

Akut koroner sendromda klopidogrel kullanımı

The use of clopidogrel in acute coronary syndrome

Dr. Hatice Selçuk, Dr. Mehmet Timur Selçuk, Dr. Erdoğan İlkay

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Akut koroner sendrom tedavisinde kaydedilen yeni gelişmelere rağmen, ciddi mortalite ve morbidite riski halen devam etmektedir. Akut koroner sendrom patofizyolojisinde trombosit adezyon ve agregasyonu önemli rol oynamaktadır. Aspirinin kardiyovasküler olay ve mortaliteyi azaltıcı yönde yararlı etkisi kanıtlanmıştır. Klopidogrel ise trombosit aktivasyon ve agregasyonunu azaltan değişik bir mekanizmaya sahiptir ve akut koroner sendrom tedavi rejiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Birçok klinik çalışmada, aspirin ve klopidogrel ile uygulanan antitrombosit tedavinin perkütan koroner girişim sonrasında majör kardiyovasküler olayları önlemede yalnızca aspirin kullanımına üstün olduğu gösterilmiştir. Kararsız angina ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsü tedavi kılavuzunda aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı önerilmektedir. ST yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisinde de klopidogrel etkisini araştırmaya yönelik çalışmalar başlamıştır ve yakın zamanlı iki randomize çalışmada klopidogrelin yararlı etkisi ortaya konmuştur. Birçok kardiyovasküler hastalıkta, klopidogrel kullanımının yararına ilişkin kanıtlar olsa da, klinik kullanımı ile ilgili tartışmalı konular vardır ve klopidogrel kullanımı için ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu derlemede klopidogrelin akut koroner sendrom tedavisindeki yeri incelendi.

Anahtar sözcükler: Akut hastalık; koroner hastalık/ilaç tedavisi; tiklopidin.

Despite major improvements in the management of acute coronary syndromes, appreciable risks for mortality and morbidity remain. Platelet adhesion and aggregation play the key role in the pathophysiology of acute coronary syndromes. Antiplatelet therapy with aspirin has proved to be of great benefit to reduce cardiovascular events and mortality. Having a distinct mechanism to decrease platelet adhesion and aggregation, clopidogrel has also become a common component of therapeutic regimens for acute coronary syndrome. Consistent findings from numerous trials show that dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is superior to aspirin alone for the prevention of major cardiac events after percutaneous coronary intervention. The guidelines for the management of unstable angina pectoris and non-ST elevation myocardial infarction recommend to add clopidogrel to aspirin. These have led to further studies to determine the effect of clopidogrel in the therapy of ST elevation myocardial infarction and two recent randomized trials have shown the beneficial effect of clopidogrel in this setting. In spite of the accumulated evidence favoring clopidogrel in various cardiac diseases, conflicting issues exist regarding its clinical use, requiring further studies for the appropriate use of clopidogrel. In this review, the role of clopidogrel was examined in the management of acute coronary syndrome.

Key words: Acute disease; coronary disease/drug therapy; ticlopidine.

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, koroner kan akımının ani olarak azalmasıyla ortaya çıkan akut miyokardiyal iskemi semptomlarının oluşturduğu klinik durumları adlandırmak için kullanılmaktadır.^[1] Kararsız angina, ST yükselmesiz ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü (Mİ) AKS tanımlaması içinde yer alan üç ayrı klinik durumdur.^[2]

Son yıllarda AKS patogenezi hakkındaki bilgilerin artması, tedavide yeni stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bir tienopiridin türevi olan klopidogrelin semptomatik aterosklerotik hastalıkta, perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda, kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ'li hastalarda ölüm ve iskemik komplikasyonları önlediği gösterilmiştir.^[3-5] Günde

Geliş tarihi: 11.06.2006 Kabul tarihi: 18.07.2006

Yazışma adresi: Dr. Hatice Selçuk, Ayvalı Mah., 5. Cad., 92. Sok., No: 2/8, 06020 Etilik, Ankara.
Tel: 0312 - 306 11 34 Faks: 0312 - 331 65 70 e-posta: haticsel@hotmail.com

75 mg tek doz klopidogrel kullanımının aspirine göre olumsuz kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma sağladığını gösteren CAPRIE çalışmasından (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) sonra FDA (Food and Drug Administration) tarafından günlük tek doz 75 mg klopidogrel kullanımı onaylanmıştır.^[3] Takip eden CURE çalışması (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) sonrasında ise AKS'de 300 mg yükleme dozunun kullanımı onaylanmıştır.^[5]

Klopidogrelin ST yükselmesiz Mİ'de kullanımı yaygın olarak kabul gören bir tedavi şekli olsa da, ST yükselmeli Mİ'de kullanımına ilişkin çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Son zamanlarda, ST yükselmeli Mİ'de klopidogrelin yararlı etkilerini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.^[6,7] Bu derlemede, klopidogrelin AKS tedavisinde kullanımı eski ve yeni çalışmalar ışığında incelendi.

