

# Akut koroner sendromlar: antitrombosit ve antikoagülan tedavi; "Aspirin, thienopyridine ve heparin"

Doç. Dr. Seçkin Pehlivanoglu

*Istanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü*

**A**kut koroner sendromların (AKS) oluşmasında majör patofizyolojik mekanizmanın trombosit agregasyonu ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu koroner arterlerin trombotik oklüzyonu olması nedeniyle, antitrombosit ve antikoagülan tedavi bu olgularda vasküler ölüm ve miyokard infarktüsünün (Mİ) önlenmesinde etkin bir rol oynarlar. Günümüzde AKS tanısı ile enterne edilen olguların yaklaşık %60'ı USAP veya NQMİ tanısı alacaktır (1). Bu olgularda medikal veya girişimsel tedavi yaklaşımı büyük ölçüde olguların gelişteki veya takipteki risk düzeyine göre planlanmalıdır. USAP ve NQMİ'de günümüzde kullanılan medikal tedavi seçenekleri genel olarak 3 grupta toplanabilir; (I) Antiiskemik tedavi (nitrat, beta-bloker, kalsiyum antagonistleri); (II) Antitrombosit (antiagregan) tedavi (aspirin, thienopyridinler, glycoprotein IIb / IIIa inhibitörleri) (III) Anti-koagülan tedavi (heparin, warfarin, direkt thrombin inhibitörleri). Antitrombosit ve antikoagülan ajanların klinik yararı genel olarak trombotik vasküler olaylarda (ölüm, Mİ, inme) sağladığı azalmaya karşılık yol açtığı majör hemorajik komplikasyonların birlikte değerlendirmesi ile oluşan "net klinik yarar" olarak değerlendirilir.

## 1. Antitrombosit tedavi :

AKS'larda uzun süreli antitrombosit tedavi uygulanan dokuz çalışmanın metaanalizinde, bu tedavinin AMİ olgularında ölüm, Mİ, inme, veya vasküler ölüm riskini %29 oranında azalttığını ortaya koymuştur ( $p<0.00001$ ) (2). Aspirin ve thienopyridin grubu ilaçlar günümüzde AKS'ların medikal ve girişimsel tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır.

**Aspirin** ; Aspirin (acetylsalicylic acid) antitrombotik etkisini arazidonik asidten PGG2 ve PGH2 oluşumunu sağlayan siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek gösterir. Bu ara ürünler bir yandan trombositlerde potent bir trombosit agonisti olan tromboxane-A2, diğer yandan da endotelde prostosiklin sentezini sağlarlar. Aspirin teröpatik dozlarda trombositlerde tromboxane-A2 oluşumunu geri dönüşümsüz olarak inhibe ederken, endotelal prostosiklin inhibisyonu ancak aspirinin yarılanma ömrü (20 dakika) kadar inhibe edilmektedir (3). Aspirin maliyet-yarar profili yönünden mükemmel bir ilaç olmasına karşın, trombosit aktivasyonuna yol açan diğer birçok yola (adenozine difosfat, kollajen ve trombin) etkisi olmaması nedeniyle zayıf bir antitrombosit ajan olarak kabul edilmektedir. Antitrombosit ajanların farklı hasta gruplarında kronik kullanıldığı çalışmaların metaanalizinde, aspirinin genel olarak ölümcül olmayan Mİ riskinde %34 azalmaya yol açarken, sekonder prevantasyon gruplarında ise ölümcül olmayan inmelerde %31, kardiyovasküler olaylarda %27, ve kardiyovasküler ölümlerde ise %18 azalma sağladığı bildirilmiştir (2). USAP olguları ile yapılan birçok çalışmada aspirinin kardiyak ölümleri, ölümcül veya ölümcül olmayan Mİ riskini %51-71 oranında azalttığı gösterilmiştir (4,5). AKS olgularında kronik aspirin kullanımı ile ilgili olarak iki husus dikkati çek-

mektedir. Birincisi; aspirinin ACE-I'leri ile birlikte kullanılması durumunda, aspirinin (dozdan bağımsız olarak) ACE-I'lerin uyardığı vazodilatör prostoglandin sentezini inhibe ederek özellikle kalp yetersizliği olgularında olumsuz etki gösterdiği (6), ve ikincisi; AKS olgularından daha önce aspirin kullananlarda prognozun daha kötü olduğuna dair bulgular vardır (7). Bugün için AKS ön tanısı olan tüm olgularda, aspirinin başlangıç dozunun tercihan çiğnetilerek 160-325 mg verilmesi (tercihan non-enterik formülasyon) ve takiben 75-325 mg/gün dozda tüm olgularda kontraindikasyon olmaması halinde hayat boyu kullanılması önerilmektedir.

