

CAPRIE ÇALIŞMASI VE İLK SONUÇLARI

Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Eskişehir

ÖZET

CAPRIE çalışması clopidogrel isimli yeni bir antiplatelet ilacın kullanıldığı en geniş klinik çalışma olup, iskemik strok, miyokard infarktüsü ve periferik vasküler hastalık gibi risk olan hastalıklarından biri bulunan hastalarda aspirinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Üç yıl devam eden çalışmada önceden iskemik strok, MI veya PAH geçiren 19,185 hastanın 9,599'unda 75 mg/gün clopidogrel, 9,586'unda ise 325 mg/gün aspirin 16 ülkeden 400 merkezde kullanılmıştır. Clopidogrel kullanılan hastalarda hematolojik yan etkilere rastlanmamış, aspirin ile farksız oranlarda nötropeni ve minor belirtiler (diare, kırmızılık ve kaşıntı) izlenmiştir. Gastrointestinal kanama oluşmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Antiplatelet, clopidogrel, ateroskleroz

THE CAPRIE STUDY: AN OVERVIEW

The CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event) study, the largest clinical trial ever conducted on any medicine in development, shows that a new antiplatelet agent, clopidogrel, is significantly more effective than aspirin at reducing the likelihood of ischemic stroke, heart attack or vascular death in at-risk patients. CAPRIE was a three-year, randomized, triple-blind international clinical study which enrolled 19,185 patients who had previously suffered an ischemic stroke, heart attack, or claudication. Patients received either 75 mg once daily of clopidogrel or 325 mg per day of aspirin. The study was conducted by investigators at almost 400 clinical centres in 16 countries around the world. The CAPRIE study demonstrated that treatment with clopidogrel provided an overall relative risk reduction in ischemic stroke, myocardial infarction, or peripheral vascular disease of 8,7% amongst the 9,599 patients treated with clopidogrel compared with the 9,586 patients treated with aspirin (p=0,043). This study showed no evidence of any adverse haematological effects with clopidogrel. Specifically, there was no difference in the incidence of neutropenia between the group treated with aspirin (0.17%) and that treated with clopidogrel (0.09%). The patients treated with clopidogrel were significantly less likely to suffer from severe gastrointestinal bleeding than those treated with aspirin. There was an increase in some minor adverse events (diarrhea, rash and itching) in those patients receiving clopidogrel compared with aspirin, but the observed differences of about 0.1% are considered clinically unimportant.

Key Words : Antiplatelet, clopidogrel, atherosclerosis

GİRİŞ

CAPRIE (Clopidogrel'in İskemik olay riskini taşıyan hastalarda Aspirin ile karşılaştırılması=Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event) çalışması ilaç kullanımı ve etkinliğine yönelik olmak üzere yapılmış en geniş klinik çalışmadır. çalışmanın ilk sonuçları organizasyon komitesinden Prof. M. Gent, Prof. JD. Easton, Prof. J. Dormandy ve Prof. J. Hampton tarafından 13-17 Kasım 1996 tarihinde New Orleans - USA'da yapılan 69th American Heart Association Fighting Heart Diseases and Stroke kongresi sırasında açıklanmıştır.

Çalışmada Miyokard Infarktüsü (MI), İskemik Serebrovasküler Olay (SVO) ve Periferik Arteriel Hastalığı (PAH) (Buerger vs) bulunan hastalarda rekürrensi engellemek için profilaktik olarak Clopidogrel ve Aspirin'in etkinliği karşılaştırılmıştır. Seçilmiş olan bu üç grup hastalıkta temelde bulunan ortak patoloji yaygın aterosklerozdur. Aterosklerozda, minimal harabiyet gösteren arterlerin endoteline lipidler yapışmakta ve zamanla oluşan aterom plakta yırtıklar ve fissürler gelişmekte ve bunların üzerine trombuslar birikmekte, kan pıhtıları oluşmakta ve gittikçe artan trombosit kümeleri ile ya lokal stenozlar, trombotik okluzyonlar veya

MI : Miyokard Infarktüsü
SVO : Serebrovasküler Olay
PAH : Periferik Arteriel Hastalık
TIA : Tekrarlayıcı İskemik Atak
t-PA : Doku Plazminojen Aktivatör

aterotrombotik embolilerle kalp, beyin veya bacaklarda iskemik lezyonlar gelişmektedir. Gelişen arterial trombozisin patogenezinde etkin rol oynayan olay, trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonudur (1, 2, 3).