Akut koroner sendrom patogenezi

Akut koroner sendromun patogenezinin temel olarak, aterosklerotik plağın yırtılmasının ardından trombüs oluşumuna bağlı olarak koroner arterin kısmi veya tam tıkanıklığı sorumludur. Kompleks ve çokfaktörlü bir olay olan tıkanıklığın oluşumunda trombositler önemli role sahiptir.^[8] Öncelikle vasküler plağın yırtılması lipid içeriği zengin trombojenik çekirdeği açığa çıkarmakta ve hasarlanmış damar bölgesine doğru olan trombosit adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Daha sonra, mekanik ve kimyasal yollarla trombosit aktivasyonu başlamaktadır.^[9] Tromboksan veya adenosin difosfat (ADP) ile oluşan trombosit aktivasyon ve agregasyonu koroner trombozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.

Akut Mİ'den hemen sonra başlanan ve devam edilen aspirinin mortaliteyi, ölümle sonuçlanmayan reinfarktüs ve inmeyi azalttığı bilinmektedir.^[10] Aspirin, siklooksijenaz-1 enzimini geri dönüşümsüz asetilasyon ile inaktive ederek tromboksan A2 sentezini bloke etmekte ve trombosit inhibisyonuna neden olmaktadır. Fakat, aspirin, ADP, trombin ve serotonin gibi AKS patogenezinde görevli diğer mediyatörlere bağlı trombosit agregasyonu üzerine etki etmemektedir. Ayrıca, koroner arter hastalığı olan kişilerin %30'una yakınının aspirine görece dirençli veya yanıtız olduğu bilinmektedir. Klopidogrel ise aspirinden daha güçlü bir trombosit inhibitörüdür ve aspirin ile birlikte kullanıldığında sinerjik antitrombosit etki göstermektedir.^[11]

Klopidogrelin etki mekanizması

Bir tienopiridin türevi olan klopidogrel ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden

inaktif bir ön ilaçtır. Karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşmekte ve antitrombosit etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y₁₂'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir.^[12] Adenosin difosfat, aktive trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması için fibrinojeni indüklediği için^[13] ADP'nin klopidogrel ile blokajı trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır.^[14]

ST yükselmesiz akut miyokard infarktüsünde klopidogrel kullanımı

Günümüzde ST yükselmesiz AKS tedavisi, aspirin, klopidogrel ve heparini içeren erken antitrombosit ve antitrombin tedaviye dayanmaktadır. Özellikle iskemisi devam eden ve kardiyak enzim yüksekliği olan yüksek riskli hastalarda glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri kullanılmaktadır. Bu grup hastalarda erken rutin girişimsel tedavi stratejisinin klinik sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmıştır.^[15]

CURE ve PCI-CURE çalışmaları, ST yükselmesiz AKS'de klopidogrel kullanımı konusunda yapılan ilk klinik çalışmalardır.^[5,16] CURE çalışmasında, kararsız angina veya ST yükselmesiz Mİ'nin ilk 24 saati içinde hastaneye başvuran 12 562 hasta 300 mg klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiştir. Klopidogrel grubu günde 75 mg klopidogrel ve aspirine, plasebo grubu ise aspirine 3-12 ay (ortalama 9 ay) boyunca devam etmiştir. Kombinasyon tedavisi alan grupta, kardiyovasküler nedenlerden ölüm, ölümle sonuçlanmayan Mİ ve inmeden oluşan primer sonlanım noktalarında %20'lik görece ($p < 0.001$), %2.1'lik mutlak risk azalması saptanmıştır. CURE çalışmasında majör kanama klopidogrel grubunda daha fazla izlenmiş ($p = 0.01$), fakat yaşamı tehdit edici kanama oranında artış olmamıştır. Klopidogrelin olumlu etkisi, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek, orta veya düşük risk grubuna dahil hastalar yanı sıra aspirin, lipid düşürücü tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi olumlu etkileri kanıtlanmış ilaçları kullanan hastalarda da izlenmiştir.^[5] CURE çalışması, rutin olarak erken girişimsel prosedür uygulanmayan hastanelerde yapılmış bir çalışmadır ve hastaların sadece %23'üne revaskülarizasyon uygulanmıştır. Bu çalışma, kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanmayan hastalarda aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımını kuvvetli olarak desteklemektedir.^[17]

