Med 1989;321:511-517
12. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al and the CATS Group. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in the thrombotic stroke. Lancet 1989;ii:1215-1221

13. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. Ticlopidine versus Aspirin for stroke prevention: on-treatment results from the ticlopidine aspirin stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;3:168-176

14. Grotta JC, Norris JW, Kamm MA and the TASS Baseline and angiographic data subgroup. Prevention of stroke with ticlopidine. *Neurology* 1992;42:111-115

15. Bellavance A, for the ticlopidine aspirin stroke study group. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The ticlopidine aspirin stroke study. *Stroke* 1993;24:1452-1457

16. Pryse-Phillips W, for the ticlopidine stroke study group. Ticlopidine aspirin stroke study: outcome by vascular distribution of the qualifying event. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;3:49-56

17. Moloney BA. An analysis of the side-effects of ticlopidine. In: Hass WK, Easton JD, eds. Ticlopidine, platelets and vascular disease. New York: Springer-Verlag, 1993;117-139

18. Herbert JM, Tissinier A, Defreyn G, Maffrand JP. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation following arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1171-1179

19. Savi, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of H2 methylthio ADP rat platelets: effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:772-777

20. Savi P, Heilmann E, Nurden P et al. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2:35-42

21. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1999;348:1329-1339

22. The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435

23. Fisher M. Prophylactic Neuroprotection in Stroke Therapy. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann. 1995;233-245

24. Hennerici MG. Acute Stroke therapy in Europe today. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 1):6-8

#### TEŞEKKÜR VE BİLGİLENDİRME

Bu yazı SANOFI-Doğu İlaç firmasının literatür ve bilimsel katkılarıyla hazırlanmıştır.