Artık anlaşılmıştır ki, MI geçiren hastalarda, birlikte karotis veya vertebro-baziler arterlerde ve periferik arterlerde veya SVO geçirenlerde koronerler ile periferik arterlerde aterosklerotik değişikliklere genellikle rastlanmaktadır. MI geçiren bir hastada daha sonraları ya MI rekürrensi veya iskemik bir SVO, veya SVO geçiren bir hastada ya SVO rekürrensi veya bir MI gelişmekte ve hasta bazen bu rekürrensi veya ikincil olay nedeniyle kaybedilmektedir. Diğer bir tanımlama ile bu 3 hastalıktan herhangi birini geçiren bir hasta yine bu 3 hastalıktan herhangi birine aday demektir ve yüksek bir risk taşımaktadır. Bu nedenle her üç hastalıktan herhangi birini geçiren bir hastada rekürrensinin engellenmesine veya aterotrombotik yeni bir olaya yönelik profilaktik girişimlerin başında antiplatelet

uygulama gelmekte ve bu uygulama her üç hastalığın da profilaksisinde etkili olmaktadır. Dünya'da her 10 kişiden biri ateroskleroza dayanan MI, SVO veya PAD geçirmektedir. Ve bunlar sağlam kişilere göre daha sonra bu hastalıkların herhangi birinden daha yüksek oranda özürlü hale gelme veya ölme riski altındadırlar. MI veya SVO geçirenlerin 1/3 ü bir yıl içinde ölmekte, PAD'ı olanların ise % 25-30 kadarı 5 yıl içinde MI, SVO veya başka bir vasküler hastalık geçirmektedirler. Batı toplumlarında ölen her 6 kişiden 2'sinde ölüm nedeni MI, 1'inde ise SVO'dur (primer veya rekürrens). Dolayısıyla aterosklerotik gelişme temeline dayanan bu hastalıklarda profilaktik ilaç olarak antiagregan kullanımı oldukça önemlidir.

Bugüne kadar yapılmış toplam 142 randomize antiplatelet çalışmanın meta-analizi yapıldığında uzun süreli antiplatelet ilaç kullanımının iskemik SVO, Transient Iskemik Atak (TIA), MI veya diğer iskemik vasküler hastalıklardan birini geçirenlerin hastalıklarının tekrarının önlenmesinde plaseboya göre %25 azalma sağlandığı belirtilmiştir (4, 5).

Aspirin, Dipyridamol ve Ticlopidin yıllardır ve çok sayıda çalışmalarla araştırılmış ve antiplatelet-antiagregan etkinlikleri belirlenmiş ilaçlardır.

Antiagregan ilaç olarak en çok bilinen ve yaygın olarak kullanılan ilaç, etkinliğini plateletlerin Tromboxan A2 inhibisyonu yolu ile yapan aspirindir. Aspirin'in uzun süreli kullanımda gastrointestinal sisteme yönelik yan etkileri ve kadınlarda etkinliğinin erkeklere göre daha az oluşu kullanımını bazen sınırlamaktadır.

Aspirin ile kıyaslanmak üzere kullanılan clopidogrel, ticlopidin ile aynı kimyasal aile olan thienopyridin'den türetilen bir ilaçtır. Etkinliği ticlopidin'e göre birkaç kez fazladır. Bu etkisini trombosit yüzeyinde bulunan ve fibrinojenin major reseptörü olup ADP ile aktive olan glikoprotein (GPİİb/IIIa) reseptör kompleksini inhibe ederek yapmaktadır. Böylece ADP'nin başlatacağı trombosit agregasyonu inhibe edilmiş olur. Bu etki günde tek doz olarak 75 mg clopidogrel ile sağlanmakta ve kanama süresini uzatma etkinliği günde 2 defa 250 mg. ticlopidin'e eşdeğerdir. ilaç 1987 yılında bulunmuş ve 1992 yılına kadar birkaç klinik çalışmada 700 den fazla hastada kullanılmıştır. Hematolojik etkiler yanında birçok yan etkileri ticlopidin'e göre oldukça düşük bulunmuştur. Ayrıca antasid, digoxin, atenolol, nifedipin, teofillin, simetidin, fenobarbital ve t-PA gibi ilaçlarla etkileşim yapmamaktadır (6, 7).

Çalışmanın amacı, iskemik SVO, MI veya semptomatik PAH geçiren hastaların izlenmesi, rekürrens veya ölüm görülme sıklığında Clopidogrel ve Aspirin'in etkinliğini, güvenilirliğini ve yan etki oluşturma durumunu belirleyip karşılaştırmaktır. Daha önce ve aspirin