CURE çalışmasının bir alt grubu olan ve PKG uygulanan 2658 hastayı kapsayan PCI-CURE çalışması, PKG öncesi yükleme dozunun takip eden uzun süreli klopidogrel tedavi stratejisinin, yükleme dozu ol-

madan yapılan klopidogrel tedavisi ve PKG sonrası sadece dört haftalık klopidogrel uygulaması şekline göre daha yararlı olduğu hipotezine dayanarak planlanmıştır. Hastalar, PKG'den önce ortalama altı gün boyunca 300 mg klopidogrel yükleme dozu ile birlikte aspirin veya sadece aspirine randomize edilmişler ve bütün hastalar PKG'den sonra açık etiketli olarak 2-4 hafta boyunca klopidogrel veya tiklopidin kullanmışlardır. Hastalar, bu sürenin sonunda çalışmayı takip eden sekiz aylık süre için tekrar klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiştir. Perkütan koroner girişim sonrası 30 gün içindeki kardiyovasküler ölüm, Mİ ve acil hedef damar revaskülarizasyonu birleşik sonlanım noktasında klopidogrel ile %30'luk görece risk (p=0.003), %1.9'luk mutlak risk azalması ve çalışmanın sonunda kardiyovasküler ölüm ve ölümle sonuçlanmayan Mİ'de %31'lik görece risk azalması saptanmıştır (p=0.002). Klopidogrel, PKG öncesinde, 30 günlük takip süresince ve sekizinci ayın sonunda plaseboya göre daha yararlı bulunmuştur.^[16] PCI-CURE sonuçları, ST yükselmez AKS ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanan hastalarda PKG öncesi başlanan ve işlem sonrası devam edilen uzun süreli klopidogrel tedavisinin, erken ve geç dönemdeki majör kardiyovasküler olayları azalttığını göstermektedir.^[17]

Perkütan koroner girişim öncesi klopidogrel uygulaması ile sağlanan antitrombotik tedavinin klinik yararını belirlemek amacıyla ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) grubu tarafından seri çalışmalar yapılmıştır. Daha önce yayımlanan ISAR REACT ve ISAR SWEET çalışmalarında, elektif PKG'den en az iki saat önce verilen 600 mg klopidogrel yükleme dozuna eklenen absiksimabın ek bir yarar sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır.^[18,19] ISAR REACT 2 çalışmasına ise, daha önceki ISAR çalışmalarına dahil edilmeyen, troponin T seviyesi yüksek olan AKS hastaları alınmıştır. Hastalar PKG'den en az iki saat önce 600 mg klopidogrelle birlikte aspirin almışlar ve kateter laboratuvarında absiksimaba randomize edilmişlerdir. Daha önceki ISAR çalışmalarından farklı olarak, absiksimab verilen grupta 30 günlük ölüm, Mİ, acil hedef damar revaskülarizasyonundan oluşan primer sonlanım noktasında %25'lik görece risk azalması saptanmıştır (p<0.05). Altgrup analizlerinde, yarar gören grubun sadece troponin seviyesi yüksek olan hastalar olduğu izlenmiştir. Troponin seviyesi normal olan ve diyabetik hastalar ise absiksimab tedavisinden yarar görmemişlerdir.^[20] ISAR REACT 2 sonuçları, yüksek riskli hastalara PKG öncesi verilen 600 mg klopidogrel yükleme dozunun klinik sonuçları iyileştirmek için

yeterli olmadığını, tedaviye eklenen absiksimabın bu grup hastalarda ek yarar sağladığını göstermiştir.

