



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**

ANTİTROMBOSİT MADDELERİN KULLANIMI

ESC Uzman Uzlaşı Belgesi

ANTİTROMBOSİT MADDELERİN KULLANIMINA İLİŞKİN UZMAN UZLAŞI BELGESİ

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin, Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalığı Olan Hastalarda Antitrombosit Maddelerin Kullanımı ile ilgili Çalışma Grubu

Carlo Patrono (Chairperson)* (Italy), Fedor Bachmann (Switzerland), Colin Baigent (UK), Christopher Bode (Germany), Raffaele De Caterina (Italy), Bernard Charbonnier (France), Desmond Fitzgerald (Ireland), Jack Hirsh (Canada), Steen Husted (Denmark), Jan Kvasnicka (Czech Republic), Gilles Montalescot (France), Luis Alberto Garcia Rodriguez (Spain), Freek Verheugt (The Netherlands), Jozef Vermylen (Belgium), Lars Wallentin (Sweden)

ESC Kılavuz Komitesi (CPG), Silvia G. Priori (Chairperson) (Italy), Maria Angeles Alonso Garcia (Spain), Jean-Jacques Blanc (France), Andrzej Budaj (Poland), Martin Cowie (UK), Veronica Dean (France), Jaap Deckers (The Netherlands), Enrique Fernandez Burgos (Spain), John Lekakis (Greece), Bertil Lindahl (Sweden), Gianfranco Mazzotta (Italy), Joao Morais (Portugal), Ali Oto (Turkey), Otto A. Smiseth (Norway)

Dokümanı gözden geçirenler, Joao Morais (CPG Review Coordinator) (Portugal), Jaap Deckers (The Netherlands), Rafael Ferreira (Portugal), Gianfranco Mazzotta (Italy), Philippe-Gabriel Steg (France), Frederico Teixeira (Portugal), Robert Wilcox (UK)

Dokümanın Türkçe çevirisini gözden geçirenler:

Hakan Kültürsay, Seçkin Pehlivanoglu, Erdoğan İlkay.

Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuz Kurulu

Dr. Oktay Sancaktar, Başkan

Dr. Hakan Kültürsay

Dr. Nevres Koylan

Dr. Haldun Müderrisoğlu

Dr. Engin Bozkurt

Dr. Bülent Mutlu

Dr. Ahmet Temizhan

Anahtar Kelimeler

Yetişkinde konjenital kalp hastalığı (YKKH)

Konjenital kalp hastalığı

Yaklaşım

Uzmanlaşmış merkezler

Bakım hizmetinin düzenlenmesi

© European Society of Cardiology; 2004

European Society of Cardiology

2035, Route des Colles, Les Templiers - BP 179,

06903 Sophia Antipolis Cedex - France

Tel: +33 4 92 94 7600, Faks: +33 4 92 94 7601

E-mail: guidelines@escardio.org Web site: www.escardio.org

Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgeleri, hekimlerin, tanı veya tedavi amaçlı belirli bir işlemin yararlarını ve risklerini tartmalarına yardımcı olmak amacıyla, o konuyla ilgili tüm kanıtları ortaya koymayı amaçlar. Bu belgeler, günlük klinik uygulamada karar verme süreçlerinde yardımcı olmalıdır.

Son yıllarda, çeşitli kuruluşlar, Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology-ESC) ve diğer ilgili dernekler tarafından çok sayıda Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgeleri yayınlanmıştır. Ulusal Dernekler'in internet sayfalarında bulunan bağlantılar aracılığıyla, yüzlerce kılavuza ulaşmak olanaklıdır. Bu kaynak bolluğu, kılavuzların, ancak tartışmasız bir karar verme sürecinden geçilerek geliştirilmiş olmaları koşulunda sağlanabilecek yetkinlik ve geçerliliğini tehlikeye atmaktadır. Bu durum, ESC ve diğer kuruluşların, Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgeleri hazırlanması ve yayınlanmasına yönelik önerilerde bulunma nedenlerinden birini oluşturmuştur.

Her ne kadar, nitelikli Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgeleri geliştirebilmek için gerekli standartlar iyi bir şekilde tanımlanmışsa da, 1985 ile 1998 yılları arasında, hakemli dergilerde yayınlanmış olan Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgeleri konusunda yapılan incelemeler, bunların büyük çoğunluğunda metodolojik standartlara tam olarak uyulmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, kılavuzlar ve önerilerin, kolayca yorumlanabilecek bir formatta sunulmaları son derece önemlidir. Takiben, bunların uygulanmasına yönelik programlar da iyi bir şekilde yürütülmelidir. Kılavuzların, klinik uygulamalar ve sağlığa ilişkin kaynakların rasyonel kullanım kalitesini artırıp artırmadığını saptamayı amaçlayan girişimlerde bulunulmuştur.

ESC Kılavuzlar Uygulama Komitesi (ESC Committee for Practice Guidelines-CPG), Çalışma Grupları, uzman grupları veya uzlaşi panelleri tarafından yeni Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgelerinin hazırlanmasını denetler ve koordine eder. Bu komite ayrıca, bu Kılavuzlar ve Uzman Uzlaşi Belgelerinin veya beyanlarının onaylanmasından da sorumludur.