## Thienopyridinler

Bu gruptaki ajanlar (ticlopidine ve clopidogrel) antitrombosit etkilerini büyük ölçüde trombosit yüzeyindeki adenilat siklaz bağlantılı adenosine-difosfat (ADP) reseptörlerine selektif ve geri dönüşümsüz olarak bağlanarak ADP'nin uyardığı trombosit aktivasyonunu inhibe ederek gösterirler (8).

**Ticlopidine**; Yapılan birçok sayıda klinik çalışma ticlopidine'nin inme ve Mİ'nin sekonder prevantasyonunda, ve stent ve greft oklüzyonunun önlenmesinde etkin olduğunu ortaya koymuştur. USAP olgularında yapılan bir çalışmada ticlopidine (2x250 mg) ve aspirin dışı standart tedavi karşılaştırılmış, ve 6 aylık takipte ticlopidine grubunda ölümcül veya ölümcül olmayan Mİ riskinde %46 azalma (%13.6 ve %7.3;  $p=0.009$ ) sağlanmıştır (9). Ticlopidine'nin klinik kullanımını sınırlayan en önemli sorunlar; antitrombosit etkisinin geç başlaması (en erken 24-48 saat), ve geniş yan etki profili (gastrointestinal problemler, nötropeni, TTP) dir.

**Clopidogrel**; Yeni jenerasyon bir thienopyridine derivesi olan clopidogrel, ticlopidine kıyasla yan etki profilinin daha iyi olması, antitrombosit etkisinin erken başlaması ve muhtemelen daha güçlü antitrombosit etkinliği nedeniyle klinik uygulamada büyük ölçüde ticlopidine'nin yerini almıştır (10). CAPRIE çalışmasında (11), yeni geçirilmiş TIA veya inme, geçirilmiş Mİ veya semptomatik periferik arter hastalığı olan 19,185 hasta, 1-3 yıllık takip döneminde (ortalama 1.9 yıl) günde tek doz 75 mg clopidogrel ile 325 mg aspirin tedavisine randomize edilmiş, ve clopidogrel grubunda vasküler ölüm, Mİ veya inme oranında aspirine kıyasla %8.7 azalma gözlenmiştir. CLASSICS çalışmasında (12) PCI esnasında başarılı elektif stent uygulanan olgularda çalışmanın primer sonucu olarak değerlendirilen majör kanama, nötropeni, trombositopeni veya non-kardiyak olaya bağlı ilacın kesilmesi ticlopidine grubunda %9.1 iken, iki farklı clopidogrel rejiminde %4.6 bulunmuştur ( $p=0.005$ ). CURE çalışmasında (13), ilk 24 saat içinde başvuran AKS olgularında clopidogrel 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün dozda minimum süre 3 ay olmak üzere 1 yıla kadar kullanılmıştır. Çalışmanın ilk bildirilen sonuçlarına göre primer sonlanma noktasında (kardiyovasküler ölüm, Mİ veya inme) clopidogrel ile %20 rölatif risk azalması sağlanırken ( $p=0.00005$ ), en belirgin

etkinliği Mİ riskinde %23 oranındaki azalma olarak bildirilmiştir. Çalışmada majör kanama komplikasyonlarında %34'lük artış gözlenmiş (%3.6 ve %2.7; p=0.003), ancak hayatı tehdit eden kanamalarda fark anlamlı bulunmamıştır (%2.1 ve %1.8).

## II. Antikoagülan tedavi

Trombin potent bir trombosit agonisti ve koagülasyon sisteminin önemli bir komponentidir. Bu nedenle trombin inhibisyonu trombosit agregasyonu ve fibrinden zengin trombus oluşumunun önlenmesinde önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Günümüzde AKS'lerin tedavisinde antikoagülan ajan olarak; unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), ve hirudin'in parenteral formları, ve oral form olarak da coumadin kullanılmaktadır.