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, ST yükselmez Mİ'de klopidogrel kullanımının yararlı etkileri gösterilmiştir. ACC/AHA ST yükselmez Mİ tedavisi kılavuzu, ST yükselmez Mİ ile başvuran, konservatif tedavi veya PKG uygulanacak hastalara başvuru anında aspirin ile birlikte klopidogrel başlanmasını, bir aydan dokuz aya kadar kullanılmasını önermektedir.^[3]

ST yükselmeli akut miyokard infarktüsünde klopidogrel kullanımı

Akut Mİ tedavisinde sağlanan gelişmelere rağmen, erken mortalite ve morbidite halen yüksek seyretnmektedir. ST yükselmeli Mİ tedavisindeki temel amaç infarkt ile ilişkili arterin reperfüzyonudur. Fibrinolitik ve PKG etkin tedavi yöntemleri olarak uygulanmakla birlikte, PKG daha çok tercih edilen bir seçenektir. ST yükselmeli Mİ'de bir trombosit aktivatörü olan tromboksan A2'yi inhibe etmek amacıyla, fibrinolitik veya PKG ile birlikte aspirin mutlaka verilmelidir.^[10] Adenozin difosfat antagonizmi ile trombosit inhibisyonu sağlayan klopidogrelin fibrinolitiklerle kullanımının yararı konusunda çok az bilgi bulunmaktadır. ACC/AHA kılavuzunda fibrinolitik uygulanan ST yükselmeli Mİ'de klopidogrel kullanımının önerildiği tek durum aspirin alerjisi varlığıdır (sınıf 2A, kanıt düzeyi B). Perkütan koroner girişim ve stent uygulanan hastalarda ise tıkaçıcı stent trombozu da dahil olumsuz kardiyovasküler olayların azaltılmasında aspirin ve klopidogrel kullanımı standart bir tedavi halini almıştır. ST yükselmeli Mİ nedeniyle PKG uygulanan ve düz metal stent takılan hastalarda en az bir ay, sirolimus kaplı stent takılanlarda üç ay, paklitaksel kaplı stent takılanlarda ise altı ay boyunca klopidogrel kullanılması önerilmektedir.^[21] Ancak, bu öneriler genel olarak elektif PKG veya ST yükselmez AKS nedeniyle PKG uygulanan hastalara ait bilgilere dayanmaktadır.^[4,16]

CLARITY-TIMI 28 çalışmasında (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) ST yükselmeli Mİ ile başvuran ve fibrinolitik tedavi uygulanan 3491 hastada aspirin, heparin ve trombolitik tedaviye eklenen klopidogrelin birleşik sonlanım noktaları olan infarktla ilişkili arterin tıkanıklığı, bütün nedenlere bağlı ölüm ve tekrarlayan Mİ'ye olan etkisi araştırılmıştır.^[6] ST yükselmeli Mİ'nin ilk 12 saati içinde olan hastalar 300 mg yükleme dozu ardından günde 75 mg klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiş ve tedavi başlangıcından sonraki 48-192. saatler içerisinde bü-

tün hastalara koroner anjiyografi uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası plasebo grubunda %21.7, klopidogrel grubunda %15 bulunmuş ($p<0.001$) ve %6.7'lik mutlak risk azalması sağlanmıştır. Klopidogrel bütün anjiyografik sonuçları iyileştirmiştir. Klopidogrel ile daha iyi epikardiyal akım ve miyokard perfüzyonu sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, klopidogrel ile daha az oranda ciddi darlık ve infarktla ilişkili arterde daha geniş minimal lumen çapına ulaşılmış ve intrakoroner trombüse daha az rastlanmıştır. Klopidogrel tedavisi ile majör kanama ve intrakraniyal kanama oranlarında artış olmamıştır.^[6]

CLARITY-TIMI 28 çalışmasına katılan ve PKG uygulanan hastalara ait bir altgrup analizi olan PCI-CLARITY çalışmasında, stent uygulanan hastalara tanısal anjiyogramdan sonra en az 300 mg klopidogrel yükleme dozu verilmiş ve açık etiketli olarak günde 75 mg dozda devam edilmiştir. Perkütan koroner girişim öncesinde klopidogrel alanlarda, PKG sonrası 30 gün içindeki kardiovasküler ölüm, tekrarlayan Mİ ve inme için odds oranı %46 azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, ST yükselmeli Mİ'de klopidogrel'in erken kullanımını ve PKG uygulananlarda işlem öncesi klopidogrel kullanımını desteklemektedir.^[22]