Giriş

Aspirinin ve trombositler üzerinde ekili diğer ilaçların, aterotrombozun tedavisi ve önlenmesindeki yeri, yakın zamanda, Altıncı Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji Antitrombotik Tedavi Uzlaşısı Konferansı'nda [Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy]¹ gözden geçirilmiştir (adresinden ulaşılabilir). Ayrıca, antitrombosit tedavinin etkinlik ve güvenliğine ilişkin, Antitrombotik Çalışma Grubu İşbirliği [Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration) tarafından hazırlanan ve sekonder korunma konusunda yapılmış 287 çalışmanın metaanalizi ile elde edilmiş güncellenmiş bilgiler de mevcuttur (adresinden ulaşılabilir). Bu makalede sunulan kılavuzun amacı, neden bazı antitrombosit ilaçların işe yarayıp, diğerlerinin yaramadığı konusunda, antitrombosit tedavinin yararlarının, kanama komplikasyonu gelişme riskinden çok daha üstün olduğu hasta gruplarının kanıta dayalı tanımlarıyla birlikte teknik bir anlayışla bir bütün olarak sunmaktır. Ayrıca, her bir antitrombosit maddenin kullanımına ilişkin öneriler verilecek ve tartışmaya açık konular irdelenecektir.

Tedaviye ilişkin özel öneriler, bu belgenin kapsamı dışındadır ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı, hastalığa yönelik kılavuzda yeterince irdelenmiştir (adresinden ulaşılabilir). Geçmişte yayınlanan ve yalnız bir hastalığın (örn., akut miyokard infarktüsü) tedavisinde antitrombosit maddelerin kullanımını ele alan kılavuzlardan farklı olarak, bu makalede yer alan kılavuzun amacı, kardiyoloğa iskemik kalp hastalığının değişik klinik bulguları ile karşısına gelen her bir hasta için en uygun antitrombosit tedavi seçeneğini belirleyebilmesinde yol gösterecek yeni bir araç sağlamaktır.

Trombosit fizyopatolojisi

Trombositler, normal hemostazın yaşamsal unsurları ve zedelenmiş kan damarlarına adhezyon ve hasarlı bölgede agregasyon kapasiteleri nedeniyle, patolojik trombozun en önemli katılımcıdırlar.³ Hernekadar trombosit agregasyonu ve aktivasyonu, aterosklerotik bir plağın ani olarak çatlamsı ve yırtılmasına karşı verilen ve sonuçta bu yırtığın onarımına katkıda bulunan 'fizyolojik' bir yanıt olarak kabul edilmesi gerekmele birlikte, bu sürecin bir dizi kendiliğinden devam eden ve şiddetlenen döngülerin kontrolsüz bir şekilde ilerlemesi, lümen içinde trombüs oluşumu, damar tıkanması ve geçici iskemi veya infarktüs ile sonuçlanması söz konusu olabilir. Günümüzde kullanılan antitrombosit ilaçlar, aktivasyon sürecindeki, adhezyon, salınım ve/veya agregasyon⁴ gibi bazı basamaklara müdahale eder ve kanama riskinin artması ile birlikte arteriyel tromboz riski üzerinde ölçülebilir bir etkinlik oluştururlar.

⁴Antitrombosit stratejiler tartışılırken, her gün, fizyolojik koşullarda yaklaşık

10^{11} trombosit üretildiğini ve bu düzeyin, gereksinim olduğu takdirde on kat artabileceğinin bilinmesinde yarar vardır.⁵ Trombositler, megakaryosit sitoplazmalarının parçalanması sonucunda oluşurlar ve insanda, dolaşımdaki yaşam süreleri en fazla 10 gündür.⁵ Bu nedenle trombositler, çekirdeksiz kan hücreleridir ve içeriklerindeki granüllerde önceden yapılmış ve paketlenmiş olarak bulunan kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin dolaşım sistemindeki kaynağıdır. Ayrıca, aktive olmuş trombositler, fosfolipaz(lar), siklooksijenaz (COX-1) ve TX-sentazın hızlı bir şekilde koordineli aktivasyonu aracılığıyla³, membran fosfolipitlerinden salınan araşidonik asitten, prostanooidleri [başlıca tromboksan (TX)A₂] sentezleyebilirler (Şekil 1). Yeni oluşmuş trombositler ayrıca, COX (COX-2) ve PGE-sentazın indüklenebilir izoformlarını da sunabilirler ve bu fenomen, trombosit rejenerasyonunun hızlanması ile birlikte önemli ölçüde artabilir.⁶ Aktive olmuş trombositlerin, proteinleri yeniden sentezledikleri düşünülmese de, birkaç saat içinde, yapısal mRNA'ları, interlökin-1β'nin de aralarında bulunduğu proteinlerin içine aktarabilirler.⁷ Bu nedenle, trombositlerin, enflamasyon sürecinde ve damar zedelenmesinde, daha önceleri tanımlanmamış bir rolü bulunabilir ve antitrombosit stratejilerin, enflamatuvar ve/veya proliferatif yanıtlarda, trombosit kökenli protein sinyalleri üzerinde etki göstermesi beklenebilir.^{7,8}

