

## Yaşlı hastalarda antitrombositler tedavi - fark var mı?

### Antithrombotic therapy in the elderly - are there differences?

Dr. Mahmut Şahin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

**Özet**– Yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak, aterosklerotik hastalıkların toplumdaki sıklığı da artmaktadır. Antitrombotik tedavi, aterosklerozun önlenmesinin en temel yaklaşımını oluşturur. Yaşlılarda antitrombotik tedavi seçiminin zorlukları sürmektedir. Antiplatelet tedavinin yararları ortaya konmasına rağmen, yaşlılar bu ilaçların yan etkilerine daha çok duyarlıdır. Bu nedenle yaşlı hastalarda antitrombotik tedavi stratejilerinin anlaşılması önemlidir.

Yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak toplumda kalp ve damar hastalıkları (KDH)'nin sıklığı artacaktır. Yaşlanma, KDH'nin değiştirilemez majör risk faktörüdür ve antitrombotik tedavi bu hastalıkların tedavisinin en önemli başlıklarından biridir. Bu yazıda antitrombotik tedavide güncel durum özetlenirken yaşlılarda olan farklılıklar vurgulanacaktır.

Genel yaklaşım  $\geq 75$  olanları yaşlı kabul etmek olmakla birlikte, birçok çalışmada 65 yaş sınır alınmıştır.<sup>[1]</sup> Yaşlı hastalar, genellikle kardiyovasküler klinik çalışmalara dahil edilmedikleri için, bu konuda klinik durumu yansıtan yeterli veri yoktur. Yaşlılıkta hemostatik denge, pıhtılaşmada artma fibrinolizde azalma şeklinde değişmekte ve trombosit reaktivitesinde artış olmaktadır.<sup>[2]</sup>

Antitrombosit ilaçlar, koroner arter hastalığının bütün formlarında, biyoprotez kapaklarda, TAVI hastalarında, geçici iskemik atak geçiren hastalarda sekonder koruma için; kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda ise primer profilakside kullanılır. Günümüzde en çok kullanılan oral antitrombosit ilaçlar: Aspirin, klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor'dur.<sup>[3,4]</sup>

Aspirin ve bir oral P2Y12 inhibitörü (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) kombinasyonundan oluşan ikili antitrombotik tedavi (İATT) akut koroner sendrom (AKS) ve perkutan koroner girişim (PKG) sonrası en sık kullanılan standart rejimdir. Bu kombinasyonun çıplak metal stent (ÇMS) takılan hastalarda en az 1 ay, akut koroner sendromlu veya ilaç salınımlı stent (İSS) takılan

**Summary**– Atherosclerotic disease increase with age and that the prevalence of the elderly population is continuously growing. Antithrombotic therapy represents the cornerstone of prevention of atherosclerosis. The choice of the antithrombotic therapy in elderly patients remains an ongoing challenge. Although the benefits of antiplatelet therapy in the elderly are demonstrated, the elderly are generally more vulnerable to the adverse effects of antithrombotic drugs. Because of them, understanding strategies of antithrombotic management in elderly is important.

hastalarda en az 6 ay, optimal olarak 12 ay süreyle kullanılması tavsiye edilir.<sup>[5-7]</sup>

Yaş, PKG sonrası hastaların tedavi kararında önemli etkenlerden biridir. Yaşlı hastalar, özellikle antikoagulan ve antiplatelet ilaç kombinasyonunda, yüksek kanama riski taşırlar. Ayrıca, bu hastalarda kanamaya yatkınlık oluşturan geçici iskemik atak veya inme öyküsü, nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı gibi durumlar daha sıktır. Yaşlılarda antitrombotik tedavi seçimi özellik arz eden ve halen çözümlenememiş bir müşkül durumdur.<sup>[8,9]</sup>

Yaşlı hastalarda, uzun süre İATT gerektiren AKS tablosu daha sıktır. Hem atriyal fibrilasyon (AF) sıklığı hem de kanama riski yaşla paralel olarak artar. AKS ve AF olan hastalarda, kanama riskinde artışa rağmen antikoagulan ve İATT'nin birlikte verilmesi gerekir.<sup>[9]</sup>