ile yapılan antiplatelet çalışmaları plasebo karşılaştırmalı çalışmalar olduğundan bu çalışmada ayrıca plasebo grubu kullanılmadan doğrudan iki ilacın etkinliklerinin karşılaştırılması yolu benimsenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çok uluslu ve çok merkezli olan çalışmada 16 ülkeden (Almanya, Amerika, Avusturya, Belçika, Finlandiya, Fransa, İtalya, Hollanda, Kanada, Portekiz, İspanya, İsviçre, İsveç, İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda) 400 merkez yer almıştır. İskemik SVO geçiren 6,431, MI geçiren 6,302 ve PAH geçiren 6,452 hasta olmak üzere toplam 19,185 hasta minimum bir yıl, maksimum 3 yıl (ortalama 1,9 yıl) izlenmiştir. Her üç hastalık grubundan olan hastalar, kendi içinde 2 alt gruba ayrılıp bir kısma günde 325 mg aspirin, diğer kısmına ise günde 75 mg clopidogrel verilmiş ve aspirin grubunda toplam hasta sayısı 9586, clopidogrel grubunda ise 9599 olmuştur. Yüksek doz aspirin önemli gastrointestinal yan etkiler ve kanama, düşük dozları da birbirine yakın etkinlikte olduğundan ara doz olan 325 mg seçilmiştir (3).

İskemik SVO'lu hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- Retinal ve lakuner infarktlar dahil olmak üzere aterotrombotik serebral infarkt geçiren ve enaz bir hafta geçmiş ve en fazla da altı aydan eski olmayan iskemik SVO'lu hastalar (randomize olmadan önce BT veya MR ile intrakranial hemoraji ekarte edildi),

- Residual nörolojik bulguları enaz bir hafta devam edilenler,

- Dışlanan hastalar:

* Rehabilitasyon edilemeyecek kadar aşırı serebral defisitleri olanlar

* Atrial fibrilasyon nedeniyle SVO geçirenler

* Karotid anjiyografisi veya endarterektomiden sonra SVO geçirenler.

MI geçiren hastaların kabul edilme kriterleri:

- 35 gün içinde MI geçirenler

- Prekordium veya uygun bölgelerde en az 20 dk. kalıcı özellikte olan iskemiye özgü ağrısı olanlar

- Kardiak enzimlerdeki (CK, CK-MB, LDH veya AST) yükselme, normal limitin 2 katı olanlar.

- Birbirine yakın enaz iki EKG elektrodunda 40 msn veya daha uzun Q dalgaları veya V₁'de yeni ve dominant R dalgaları saptananlar (R≤1 mm>5),

Trombolitik ve PCTA (Penkutan Transluminal Anjioplasti) tedavisi uygulanıp Clopidogrel kullanılacak hastalara ilaç verilmesine enaz 48 saat geçtikten sonra başlanmıştır. Beta Bloker, ACE inhibitörleri, lipid düşürücüler gibi ilaçların verilmesine müsaade edildi.

PAD'li hastaların kabul edilme kriterleri:

- Klaudikasyo intermittente ilişkin olmak üzere yürüme ile ortaya çıkan ve dinlenme sırasında 10 dk. içinde kaybolan bacak ağrıları olanlar ve her iki bacakta dinlenme sırasında ayak bileği - kol sistolik kan basıncı oranı $0,85 >$ olanlar

- Klaudikasyo intermittent öyküsü olup tedavi amacıyla operasyon, anjioplasti veya amputasyon geçirenler.

İLK SONUÇLAR

Aspirin ile profilaktik tedavi uygulanan hastalarda etki oranı %27 iken clopidogrel ile bu oran %37,5 olmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,043$).

Clopidogrel kullanan hastalarda hematolojik hastalık olarak herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Nötropeni görülme sıklığı aspirin (%0,17) ve clopidogrel (%0,09) kullananlar arasında farklı bulunmamıştır.

Minor yan etkiler olan diare, kızarıklıklar ve kaşıntı gibi belirtiler clopidogrel olan grupta biraz daha sık rastlanmıştır, ancak bu fark %0,1 gibi önemsiz bir oranda bulunmuştur.

En anlamlı fark, clopidogrel ile şiddetli gastrointestinal kanamaya çok daha az sıklıkta rastlanması olmuştur. Bu sonuç, özellikle antiagregan ilaç kullanımı sırasında clopidogrel

verilecek hastalarda gastrointestinal sistem ülser veya kanama öyküsünün olup olmadığını araştırılmasına gerek kalmayacağını vurgulamıştır.

KAYNAKLAR

- 1 - Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *European Heart J.* 1994, 15: 1300-1331.
- 2 - Meyer BJ, Chesebrough JH. Aspirin and anticoagulants. In: Julian D, Braunwald E (Eds). *The management of acute myocardial infarction.* London WB Saunders Co., 1994, 163-192
- 3 - Davies MJ. Atherosclerosis-the link between intimal lesions and myocardial infarction. In: *Cardiovascular disease-risk factors and intervention.* Oxford Radcliffe Medical Press, 1993, 109-117.
- 4 - Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medical J.* 1994, 308: 81-106.
- 5 - Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993, 87: 679-685.
- 6 - Herbert JM, Frehel D, Vallée E, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc. Drug Rev.* 1993, 11: 180-198.
- 7 - Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, et al. Aspirin and other platelet-active drugs: the relationship between dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1995, 108 (Suppl.): S247-257.