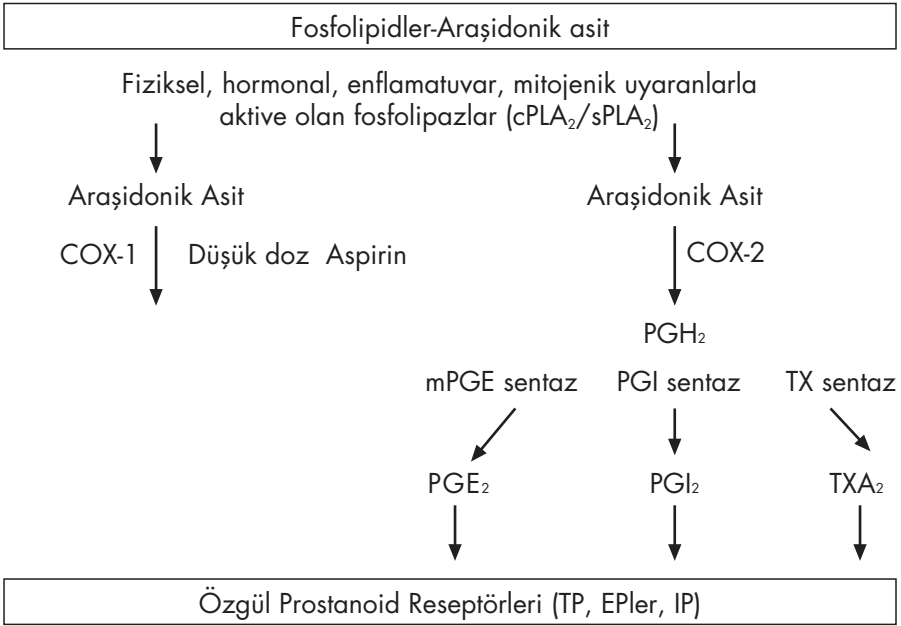
Trombositlerin ve agregasyon süreçleri üzerinde, endotel kaynaklı prostasiklin (PGI₂), nitrik oksit, CD39/ekto-ADPaz ve trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) gibi çeşitli mekanizmaları olumsuz yönde düzenleyici etkisi bulunabilir.⁹⁻¹¹ Bazı ilaçlar, bu düzenleyici yollara müdahale edebilir; PGI₂'nin, aspirin ve diğer COX inhibitörleri tarafından doza bağımlı inhibisyonu buna bir örnektir.^{1,9} Bu çok fazla sayıdaki endotelial tromboezistans mekanizmalarının, PGI₂ üretiminin COX-inhibitörleri tarafından inhibisyonunun klinik sonuçlarını sınırlaması olasıdır.

Antitrombosit ilaçların etki mekanizması ve klinik etkinliği

Trombosit fonksiyonlarında kalıcı bir değişikliğe neden olan ilaçlar ideal bir antitrombosit ilaç etkinliğini, trombositlerin, yukarıda sözü edilen benzersiz metabolik özelliklerini kullanarak, "vur ve kaç" tipinde bir etki mekanizması ile gösterecek bir ilaçtır. Bu tür bir etki mekanizmasında, ilacın, kısa süre aktif kalan bir parçası aracılığıyla, 24 saatlik doz aralığı süresi içinde yeniden sentezlenemeyecek bir trombosit proteinini (bir enzim veya bir reseptör) kalıcı bir şekilde inaktive ederek, olası trombosit dışı etki(ler)in düzeyini ve süresini kısıtlaması söz konusudur. Günümüzde kullanımda olan iki antitrombosit ilaç [asetilsalisilik asit (aspirin) ve klopidogrel] bu özellikleri taşımaktadır (Tablo 1).

Aspirin

Aspirin, trombositlerde, klinik açıdan, kanama zamanının uzaması ile saptanabilen uzun süreli bir işlevsel kusur oluşturur. Bu durum, tümüyle değilse de, esasen trombositlerin araşidonat metabolizmasındaki kilit bir enzimin, aspirin tarafından kalıcı olarak inaktive edilmesine bağlı gibi görünmektedir (Şekil 1). Prostaglandin (PG) H-sentaz adındaki bu enzim, TXA_2 'nin öncüsü olan PHG_2 'nin yapımından sorumludur. İnsanlardaki trombositlerde, TXA_2 , çeşitli trombosit agonistlerine (örn., kollajen, adenosin difosfat [ADP], trombosit aktive edici faktör, trombin) yanıt olarak, kendisinin sentezlenmesi ve salınmasına yol açarak, aktivasyon sinyalini kuvvetlendirecek bir mekanizma sağlar ve bunun sonucunda, geri dönüşü olmayan agregasyon işlemi indükler.¹²



Şekil 1 Siklooksijenaz (COX) yolu üzerinden araşidonik asit mekanizması. Düşük doz aspirinin, COX-1 yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyon, trombositlerde tromboksan (TX) A₂ ve prostaglandin (PG) E₂ sentezininin baskılanması ile sonuçlanır. Ancak, sözü edilen ürünler, aspirinden etkilenmeyen COX-2 yoluyla da oluşturulabilir. PLA₂, fosfolipaz A₂; EP, PGE₂ reseptörü; IP, prostasiklin reseptörü; TP, tromboksan reseptörü.