Aspirin: Yaşlı hastalarda primer korunmada aspirin kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur. Altmış beş yaş üstünde primer profilakside antitrombosit tedavinin mutlak yararı 4 misli daha fazladır (10.000 kişiye 1 yıl süreyle aspirin verildiğinde yaşlılarda 16, gençlerde 5 majör vasküler olay önlenmiştir), ancak majör kanama 2-3 misli artar.<sup>[1]</sup> Tromboz riski yüksek bazı insanların aspirinden yarar görebileceği düşünülse de kanama riskindeki artış (hemorajik inme, gastrointestinal kanama gibi) bu yararı ortadan kaldırılabılır.<sup>[2]</sup> Buna karşılık, sekonder korunmada aspirin kullanımında net yarar gösterilmiş, aspirin birleşik son noktalarda (ölüm, miyokart enfarktüsü (MI) ve inme) %22 risk azalması sağlamıştır. Bu nedenle, tüm kılavuzlar düşük doz aspirini (80-100

mg/gün) allerji, aktif kanama veya geçirilmiş kafa içi kanama gibi kontrendikasyon olmayan, tüm kronik stabil angina, AKS veya PKG geçirmiş hastalarda ömür boyu önermektedir.<sup>[3,4]</sup>

### P2Y12 İnhibitörleri

**Klopidogrel:** CURE Çalışmasında, sekonder korunmada sadece aspirin alanlara göre aspirin ve clopidogrel kombinasyonu alan hastalarda birleşik iskemik son noktalarda %20 relatif risk azalması, ancak majör kanamada %38 rölatif artış gözlenmiştir. Yaşlı hastalarda, daha genç (<65 yaş) hastalarla kıyaslandığında mutlak risk azalması benzer (%2'ye %2.2), rölatif risk azalması daha düşüktür (%13,1'e karşın %28.9). Klopidogrel, ST yükselmeli MI'de fibrinolitik tedavi uygulanmış ≥75 yaş hastalarda 300 mg yükleme dozu verilmeden idame dozu ile (75 mg) başlanarak kullanılır.<sup>[1,2]</sup>

**Prasugrel:** Trombosit P2Y12 reseptörlerini geri dönüşümsüz bloke eden, etkisi hızlı başlayan güçlü bir antitrombosit ajandır. TRITON-TIMI 38 Çalışmasında klopidogrelle göre prasugrel ile iskemik olaylarda %19 rölatif risk azalması sağlanmış, ancak majör kanamalarda %32 artış olmuştur. Ancak, net klinik yarar değerlendirildiğinde, prasugrel daha önce kafa içi kanama, iskemik inme veya geçici iskemik atak (TIA) geçiren hastalarda zararlı, ≥75 yaşlı hastalar ile 60 kg'dan düşük ağırlıklı hastalarda ek yararsız çıkmıştır.<sup>[5,10]</sup> Bu nedenle, ≥75 yaşlı hastalarda prasugrel kullanımı tavsiye edilmez, ancak gerekli ise idame doz 5 mg/gün olarak verilmelidir.<sup>[9]</sup>

**Tikagrelor:** PLATO Çalışmasında klopidogrelle göre tikagrelor ile iskemik olaylarda %16 azalma gözlenmiştir. Yaşlı grupta (>65 yaş) mutlak (%2.8'e karşın %1.3) ve rölatif risk azalması (%17'ye karşın %15) ticagrelor ile daha fazla olmuştur. Tikagrelor, KOAH/astma veya ileri sinoatriyal hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalı, 2 veya 3. derece AV blok olanlarda verilmemelidir. Kafa içi kanama geçirmiş hastalarda kontrendikedir.<sup>[1,2]</sup> Yaşlı hastalarda tikagrelor kullanımını kısıtlayan bir öneri yoktur. Tikagrelor yaşlı hastalarda da klopidogrel'den üstündür. Tikagrelor, tedavi stratejisinden bağımsız olarak, ST yükselmez AKS'de veya primer PKG planlanan ST yükselmeli MI'de klopidogrel yerine başlanabilir.<sup>[1,11]</sup>