CLARITY-TIMI 28 çalışması bazı açılardan değerlendirildiğinde, çalışmaya görece olarak düşük risk grubuna giren hastaların alındığı izlenmektedir. Her iki gruba ait 30 günlük mortalite oranı %5'ten az olup, bu oran ST yükselmeli Mİ geçiren hastalarla yapılmış çalışmalarda bildirilmiş en düşük mortalite oranıdır. ST yükselmeli Mİ geçiren seçilmemiş hastaların kanama riskinde artış olmadan klopidogrel'den ne ölçüde yararlanacakları bilinmemektedir. Ayrıca, kanama riski yükselmiş olan yaşlı ve zayıf hastalar ve daha önceden koroner arter baypas ameliyatı uygulanmış hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu nedenle, "Bu grup hastalar fibrinolitik tedavi ve aspirin ile birlikte klopidogrel almalı mı?" sorusu yanıtız kalmıştır.^[23]

CLARITY çalışmasında, klopidogrel ile sonlanım noktalarının daha az oranda gerçekleşmesi, daha fazla TIMI (Trombolysis In Myocardial Infaction) akım derecesinin elde edilmiş olması ile açıklanmaktadır. Fakat, daha iyi TIMI akım derecesi elde edilmiş olsa da, gruplar arasında ölüm ve tekrarlayan Mİ açısından fark bulunmamıştır. Bu durum, yüksek TIMI akım derecesi varlığının klinik ve mortalite açısından daha iyi sonuçların sağlanması için yeterli olmadığı düşüncesini doğrulamaktadır. Trombolizle birlikte rutin klopidogrel kullanımının desteklenmesi için anji-

yografik sonuçlardan ziyade daha iyi klinik sonuçların elde edilmesi gerektiği düşünülmektedir.^[24]

COMMIT çalışmasında (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) ST yükselmeli Mİ'de klopidogrel kullanımını araştırılmıştır. Akut Mİ'nin ilk 24 saati içinde başvuran 45 852 hasta günde 162 mg aspirine ek olarak yükleme dozu olmaksızın 75 mg klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiş, bu tedaviye taburcu olana kadar veya hastanede yatış süresince dört hafta kadar devam edilmiştir. Primer birleşik sonlanım noktası olan ölüm, tekrarlayan infarktüs ve inmede klopidogrel ile %9 oranında görece risk azalması sağlanmıştır ($p<0.02$). Bu tedavi rejiminin yaşamı tehdit eden kanamaları artırmadığı ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu geniş, randomize çalışmada aspirine eklenen klopidogrel'in akut Mİ geçiren hastalarda fibrinolitik ve antikoagulan gibi diğer standart tedavilerden bağımsız olarak mortalite ve majör morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.^[7]

COMMIT çalışmasının sonuçları CLARITY-TIMI 28 çalışmasının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Klopidogrel'in akut Mİ'de, fibrinolizisi iyileştirmekten çokdamarın tekrar tıkanmasını önleyerek veya trombosit aktivasyonunun mikrovasküler etkilerini sınırlayarak olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir. COMMIT araştırmacıları, akut Mİ şüphesiyle hastaneye başvuran bütün hastalarda, yaş, cinsiyet ve diğer tedaviler göz önünde bulundurulmaksızın, kontrendikasyonu yoksa, tercihen yükleme dozuyla klopidogrelle başlanmasını önermektedirler. COMMIT ve CLARITY çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, hastaneye başvuran bir milyon Mİ'li hastaya başlanan klopidogrel tedavisiyle, 5000 ölüm ve 5000 ölümlü sonuçlanmayan infarktüs ve inmenin önlenilebileceği düşünülmektedir.^[6,7]

Akut koroner sendromda klopidogrel, ne zaman, ne miktarda ve ne kadar süreyle kullanılmalı?

Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda girişimle ilgili trombotik komplikasyonların önlenmesinde klopidogrel'in erken verilmesinin klinik yararı plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış olsa da,^[4,6] tedavinin PKG'den ne kadar önce başlaması gerektiği tam olarak netleşmemiştir. Tedavinin başlangıcı ile trombosit agregasyonunun en yüksek derecede inhibisyonu arasındaki süre, en fazla klinik etkinlik elde edilmesi için gerekli olan süreyi yansıtmaktadır.^[25,26] Yükleme dozu verilmeksizin uygulanan, günde 75 mg klopidogrel tedavisiyle antitrombosit etkinin kararlı bir seviyeye ulaşması yaklaşık üç-beş günde gerçekleşmektedir.^[27,28] Perkütan koroner girişim sırasında, trombosit aktivasyonu hemen oluştuğu için^[29]

sadece PKG sırasında verilen klopidogrel trombosit aktivasyonunu tam olarak baskılayamamaktadır.