Tablo 1 Aspirin, klopidogrel ve GPIIb/IIIa antagonistlerinin başlıca özellikleria

Özellik	Aspirin	Klopidogrel	GPIIb/IIIa _____ antagonistler ⁸⁰
Hedeflenen trombosit proteini	COX-1	P2Y ₁₂	$\alpha_{IIb}\beta_3$
Etkinin geri dönebilirliği	hayır	hayır	evet
İlacın veya aktif metabolitinin yarı ömrü	dakikalar	dakikalar	saatler
İzlem gereksinimi	hayır	hayır	?
Doz ayarlaması gereksinimi	hayır	hayır	Evet

^aPatron ve ark.'dan değiştirilerek alınmıştır.¹

Aspirin, trombosit PHG-sentaz enziminin polipeptit zincirinde, 529 pozisyonunda bulunan tek serin parçasının (Ser⁵²⁹) hidroksil grubunu seçici olarak asetiller. Bu enzim, birbirinden farklı iki katalitik aktivite gösterir: PGG^{2'}'nin yapımında görev alan bir bis-oksijenaz (siklooksijenaz [COX]) ve PGG^{2'}'nin 15-hidroksiperoksil grubunda iki elektronluk bir indirgenmeye yol açarak PHG^{2'}'nin oluşumunu sağlayan bir hidroksiperoksidaz. Ser²⁵⁹ parçasının aspirin tarafından O-asetilasyonu sonucunda, siklooksijenaz aktivitesi kalıcı olarak ortadan kalkarken, hidroksiperoksidaz aktivitesi etkilenmez. PGH sentazın indüklenebilir bir formu tanımlanmış ve PGH-sentaz veya COX-2 olarak adlandırılmıştır.¹³ Aspirin, PGH-sentaz 2'nin siklooksijenaz aktivitesini, PGH-sentaz 1 veya COX-1'i (yapısal enzim) inhibe etmek için gerekenden çok daha yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder.¹⁴ Bu durum, en azından kısmen, ilacın analjezik ve antienflamatuvar etkilerine karşılık, antitrombosit etki gösterebilmesi için farklı dozlara gereksinim duyulmasını açıklayabilir.

Randomize klinik çalışmalardan (kaynak^{1,2'}de gözden geçirilmiştir) elde edilen geniş bir veritabanı, miyokard infarktüsü ve iskemik inmenin aspirin ile önlenmesinin, büyük oranda trombositlerdeki COX-1'in kalıcı olarak inhibe edilmesinin bir sonucu olduğunu gösteren en güçlü kanıtları ortaya koymaktadır. İlacın, 30 mg kadar düşükten 1500 mg kadar yüksek miktarlara kadar değişen bir yelpazedeki çeşitli günlük dozlarının etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen bu çalışmalar¹, iki önemli gerçeği ortaya koymuşlardır. Bunlardan birincisi, insanlarda yapılan trombosit COX-1 inaktivasyonu çalışmalarından da anlaşılabilceği gibi, aspirinin antitrombotik etkisinin, 75-100 mg arasındaki dozlarda görülebileceğidir.¹² İkincisi ise, aspirinin insanların dolaşım sisteminde yarı ömrü yaklaşık 20 dakika olmakla birlikte, antitrombotik etkisinin, 24-48

saatlik doz aralıklarında da görülebileceğidir. Bu durum, insanda ilaç ağızdan alındıktan sonra trombositlerdeki COX-1 inaktivasyonunun kalıcı özelliğini ve TXA₂'deki inhibisyonun süresini yansıtmaktadır.¹² Aspirinin antitrombotik etkisine katkıda bulunduğu öne sürülen, antienflamatuar etki gibi diğer etki mekanizmaları, bu benzersiz özellikle karşılaştırılmaz.

Tablo 2 Farklı koşullarda, aspirin ile antitrombosit profilaksinin yarar/risk oranı

Klinik koşul	Yarar ^a (Tedavi edilen her 1000 hasta/yıl da majör bir vasküler olayın gelişmesi önlenen hasta sayısı)	Risk ^b (Tedavi edilen her 1000 hasta/yıl da majör GI kanama gelişen hasta sayısı)	
Düşük kardiyovasküler risk taşıyan erkekler	1-2	1-2	Yararlar ve tehlikeler benzer
Esansiyel hipertansiyon	1-2	1-2	
Kronik stabil anjina	10	1-2	Yararlar, tehlikelerden çok daha fazla
Geçirilmiş miyokard infarktüsü	20	1-2	
Stabil olmayan anjina	50	1-2	

^aYararlar, 1. ve 2. kaynaklarda gözden geçirilmiş olan randomize çalışmaların verilerine göre hesaplanmıştır.