**Kangrelor:** Yeni, intravenöz infüzyonla verilen çok kısa etkili bir P2Y12 inhibitörüdür. Lineer, doz bağımlı bir etkisi vardır. Trombosit agregasyonunu derhal inhibe eder, yarı ömrü çok kısa (3–5 dakika) olduğundan infüzyonun kesilmesinden sonra 30–90 dakika içinde trombosit fonksiyonları normale döner. CHAMPION-PHOENIX Çalışması ile birleşik son noktalar (ölüm, iskemik revaskülarizasyon ve 48 saatte stent trombozu) kangrelor ile klopidogrel'den daha düşük çıkmıştır.<sup>[5]</sup>

**Vorapaxar:** Selektif platelet proteaz aktivated reseptör-1 (PAR-1) antagonistidir. Miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalar ve periferik damar hastalarında 2.5 mg/gün dozda kullanılır. Yaşlı hastalarda kafa içi kanama ve majör kanama riski 2–3 misli daha yüksektir. Yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. İnme, geçici iskemik atak veya kafa içi kanama geçirmiş hastalarda kontrendikedir.<sup>[1,10]</sup>

**GP IIb/IIIa İnhibitörleri:** GP IIb/IIIa inhibitörleri kardiyoloji pratiğinde rutin uygulaması olan ilaçlar değildir. Koroner anatomisi görülen ve trombüs yükü fazla olan hastalarda “down-stream” hastaya özel olarak başlanır. ST yükselmeli MI için fibrinolitik yapılmış hastalarda kullanılamaz Eptifibatid ve tirofian son 30 gün içinde iskemik inme veya herhangi bir zamanda geçirilmiş hemorajik inme öyküsü varsa kontrendikedir. Abciximab son 2 yıl içinde geçirilmiş herhangi bir inme öyküsü varsa kontrendikedir.<sup>[1,3,5]</sup>

**Oral antikoagülan (OAK) kullananlarda antitrombosit tedavi:** Antikoagülan tedavi alırken AKS ve/veya PKG geçiren hastalara, kanama ve tromboz risk dikkate alınarak, belirli bir süre 3'lü (OAK, klopidogrel ve aspirin) sonra 2'li (OAK ve klopidogrel veya aspirin) tedavi uygulanır. TRANSLATE-ACS çalışmasının analizinde, 3'lü tedavide klopidogrel alanlarla prasugrel alanlar karşılaştırıldığında prasugrel ile daha fazla kanama olduğu görülmüştür. Bu nedenle OAK alan hastalarda 2 li ve 3'lü tedavide klopidogrel tercih edilir.<sup>[12]</sup>

### Klinik Durumlara Göre Antitrombotik Tedavi

**Stabil koroner arter hastalığı:** Bu hastalarda, yakın zamanda PKG yapılmadıkça aspirin veya klopidogrel yeterlidir, İATT gerekmez. CHARISMA çalışması İATT'nin tekli ATT'ye bir üstünlüğü olmadığını, İATT ile kanama riskinin arttığını göstermiştir. Çıplak metal stent takılan sabil anginalı hastalarda en az 1 ay, İSS takılanlarda en az 6 ay İATT standart uygulamadır. Kanama ve tromboz riski dikkate alınarak İATT süresi daha kısa veya daha uzun olabilir.<sup>[9]</sup>

**Akut koroner sendrom:** Bu hastalar yüksek iskemik komplikasyon riskine sahip olup, başlangıçtan itibaren 12 aya kadar yoğun İATT almaları gerekir. Aspirin'in, 75–150 mg günlük doz ile tek başına mortalitede %23, non-fatal re-enfarktüste %50 azalma sağladığı, ISIS-2 ve ISIS-3 çalışmalarında gösterildikten sonra, AKS'lu hastalarda aspirine klopidogrel eklenmesinin birleşik son noktalarda (kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI ve strok) önemli azalma sağladığı CURE çalışmasıyla ortaya konmuştur.<sup>[9,13]</sup> İnvazif tedavi yapılan grupta relatif risk azalmasının %31 olduğu görülmüştür. Klopidogrelin etkisinin geç başlaması ve bireysel farklılıklar olması nedeniyle kontrendikasyon olmayan AKS'li hastalarda öncelikle ticagrelor veya prasugrel tercih edilmeli, klo-

pidogrel bu ilaçların bulunamadığı ya da alınmadığı durumlarda kullanılmalıdır.<sup>[1,6,13]</sup>