CREDO çalışması (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), çoğunluğu AKS'li ve PKG planlanan hastalara işlem öncesi uygulanan klopidogrel tedavisinin önemi hakkında değerli bilgiler sağlamıştır.^[4] Klopidogrel 300 mg veya plaseboya randomize edilen hastalarda 28 gün içerisinde birleşik sonlanım noktası olarak kabul edilen ölüm, Mİ, acil hedef damar revaskülarizasyonunda farklılık izlenmemiştir (p=0.23). Takip eden analizlerde, sonuçlar klopidogrelin PKG'den 3-6 saat, 6-12 saat ve 24 saat önce verilmesine göre değerlendirildiğinde, sadece PKG'den en az altı saat önce klopidogrel verilen hastalarda 28 gün sonunda plaseboya göre %37'lik görece risk azalması saptanmış, fakat bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.051). Birinci yılın sonunda, PKG sonrasında sadece dört hafta boyunca klopidogrel kullanan ve klopidogrelle bir yıl boyunca devam eden hastalar karşılaştırıldığında, klopidogrelle devam eden grupta primer sonlanım noktaları açısından %44.4'lük görece (p=0.02) ve %3'lük mutlak risk azalması saptanmıştır.

CURE çalışmasında, ST yükselmesiz AKS'li hastalarda klopidogrelin klinik yararı en fazla erken (ilk 48 saat içinde) PKG uygulanan hastalarda izlenmiştir. Ayrıca, PKG uygulanan hastalarda klopidogrelin yararlı etkisi girişimin zamanlamasından bağımsız olarak takip süresi boyunca devam etmiştir. Sadece aspirine randomize edilen grupta ise PKG zamanlamasına göre istenmeyen olay oranında değişiklik olmamıştır. Bu sonuç, erken girişimsel strateji ile elde edilen klinik yararın beraberindeki klopidogrel kullanımını ile sağlandığını düşündürmektedir.^[30] CURE araştırmacıları, bu sonucun önceki çalışmalarda aynı hasta grubunda erken girişimsel yaklaşımla elde edilen olumsuz sonuçları açıklayabileceğini düşünmektedirler.^[31]

CLARITY-TIMI 28 çalışmasında, klopidogrel grubuna yükleme dozu fibrinolitik tedaviye başladıktan sonraki ilk 45 dakika içinde (en uygun olarak 10 dakika içinde) verilmiştir. Perkütan koroner girişim öncesinde klopidogrel verilen hastalarla, klopidogrelin PKG sırasında verildiği hastalar karşılaştırıldığında, önceden klopidogrel alanlarda birleşik sonlanım noktaları daha düşük oranda gerçekleşmiştir.^[6] Bu sonuç, fibrinolitik tedavi ardından girişimsel tedavi planlanan hastalarda da, PKG öncesi erken başlanan klopidogrel tedavisinin yararını vurgulamaktadır.

Elektif PKG ve AKS tedavisi konusunda yapılmış çalışmalara göre, klopidogrel beklenen en yüksek

klinik yarar PKG öncesi erken klopidogrel tedavisi ile sağlanmaktadır.^[4,7]

Elektif PKG'den en az altı saat önce 300 mg yükleme dozunda verilen klopidogrel, konvansiyonel antitrombosit tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. CREDO ve PCI-CURE çalışmalarında 300 mg klopidogrel yükleme dozunun etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.^[4,16] ARMYDA 2 çalışmasında (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty), koroner stent uygulanan hastalarda 600 mg yükleme dozunun ADP ile indüklenen trombosit aktivasyonunu, önemli bir yan etki veya kanama olmadan 300 mg doza göre daha erken ve daha güçlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.^[32] ISAR-CHOICE çalışmasında (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect), 300, 600 ve 900 mg'den oluşan üç farklı klopidogrel dozunun antitrombosit ve farmakokinetik etkileri karşılaştırılmış; 600 mg klopidogrel ile 300 mg'ye göre daha yüksek plazma konsantrasyonu ve daha fazla trombosit inhibisyonu sağlanırken, dozun 600 mg'den 900 mg'ye çıkarılmasının bir fark yaratmadığı izlenmiştir.^[33] ESC 2005 PKG kılavuzunda, kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ ile başvuran ve erken PKG uygulanan hastalarda 600 mg yükleme dozu önerilmiştir.^[34] ACC/AHA 2005 PKG kılavuzunda ise PKG'den en az altı saat önce verilen 300 mg'lik yükleme dozunun etkinliği en fazla kanıtlanmış uygulama şekli olduğu belirtilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi B).^[35] Bu konuda geniş kapsamlı ve randomize çalışma verileri bulunmasa da, AKS gibi zaman faktörünün önemli olduğu bir durumda 600 mg yükleme dozunun tercih edilmesi mantıklı bir seçenektir.^[36]