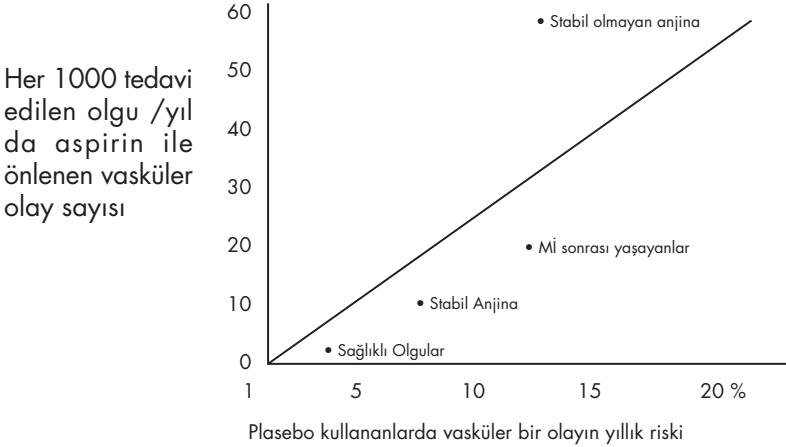
^bÜst GI kanama riski, aspirin kullanmayan genel toplumdaki, her 1000 hasta/yıl da 1 olay oranı ve aspirin profilaksisi ile ilişkili görece riskin 2.0-3.0 olması temel alınarak hesaplanmıştır. Bu tür bir tahmin, üst GI kanaması için yaş ve NSAID'lerin eşzamanlı kullanımı gibi diğer risk faktörlerinin de karşılaştırılabileceğini varsayar ve aslında, 'primer korunma' uygulanan yaşlı toplumundaki mutlak riskin, olduğundan az görünmesine yol açabilir. Kaynak1'de gözden geçirilen, 'primer korunmaya' ilişkin çalışmalarda, majör kanama komplikasyonlarındaki mutlak artış, her 1000 hasta yılı için 0.3-1.7 arasında değişmektedir. Patrono et al., Chest 2001 (kaynak1)'den değiştirilerek alınmıştır.

Trombosit inhibisyonunu sağlayabilmek için en düşük etkin aspirin dozunun ne olduğu konusundaki araştırmaları, büyük oranda, vasküler PGI₂ üretiminin de eşzamanlı olarak inhibisyonu konusunda duyulan ciddi endişe yönlendirmiş olmakla birlikte¹², doza bağlı bu baskılanmanın, vasküler tıkanıklık ile seyreden klinik sendromlarda, aspirinin antitrombotik etkisini azaltıp azaltmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Düşük doz aspirinin biyokimyasal seçiciliği, hem

portal dolaşımında (ilk geçiş metabolizmasından önce) trombositler COX-1'in asetilasyonu gibi farmakokinetik belirleyicilerden, hem de endotelial COX-2'nin ilaca karşı duyarlılığının sınırlı olması gibi farmakodinamik belirleyicilerden kaynaklanmaktadır¹⁴. Aspirin, geniş bir günlük doz yelpazesi içinde etkin olan bir antitrombotik ajandır. PGI₂ gibi bir tromborezistans mediatörün aspirin tarafından doza bağlı olarak inhibisyonunun, yüksek günlük dozlarda kullanıldığında aspirinin etkinliğinde ortaya çıkan azalmadan sorumlu olup olmadığı¹⁵ halen güvenilir bir şekilde ortaya konulamamıştır. Aspirinin, trombositlerdeki COX-1 inhibisyonu şeklindeki benzersiz özelliği (aspirinin, kısa ömürlü aktif bir parçası aracılığı ile enzimi kalıcı olarak inaktive etme yeteneği), bir antitrombotik ilaç olarak oynadığı rol ile ideal bir uyum göstermektedir. Çünkü bu özellik, PGI₂'nin baskılanması da dahil olmak üzere, ilacın trombosit dışı etkilerinin boyutunu ve süresini ileri derecede sınırlamaktadır. Ayrıca, trombositler COX-1'in, düşük dozda aspirinin tekrar tekrar alımına bağlı olarak giderek daha çok asetile olma eğilimi¹⁶, günde 30 ile 50 mg arasındaki düşük dozların klinik etkinliğini, trombositlerdeki TXA₂'nin biyosentezinin yüksek oranda ve öngörülebilir şekilde inhibisyonu ve ilacın devamlı etkinliğini açıklamaktadır. Bu özellikler, gerçek yaşamda tedaviye, olması gerekenden daha az uyum gösterilmesi halinde ortaya çıkabilecek sonuçların hafifletilmesine katkıda bulunabilir.

Trombositler COX-2'nin aspirin tarafından kalıcı şekilde inaktive edilmesi, trombozu önlenmekle birlikte, kanama artışına da yol açabilir. Aspirin kullanımı ile ilişkili olarak GI sistem kanama riskinin artmasına, COX-1'e bağımlı, birbirinden farklı en az iki mekanizma katkıda bulunmaktadır: TXA₂ ile ilişkili trombosit fonksiyonunun inhibisyonu ve GI sistem mukozasında PGE₂ ile ilişkili hücre koruyucu işlevin bozulması.¹ İlk sözü edilen etki, en azından 30 mg'ın üzerindeki günlük dozlar için dozdan bağımsız olmakla birlikte, ikinci sözü edilen etki açıkça doza bağımlıdır. Trombosit fonksiyonunun inhibisyonu, üst GI sistem kanama riskinin, 75 ile 100 mg arasındaki günlük aspirin dozları ile iki kat artmasından ve COX üzerinde etki göstermeyen ve bu nedenle PGE₂ ile ilişkili hücre koruma işlevini etkilemeyen diğer antitrombotik ilaçlar ile ilişkilendirilen benzer bir göreceli riskten büyük oranda sorumludur.¹⁷ COX-1 bağımlı hücre koruma işlevinin baskılanması, mukozada yeni lezyonlar oluşturarak ya da mevcut lezyonları alevlendirerek kanama ve perforasyon riskini artırmaktadır, ve aspirinin analjezik ya da antienflamatuvar etkisi için daha yüksek dozlarda kullanılması durumunda, göreceli riskin dört ile altı kat artmasına neden olmaktadır. Aspirinin net etkisinin değerlendirilmesi için, hastanın, trombotik ya da hemorajik komplikasyonlar açısından mutlak riskinin tahmin edilmesini gerektirmektedir (Tablo 2). Vasküler tıkanıklık yönünden çok düşük risk taşıyan (yılıda %1'in altında) bireylerde çok düşük düzeydeki mutlak yarar