Primer PKG yapılan ST yükselmeli MI hastalarında klopidogrel yerine tikagrelor veya prasugrel tercih edilmelidir.<sup>[5,13]</sup>

Fibrinolitik tedavi uygulanan ST elevasyonlu MI hastalarında aspirinle birlikte klopidogrel verilir. Bu hastalarda prasugrel veya tikagrelor kullanımı güvenli değildir. Yaşlı hastalarda klopidogrel yükleme dozu uygulanmaz.<sup>[13]</sup>

Prasugrel, TRITON TIMI 38 çalışmasında seçilmiş hastalarda klopidogrel'den üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak kanama riski daha yüksek olduğundan TIA veya strok öyküsü olanlarda kullanılmamalı; <60 kg, ≥75 yaş hastalarda önerilmez, ancak gerekli ise 60 mg yükleme dozunu takiben yarı doz (5 mg/gün) verilmelidir.<sup>[4,16]</sup> ACCOAST Çalışmasında non-ST AKS de prasugrel ön tedavisinin yapılması primer iskemik son noktaları azaltmamış, buna karşılık majör kanama riskinde %90 artış olmuştur. Bu nedenle, ST yükselmez AKS'li hastalarda beklenen anjiyografi süresi 6-12 saatten daha kısa ise koroner anjiyografi öncesi kardiyak anatomiye görmeden prasugrel başlanmamalı, 24 saatten daha uzun ise erken antiplatelet tedavi (prasugrel dışı) başlanmalıdır.<sup>[10]</sup>

Tikagrelor, AKS'li hastalarda, majör kanama riskini artırmadan iskemik son noktalar ve mortalitede, klopidogrel'e göre anlamlı düşme sağlamıştır. Yaşlı hasta alt grubunda da kanama riskini artırmadan klinik yarar da artış gözlenmiştir.<sup>[5,9]</sup> PLATO Çalışması verilerine göre tikagrelor ile kesin stent trombozu riski belirgin olarak daha düşüktür. Tikagrelor hem PKG yapılan AKS hastalarında hem de noninvaziv takip edilen AKS hastalarında klopidogrel'den daha iyidir. Gruplar arasında tanımlanmış majör kanama oranlarında anlamlı fark olmasa da TIMI majör kanama ve seyrekte olsa, fatal kafa içi kanama tikagrelor grubunda daha yüksektir. Ancak, geçici iskemik atak veya strok geçirenlerde dahil, potansiyel olarak kanama riski daha yüksek bir subgroup ve non-ST AKS'li hastalarda tikagrelor kullanımına bir kısıtlama tanımlanmamıştır.<sup>[5,10]</sup>

ST elevasyonlu MI' de P2Y12 inhibitörleri mümkün olduğunca erken başlanmalıdır.

AKS'da prasugrel ve tikagrelor'un etkinlikler benzer, her ikisinde klopidogrel'den daha üstündür. Stent trombozu riski prasugrel ile daha düşüktür. Major kanama açısından tikagrelor daha düşük riske sahiptir. Yeni yayınlanan ve 88.402 hastayı içeren 37 çalışmanın meta analizinde primer PKG yapılan ST yükselmeli MI hastalarında prasugrel tikagrelor'den üstün çıkmıştır.<sup>[14]</sup> Buna karşılık, hastaların %90'dan fazlasının ST yükselmeli MI' den oluştuğu PRAGUE-18 çalışmasında prasugrel ile tikagrelor doğrudan karşılaştırılmış, primer son

noktalarda (ölüm, reinfarktüs, hedef damar revaskülarizasyonu, strok ve 30 günde ciddi kanama) anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>[13]</sup>