Klopidogrel kullanımında netlik bulunmayan diğer bir nokta da, klopidogrel tedavisinin ne kadar sürmesi gerektiğidir. CURE çalışması protokolüne dayanarak, AKS sonrası dokuz ay boyunca klopidogrel kullanılması önerilmiştir.^[5] Perkütan koroner girişimden sonraki bir aydan sonra kardiyovasküler ölüm ve ölümlerle sonuçlanmayan Mİ'de plaseboya karşı klopidogrelin avantajının gösterilememiş olması, PKG'den sonraki bir aydan sonra klopidogrel tedavisinin etkinliğinin azaldığı sonucunu doğurmuştur.

Akut vasküler hasar durumunda aspirin ile birlikte kullanılan klopidogrel ile elde edilen klinik yarar görece olarak kısa süreli kullanımla sağlanmaktadır.^[37] Klopidogrel uzun süreli kullanımının kardiyovasküler sonuçlara etkisi tam olarak bilinmemek-

tedir. Yakın zamanda açıklanan CHARISMA çalışması (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) klopidogrelin uzun süreli birincil ve ikincil korumadaki etkisi üzerine yeni bilgiler sunmaktadır. Bu çalışma, yüksek riskli geniş bir hasta grubunda klopidogrel ve aspirin kombinasyonunun, sadece aspirine göre, kardiyovasküler hastalıklara karşı daha fazla koruma sağlayacağı hipotezine dayanarak planlanmıştır.^[38] Bilinen koroner, serebral veya periferik arter hastalığı bulunan veya çoklu risk faktörü taşıyan hastalar, günde 75 mg klopidogrel ile birlikte 75-162 mg aspirin veya plasebo ile birlikte aspirin gruplarına randomize edilmiş ve 28 ay boyunca takip edilmiştir. Miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm primer sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Primer sonlanım noktaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Altgrup analizinde, semptomatik aterosklerozu olan grupta klopidogrel ile sonlanım noktaları daha az oranda görülmüştür. Ancak, bu grupta orta ve ağır şiddeteki kanama oranlarında artış olmuştur. CHARISMA araştırmacıları, bilinen vasküler hastalığı bulunmayan kişilerde birincil koruma amacıyla klopidogrel kullanımını önermemektedirler.^[38] Yakın zamanda güncellenen ikincil koruma kılavuzunda ise AKS ile başvuran veya PKG ile birlikte stent uygulanan hastalarda 12 aya kadar klopidogrel kullanımı önerilmektedir.^[39]

BASKET-LATE çalışmasının (Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial) çarpıcı sonuçları, "Klopidogrel tedavisine ne kadar süre devam edilmesi gerekir?" sorusunu tekrar gündeme getirmiştir. Paklitaksel, sirolimus kaplı ve düz metal stent takılan hastalar altı ay boyunca klopidogrel kullanmış ve bu sürenin sonunda klopidogrel kesilmiştir. Altı ay boyunca kardiyovasküler olay yaşamamış olan hastalar, klopidogrel kesildikten sonra geç trombotik olaylar açısından bir yıl boyunca takip edilmiştir. Hasta grubunun yaklaşık %60'ı AKS hastalarından oluşmuştur. İlaç kaplı stent takılan hastalarla düz metal stent takılan hastalar karşılaştırılmış ve klopidogrel kesildikten sonraki bir yıl içinde kardiyak ölüm veya Mİ'den oluşan primer sonlanım noktaları ilaç kaplı stent grubunda %4.9, düz metal stent grubunda %1.3 oranında görülmüştür (p=0.01). Ölümle sonuçlanmayan Mİ ve kardiyak ölüm oranları ilaç kaplı stent grubunda daha fazla izlenmiştir. Yeniden darlık oranları ise her iki stent grubunda benzer bulunmuştur. Geç stent trombozu (anjiyografik olarak gösterilen tromboz ve trombotik klinik olaylar) ilaç kaplı stent grubunda %2.6, düz metal stent grubunda ise %1.3 oranında görülmüş, fa-