karşılığında, çok sayıda sağlıklı bireyin gereksiz şekilde ciddi kanama komplikasyonlarına maruz kalmasına neden olabilir (aşağıya bakınız). Majör vasküler bir sorun yaşama riski arttıkça, aspirin ile antitrombosit profilaksisi uygulanmasına bağlı mutlak yarar da artmaktadır ve belli bir eşik değerinin üzerine çıktığında, elde edilen yarar kanama riskinden açıkça daha ağır basmaktadır (Şekil 2).¹



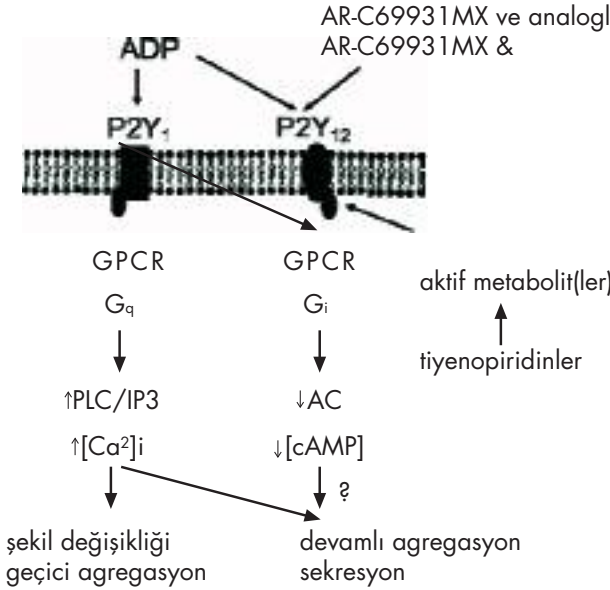
Şekil 2 Vasküler komplikasyonların mutlak riski, antitrombosit profilaksisinin mutlak yararını belirleyen başlıca unsurdur. Veriler, çeşitli klinik koşullarda gerçekleştirilmiş plasebo kontrollü aspirin çalışmalarından alınmıştır. Grafiğin absisinde her bir kategorideki hastalar için, çalışma(lar)ın plasebo kolunda kaydedilen, majör vasküler olay geçirme açısından mutlak riski göstermektedir. Antitrombosit tedavinin mutlak yararı ise, grafiğin ordinatında, 1000 olgunun 1 yıl boyunca aspirin ile tedavi edilmesi sonucunda, majör vasküler olayın (ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme veya vasküler ölüm) gelişmesinin engellendiği olguların sayısı şeklinde gösterilmektedir. American College of Physicians'ın izni ile kaynak1'den alınmıştır.

Tiklopidin ve klopidogrel

Tiklopidin ve klopidogrel, trombosit inhibitörü etkileri bulunan olan yapısal açıdan benzer tienopiridinlerdir. Her iki ilaç da, ADP ile uyarılmış trombosit agregasyonunu araşidonik asit metabolizması üzerinde doğrudan etki oluşturmadan, seçici olarak inhibe etmektedirler.⁴ Tiklopidin ve klopidogrel aynı zamanda, kollajen ve trombin ile uyarılmış trombosit agregasyonunu inhibe etselerde, bu etkiler agonist konsantrasyonunun artırılması durumunda ortadan kalkmaktadır ve bu nedenle muhtemelen diğer agonistlere karşı oluşan yanıtın, ADP aracılı amplifikasyonunun bloke edilmesini yansıtmaktadır.

Ne tiklopidin ve ne de klopidogrel, in vitro 500 μM 'ye kadar eklendiklerinde ADP ile uyarılan trombosit agregasyonunu etkilemezler. Bu özellik, bu ilaçların,

antitrombosit etki göstermeleri için, *in vivo* olarak karaciğerde bir aktif metabolite veya metabolitlere dönüştürülmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Klopidoğrel'in kısa ömürlü aktif bir metaboliti tanımlanmıştır.¹⁸ Son yıllarda elde edilen kanıtlar, klopidoğrel ve olasılıkla tiklopidinin, uyarılmış adenilil siklaz aktivitesinin ADP tarafından baskılanmasına aracılık eden, trombosit ADP reseptörü P2Y₁₂'de, geri dönüşü olmayan değişikliklere yol açtığını ortaya koymaktadır¹⁹ (Şekil 3). Trombosit fonksiyonlarının klopidoğrel tarafından inhibe edilmesi, ADP bağlanma bölgelerinde seçici bir azalmaya neden olurken, bağlanma afinitesinde bununla uyumlu bir değişikliğe yol açmazlar. Bir ADP reseptörünün, tienopiridinler tarafından kalıcı olarak değiştirilmesi zamanla ilişkilidir, tekrarlanan günlük dozlarla trombositlerin ADP ile uyarılmış agregasyonu artan bir şekilde inhibe edilir ve trombosit fonksiyonları ilacın kesilmesinden sonra yavaş yavaş düzelir.⁴



Şekil 3 ADP ile indüklenen trombosit aktivasyonunda iki reseptör modeli. Tienopiridinler (tiklopidin ve klopidoğrel), ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunu P2Y₁₂ reseptörünü geri dönüşümsüz bir şekilde inaktive eden aktif metabolitler aracılığıyla inhibe eder. Diğer antitrombosit ilaçlar (AR-C69931MX), aynı reseptöre geri dönüşümlü bir şekilde bağlanmak üzere ADP ile yarışır. GPCR, G protein ile eşleşmiş reseptör; PLC, fosfolipaz C; AC, adenilat siklaz.