Unfraksiyone Heparin (UFH) ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH)

Heparin antikoagülan etkisini koagülasyon kaskadında, faktör (F) IIa (trombin), F-IXa, F-Xa, ve F-XIIa'yı inaktive eden proteolitik enzim olan antitrombinin etkisini potansiyelize ederek gösterir. Heparinler bu etkilerinin yanında, endojen tissue factor pathway inhibitor (TFPI) salınımını artırarak da antitrombotik etki gösterirler. USAP olgularında yapılan çalışmaların sonuçları UFH ve aspirin tedavisinin, yalnız aspirine tedavisine kıyasla ölüm veya ölümcül olmayan Mİ riskini %33 oranında azalttığını göstermiştir (14). Bugünkü tedavi kılavuzları, yüksek veya orta riskli USAP olgularında UFH tedavisinin uygulanmasını önermektedir. UFH'nin depolimerasyonu ile elde edilen LMWH'lerin (dalteparin, nadroparin, enoxaparin) anti-Xa /anti-IIa oranı UFH'ye kıyasla daha yüksektir, ve bu özelliği antikoagülan etkinliğinin daha iyi olması ile ilişkilendirilmektedir. Enoxaparin vWF bağımlı trombosit adezyonu ve agregasyonunu önleyerek antitrombosit etki göstermektedir (15). LMWH'lerin UFH'ye kıyasla biyoyararlıklarının daha iyi olması nedeni ile SC uygulama ile daha etkin ve uzun süreli antikoagülasyon olanağı sağlama, aktivitesinin takibi için laboratuvar monitörizasyonuna ihtiyaç göstermemesi, trombositopeni ve majör kanama komplikasyonları riskinin daha düşük olması önemli üstünlükleridir. LMWH'lerin USAP veya NQMİ olgularındaki etkinliği yedi majör çalışma ile değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalarda ASA tedavisi standart olarak verilmiş, buna ek olarak akut ve/veya kronik dönemdeki LMWH kullanımının klinik sonuçlar (ölüm /Mİ /rekürren-refrakter angina; acil revaskülarizasyon) ve kanama komplikasyonları üzerine etkisi plasebo veya UFH ile kıyaslanmıştır.

**FRAXIS** çalışmasında (16); 6 veya 14 günlük nadroparin tedavisi, UFH ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada 14.günde klinik sonuçlar (ölüm /Mİ /refrakter-rekürren angina) yönünden nadroparin ile UFH tedavisi arasında farklılık bulunmamıştır. Buna karşın 14 gün UFH tedavisi sonrası nadroparin alanlarda kanama komplikasyonlarında artış, ve 14 gün nadroparin tedavisi alan grupta 3 aylık takipte kardiyak olaylarda ve kanama komplikasyonlarında artış gözlenmiştir. **FRISC** çalışmasında (17); 35-45 gün sc dalteparin uygulaması (6 gün 2 x120 IU/kg ; 6 hafta 7500 IU/gün) plaseboya kıyasla ilk 6 gündeki ölüm veya Mİ riskini azaltırken (%1.8 ve %4.8; p=0.001), 40. günden sonra iki grup arasında farklılık azalmış, ve 150. günde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmada 6.günden sonraki tedavi rejimindeki değişiklik nedeniyle 24 saat süreyle yeterli antikoagülasyon sağlamadığı ve bunun iskemik olayların reaktivasyonundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. **FRIC** çalışmasında (18); ilk 6 gün dalteparin veya UFH tedavisi uygulanmış, takiben dalteparin grubunda tedavi 45 güne uzatılmıştır. Bu çalışmada dalteparin

tedavisinin ilk 6 gün veya 6-45 günlük dönemde klinik sonuçların önlenmesinde UFH'ye üstünlüğü gösterilememiştir. **FRISC II** çalışmasında (19); ilk 5 günde 2x120 IU/kg dozda dalteparin veya UFH tedavisini takiben hastalar invazif veya konzervatif tedavi gruplarına randomize edilmiş, ve takiben her 2 grupta hastalara 3 aylık dalteparin (2 x7500 IU) veya plasebo tedavisi uygulanmıştır. Dalteparin tedavisi 30. ve 45. günlerde ölüm veya Mİ riskini anlamlı olarak azaltırken, 90. gündeki fark anlamlı bulunmamıştır. 3. ayda ölüm /Mİ /revaskülarizasyon riski dalteparin ile daha düşük ve. 6. aydaki ölüm veya Mİ oranı daha çok nonfatal Mİ'de azalmaya sekonder olarak invazif grupta belirgin olarak düşük bulunmuştur. Buna karşın majör ve minör kanama komplikasyonları artmıştır. **ESSENCE** çalışmasında (20); 2-8 gün enoxaparin (1 mg/kg bid) ve UFH tedavisi karşılaştırılmış, ve primer sonlanma noktasına göre (ölüm, Mİ, rekürren angina) 14.gün (%16.6 ve %19.8;p=0.019) ve 30. günde (%19.8 ve %23.3, p=0.016) enoxaparin tedavisi daha üstün bulunmuştur. Etkinlik özellikle rekürren angina insidansında azalmaya bağlı bulunmuştur. Ayrıca enoxaparin grubunda 30. gün sonrasında revaskülarizasyon ihtiyacı (PCI) anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Çalışmanın 1 yıllık takip sonuçları enoxaparinin yararının uzun dönemde de devam ettiğini göstermektedir. **TIMI-11B** çalışması (21); **USAP/NQMİ** olgularında akut fazda (3-8 gün) enoxaparin 30 mg IV bolus takiben 2 x120 IU/kg, kronik-hastane dışı tedavi (43 güne kadar), 40 mg (<65 kg) veya 60 mg (>65 kg) günde iki kez olarak verilmiştir. Enoxaparin ile 14.günde ölüm / Mİ / acil revaskülarizasyon ihtiyacında anlamlı azalma gözlenmiştir (%14.2 vs %16.6). Bu yararın en önemli nedeni acil revaskülarizasyon gerektiren refrakter anginada azalmadır. Majör kanama riski %50 artış göstermiştir, ancak fark anlamlı değildi. Kronik fazda enoxaparin tedavisine bağlı ek yarar gözlenmemiştir, buna karşın majör hemorajik komplikasyonlarda anlamlı artış saptanmıştır (%2.9 ve %1.5, p<0.02).