kat aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.23). Geç trombotik olaylar, klopidogrel kesildikten ortalama 116 gün sonra görülmüş, fakat trombotik olay gelişimi bir yıl boyunca devam etmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha önceki klopidogrel çalışmaları sonuçları ile ciddi farklılık göstermesi çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun kararsız angina veya ST yükselmeli Mİ hastalarından oluşmuş olması ile açıklanmıştır. BASKET LATE araştırmacıları, geç stent trombozunun önlenmesi için yeni stratejilerin geliştirilmesi gerektiğini ve klopidogrel-aspirin kombinasyonundan oluşan ikili antitrombosit tedaviye daha uzun süre devam edilmesinin şu an için en iyi geçici çözüm olduğunu söylemektedirler.^[40] Bu çalışmanın sonuçları, elektif veya AKS nedeniyle ilaç kaplı stent takılan hastalarda geç trombozu önlemek amacıyla klopidogrel tedavisine daha uzun süre devam edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç

Aspirin ve klopidogrelden oluşan ikili antitrombosit tedavi, ST yükselmesiz Mİ ve PKG uygulanan hastalarda etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir tedavi stratejisidir. Klopidogrelin ST yükselmeli Mİ'de kullanımıyla ilgili son zamanlarda yayınlanan iki büyük çalışmanın sonuçları, bu hasta grubunda da ikili antitrombosit tedavinin klinik yararlarını ortaya koymuştur. Klopidogrel günlük klinik uygulamada sıklıkla kullanılan bir ilaç olmasına rağmen, uygun yükleme dozu, PKG uygulanacak hastalarda uygun zamanlama, kullanım süresi gibi konularda belirsizlikler devam etmektedir. Bu konularda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ayala TH, Schulman SP. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol Clin* 2006;24:19-35.
2. White HD. Unmet therapeutic needs in the management of acute ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:2B-10B.
3. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
4. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. JAMA* 2002;288:2411-20.
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes with-

- out ST-segment elevation. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
 7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005;366:1607-21.
 8. Kroll M, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo JA, Schaefer AI, editors. *Thrombosis and hemorrhage*. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1998. p. 261-91.
 9. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med* 1998;129:1050-60.
 10. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
 11. Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lale A, Savi P. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998;80:512-8.
 12. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-7.
 13. Schror K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993;4:252-61.
 14. Pollack CV Jr. Utility of platelet ADP receptor antagonism in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2003;24:45-54.
 15. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743-51.
 16. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet* 2001;358:527-33.
 17. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
 18. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.
 19. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. *Circulation* 2004;110:3627-35.
 20. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. *JAMA* 2006;295:1531-8.
 21. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.
 22. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. *JAMA* 2005;294:1224-32.
 23. Lange RA, Hillis LD. Concurrent antiplatelet and fibrinolytic therapy. *N Engl J Med* 2005;352:1248-50.
 24. Chua D, Lo C, Babor EM. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;352:2647-8.
 25. Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, Alford AB,

- Meister AF, Serebruany VL, et al. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003;145:239-47.
26. Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 2:15-9.
27. Helft G, Osende JI, Worthley SG, Zaman AG, Rodriguez OJ, Lev EI, et al. Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2316-21.
28. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110:1916-9.
29. Scharf RE, Tomer A, Marzec UM, Teirstein PS, Ruggeri ZM, Harker LA. Activation of platelets in blood perfusing angioplasty-damaged coronary arteries. Flow cytometric detection. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1475-87.
30. Lewis BS, Mehta SR, Fox KA, Halon DA, Zhao F, Peters RJ, et al. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J* 2005;150:1177-84.
31. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
32. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-106.
33. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-50.
34. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
35. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. 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 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006 21;113:e166-286.
36. Elsasser A, Nef H, Mollmann H, Hamm CW. Clopidogrel in acute coronary syndrome: when, how much, how long? *Z Kardiol* 2005;94:377-82.
37. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006;354:1744-6.
38. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. CHARISMA Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
39. Smith SC Jr, 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 endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130-9.
40. Pfisterer ME, Kaiser CA, Bader F, Brunner-La Rocca HP, Bonetti PO, Buser PT. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. In: Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session; March 11-14, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 422-11.