Sağlıklı gönüllülerde, klopidoğrel'in, oral tek doz sonrasında, ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu, doza bağımlı bir şekilde inhibe edilmiş ve 400 mg'de belirgin bir tavan etki (yani, %40 baskılanma) gözlenmiştir.

Trombosit inhibisyonu oral 400 mg dozdan 2 saat sonra ortaya çıkmış ve 48 saate kadar sabit kalmıştır.⁴ Sağlıklı gönüllülerde her gün 50-100 mg kullanıldığında ise, trombositlerde ADP ile uyarılmış trombosit agregasyonu, tedavinin ikinci gününden itibaren inhibe edilmiş (%25-30 inhibisyon) ve 4-7 gün sonra sabit bir düzeye (%50-60 inhibisyon) ulaşmıştır. Üst düzeydeki bu inhibisyon, tiklopidin (günlük 500 mg) ile elde edilen etkiye benzer bulunmuştur. Ancak tiklopidinin antitrombosit etkisi, klopidogreline kıyasla daha yavaş ortaya çıkmıştır.

Bu bulguların mevcut en iyi yorumu, klopidogrelin aktif metabolitinin yinelenen düşük doz kullanımlarında, aspirininkine benzer bir farmakodinamik etki ile trombositleri giderek artan düzeyde inhibe etmesine yol açmasıdır.¹ Aspirinde olduğu gibi, trombosit fonksiyonları son dozdan 7 gün sonra normale dönmüştür. İnhibe edici etkinin giderek artan niteliği ve trombosit işlevlerinin yavaş düzelmesi, aspirin ve klopidogrelin aktif parçalarının (sırasıyla asetilsalisilik asit ve aktif metabolitleri) trombosit proteininde 24 saatlik doz aralığında onarılması mümkün olmayan ve ancak trombosit dönüşümü ile düzeltilebilen kalıcı hasara yol açmaları ile uyumludur.¹ Bu bulgu, bu ilaçların, dolaşımdaki kısa yarı ömürlerine karşın günde bir kez kullanımlarını da haklı göstermektedir. Daha önce sözü edilen klopidogrelin farklı dozlarının kullanıldığı bir çalışmada, ilacın günlük 50-100 mg'lık ve tiklopidinin günlük 500 mg'lik dozlarında, kanama zamanının önemli ölçüde uzadığı (kontrollere göre 1.5-2.0 kat) gösterilmiştir.⁴

Klopidogrel, sınırlı sayıda faz II çalışma ve günlük 75 mg'lik dozunun, etkinlik ve güvenilirlik açısından günlük 325 mg'lik aspirin dozu ile karşılaştırıldığı geniş çaplı bir faz III çalışma (CAPRIE) sonucunda, beklenmedik bir klinik gelişme göstermiştir.²⁰ Klopidogrel, aspirinden biraz daha etkin bulunmuştur ve sınırda anlamlı bulunan bir heterojenite testinin sonuçları uyarınca, klopidogrelinin özellikle semptomatik periferik arter hastalığı bulunan hastalarda vasküler olayların önlenmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu ilginç ve belki de beklenmedik bulgu, TXA₂ ve ADP'nin fizyopatolojik öneminin, farklı klinik koşullarda değişebileceğini düşündürmektedir. CAPRIE çalışmasında, klopidogrel kullanımında gözlenen şiddetli döküntünün sıklığı, aspirin kullanımındakine göre daha yüksek bulunmuştur (mutlak fazlalık her 1000 olgu için yaklaşık 1-2). Benzer şekilde, ishal sıklığı da daha yüksektir ve bu bulgular, tiklopidinin yan etkileri ile benzerlik göstermektedir. Buna karşılık, klopidogrel kullanımıyla nötropeni sıklığında artış ortaya çıkmamıştır; ancak, bu çalışmada bu ciddi komplikasyon çok nadir sıklıkta (%0.05) görülmüştür.²⁰ CURE çalışmasında²¹, ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarının uzun süreli tedavisinde, aspirine klopidogrel eklenmesinin (300 mg yükleme dozunun ardından günde

75 mg) etkinliği ve güvenilirliği ortaya konulmuştur. Hatta, koroner stent uygulamasından sonra 1 ay süreyle aspirin ve klopidogrel in birlikte kullanımı, standart tedavi haline gelmiştir.²² Yakın zamanda yayınlanmış olan CREDO çalışması²³, perkütan koroner girişimlerin ardından, uzun süreli (1 yıl) klopidogrel tedavisinin, istenmeyen iskemik olayların riskini önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur.