İkili antitrombotik tedavi süresi DAPT Skoru'na göre belirlenmelidir. ACC/AHA kılavuzu, DAPT skoru 2 ve üzeri olanlara kar/zarar göz önüne alarak uzamış İATT kullanımını öneriyor. Yaşlı ≥75 olan hastalarda uzun süreli İATT kanama riskini artırdığı için dezavantajdır ve bu yaş grubunda yaş DAPT Skorunda -2 puan olarak alınmıştır.<sup>[8,15]</sup> DAPT Score için ([http://www.daptstudy.org/for-clinicians/score\\_calculator.htm](http://www.daptstudy.org/for-clinicians/score_calculator.htm)).<sup>[8]</sup>

Aşık kanama gibi bir kontrendikasyon olmadıkça AKS'li hastalarda ASA'ya bir P2Y12 reseptör antagonisti eklenmeli ve 12 ay sürdürülmelidir. Yaşlı hastalarda prasugrel'in rutin dozda kullanımı kontrendikedir, ancak 5 mg/gün doz düşünülebilir. Tikagrelor, yaşlılarda rutin yükleme ve idame dozlarıyla bir kısıtlama olmaksızın kullanılabilir. Klopidogrel, bu iki ajanın bulunmadığı ya da kontrendike olduğu durumda 600 mg yükleme doz ve 75 mg idame dozu ile kullanılabilir.<sup>[9]</sup>

Yaşlı hastalarda, elektif PKG sonrası aspirinle birlikte 1 yıl süreyle klopidogrel, kanama riski yüksek AKS'li hastalarda da prasugrel veya tikagrelor'dan ziyade klopidogrel kullanılmalıdır. Fibrinolitik yapılmış yaşlı hastalarda klopidogrel yüklemesi yapılmamalıdır. Atriyal fibrilasyon, sol ventriküler mural trombus, protez kalp kapağı veya derin ven trombozu (DVT) nedeniyle oral antikoagülan kullanan hastalarda İATT'de sadece klopidogrel kullanılabilir.<sup>[13]</sup>

## Kaynaklar

1. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, ten Berg J, Cattaneo M, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015;36:3238-49.
2. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1683-92.
3. Capranzano P, Angiolillo DJ. Basics of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy for Cardiovascular Disease. In: Dangas GD, DiMario C, Kipshidze NN, editors. *Interventional Cardiology Principles and Practice*. Wiley Blackwell; 2017. p. 379-88.
4. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011;27 Suppl A:S1-59.
5. Harari R, Baber U. Optimal Antiplatelet Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Interv Cardiol Clin* 2016;5:481-95.
6. Fanaroff AC, Rao SV. Antiplatelet Therapy in Percutaneous Coronary Intervention. *Interv Cardiol Clin* 2016;5:221-37.
7. Verheugt FWA. Antithrombotic therapy to reduce ischemic events in acute coronary syndromes patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Interv Cardiol Clin* 2017;6:131-40.
8. Cutlip D, Nicolau JC. Long-term antiplatelet therapy after coronary artery stenting in stable patients. Available at: <https://www.uptodate.com/contents>. Accessed May 11, 2016.
9. May A. Antiplatelet Therapy in Elderly Patients. In: Rittger H, editor. *Interventional Cardiology in the Elderly*. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 135-44.
10. Capodanno D, Angiolillo DJ. Pretreatment with Antiplatelet Agents in the Setting of Percutaneous Coronary Intervention: When and Which Drugs? *Interv Cardiol Clin* 2017;6:13-24.
11. Simons M, Cutlip D, Lincoff AM. Antiplatelet agents in acute non-ST elevati-

- on acute coronary syndromes. Available at: <https://www.uptodate.com/contents>. Accessed Apr 21, 2017.
12. Holmes Jr DR, Sarafoff N. Periprocedural management of antithrombotic therapy in patients receiving long-term oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. Available at: <https://www.uptodate.com/contents>. Accessed Jul 12, 2016.
  13. Lincoff AM, Cutlip D. Antiplatelet agents in acute ST elevation myocardial infarction. Available at: <https://www.uptodate.com/contents>. Accessed Mar 17, 2017.
  14. Rafique AM, Nayyar P, Wang TY, Mehran R, Baber U, Berger PB, et al. Optimal P2Y12 Inhibitor in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1036–46.
  15. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 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;134:e123–55.
- 
- Anahtar sözcükler:** Antitrombositer tedavi; yaşlılar.
- Keywords:** Antiplatelet therapy; elderly.