Sonuç olarak, LMWH'ler USAP ve NQMİ popülasyonunda ölüm ve rekürren Mİ olaylarının önlenmesinde plasebodan daha etkin ve en az UFH kadar etkilidir. LMWH'nin UFH ile kıyaslandığı 4 majör çalışmada (**FRIC**, **ESSENCE**, **TIMI-11B**, **FRAXIS**) yalnızca enoxaparin tedavisi UFH'ye üstün bulunmuştur. Ancak çalışma dizaynlarındaki farklılıklar (hasta gruplarının seçimi, klinik end-point tanımı, ilaç kullanma süresi ve dozu vs) nedeniyle birbirleri ile karşılaştırmalı çalışmalar olmadığı için sonuçlar tartışmalıdır. Çalışmaların hiçbirinde klinik sonlanma noktası olarak ölüm/ Mİ alındığında LMWH'nin UFH'ye üstünlüğü gösterilememiştir. **ESSENCE** ve **TIMI-11B** çalışmalarının birlikte değerlendirildiği meta-analizde 2. 8. 14. ve 43. günlerde ölüm/ Mİ riskinin enoxaparin ile anlamlı olarak azaldığını göstermiştir (22). Buna karşın tüm LMWH çalışmalarının değerlendirildiği başka bir meta-analizde ise akut dönemde (2-8 gün) LMWH ile UFH arasında ölüm veya Mİ veya majör kanama riski yönünden farklılık bulunmamıştır (23).

Sonuç; Mevcut bulgular ışığında USAP ve ST-elevasyonuz Mİ'de antiagegan-antikoagülan tedavi şu şekilde şekillenmiştir; AKS'un erken fazında aspirin ve LMWH (veya UFH) tedavisi başlanılmalı, yüksek riskli olgularda (gelişte EKG'de ST depresyonu veya troponin yüksekliği) tedaviye clopidogrel eklenmelidir. Tüm olgularda kontraindikasyon veya yan etki gelişmediği durumda aspirin tedavisine hayat boyu devam edilirken, yüksek riskli olgularda LMWH tedavisine invazif işlem uygulanana kadar veya hastane içi dönemde aspirin tedavisine ek olarak verilmeli, clopidogrel tedavisine ise 3 ay-1 yıl süre ile devam edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Abrams J. Medical therapy of unstable angina and non-q myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86(suppl):24J-34J
2. 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. *BMJ* 1994;308:81-106
3. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostoglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Eng J Med* 1983;308:800-805
4. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Eng J Med* 1983;309:396-403
5. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Eng J Med* 1988;319:1105-1111
6. Hall D. The aspirin - angiotensin-converting enzyme inhibitor tradeoff: to halve and halve not. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1808-1812
7. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001;141(4):566-572
8. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129:394-405
9. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17-26
10. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339
12. Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-629
13. CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. *Eur Heart J* 2000;21:2033-2041
14. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815
15. Montalescot G, Phillippe F, Ankri A, et al. for the French Investigators of the ESSENCE trial. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effect of enoxaparin. *Circulation* 1998;98:294-299
16. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ichaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;1553-1562
17. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-568
18. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68
19. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;20:1553-1562
20. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997;337:447-452
21. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparine prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/nonQ-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601
22. Antman EM, Cohen M, Radley DR, et al. for the TIMI-11B and ESSENCE Investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparine for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI-11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-1608
23. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg KA, Weitz J, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin (UFH) and low-molecular weight heparin (LMWH) in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: a meta-analysis (abstr). *Circulation* 1999;100:1-621