Trombosit işlevlerini geri dönebilir şekilde baskılayan ilaçlar

Trombositler üzerinde, geri dönebilir çeşitli baskılayıcı etkiler gösteren ilaçların hedef olarak aldığı bilinen en az dört farklı trombosit proteini bulunmaktadır: COX-1, glikoprotein (GP)IIb/IIIa, PGH₂/TXA₂ (TP) reseptörü ve ADP reseptörü P2Y₁₂.⁴ Trombositlerdeki COX-1'in, geleneksel nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİDler) tarafından kısmi ve geri dönebilir şekilde inhibisyonunun, klinik yarar sağlayıp sağlamadığı, randomize çalışmalar ile yeteri kadar araştırılmamıştır. Popülasyon tabanlı iki gözlemsel çalışma, aspirin dışı NSAİDlerin kullanımının, kardiyovasküler olayların gelişme riskini azalttığına dair bir kanıt ortaya koyamamıştır.^{24,25} Trombositlerdeki GPIIb/IIIa'nın, oral bloke edici ilaçlarla kısmi ve geri dönebilir şekilde inhibisyonu, kanama komplikasyonlarını doza bağımlı biçimde artırmasına rağmen, klinik açıdan belirgin bir yarar sağlamamıştır.¹ Bu bariz çelişki, bir aterosklerotik plağın ani yırtılması sonucunda gelişen trombozu önlemek için bu trombosit proteinlerinin sürekli yüksek düzeyde inhibe edilmesi gerektiği, buna karşılık, aynı hedef proteinin geçici olarak inhibisyonunun önceden mevcut bir GI sistem lezyonunun kanamasına yol açabileceği göz önünde bulundurulduğu taktirde açıklanabilir.⁸ GPIIb/IIIa'nın, ticari kullanımda olan antagonistlerin (absiksımab, tirofiban, eptifibatid) intravenöz uygulanması ile yüksek düzeyde bloke edilmesi, bu mekanizması ile ilgili bilgilerle uyumludur ve burada tartışılmayacaktır.

Geri dönebilir COX-1 inhibitörleri

Seçici olmayan çeşitli NSAİDler, TXA₂'ye bağımlı trombosit fonksiyonlarını, COX-1'in, yarışmalı ve geri dönebilir şekilde inhibisyonu ile baskılayabilirler. Bu ilaçlar, geleneksel antiinflamatuar dozlarda kullanıldıklarında, genellikle COX-1 aktivitesini sadece %70-90 oranında inhibe edebilirler. Ancak, bu düzeyde bir inhibisyon, insan trombositlerinin yüksek oranda biyosentez yoluyla TXA₂ oluşturma kapasitesi nedeniyle, trombosit agregasyonunu bloke etmeye yetmeyebilir.¹ Göreceli olarak küçük çaplı, randomize klinik çalışmalarda antitrombotik etkinliği araştırılmış olan geri dönebilir COX-1 inhibitörleri, sülfipirazon, flurbiprofen, indobufen ve triflusaldır.¹ Bu ilaçlar, birkaç Avrupa ülkesinde kullanımda bulunmaktaysa da, Amerika Birleşik Devletleri'nde antitrombosit ilaçlar olarak onaylanmamıştır. Daha da ötesi, indobufen ile

aspirini ve triflusal ile aspirini karşılaştıran randomize klinik çalışmalar, karşılaştırılan ilaçların etkinlikleri arasındaki biyolojik açıdan olası farklılıkları inceleyecek istatistiksel güce sahip olmadıkları gibi, terapötik eşdeğerliği ortaya koyacak şekilde de tasarlanmamışlardır.^{1,2}

İbuprofen (seçici bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksib değil)²⁶, asetaminofen veya diklofenakın, düşük doz aspirinin trombositlerde indüklediği geri dönüşü olmayan inhibisyonu antagone eder.²⁷

Oral GPIIb/IIIa blokerleri

Trombositlerdeki GPIIb/IIIa'nın, intravenöz yoldan kullanılan ilaçlarla kısa süreli, yüksek düzeyde bloke edilmesindeki başarı, bu yararından akut koroner sendrom hastalarının uzun dönem tedavisinde de yararlanmak ümidi ile, bir dizi oral GPIIb/IIIa antagonisti geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüze değin, beş adet geniş kapsamlı klinik çalışma (EXCITE, OPUS, SYMPHONY 1 ve 2, BRAVO) yürütülmüş ve bunların dördüne ilişkin bir de metaanaliz yayınlanmıştır.²⁸ Bu, 40,000 hastayı kapsayan geniş çaplı çalışmalardaki ortak bulgu, oral GPIIb/IIIa antagonistlerinin (ksemilofiban, orbofiban, sibrafiban ve lotrafiban), aspirinden daha etkili veya aspirinle birlikte kullanıldıklarında, plasebodan daha üstün olmadıkları ve aslında mortaliteyi artırabilecekleridir.^{1,28} Bu sonuçları açıklayabilmek için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan biri, bu bileşiklerin oral biyoyararlanımının iyi olmaması ve trombosit agregasyonunda yaklaşık %50 azalmanın hedeflenmesi nedeniyle, birçok hastada yeterli antitrombosit aktivitenin gösterilememiş olmasıdır. Bu mekanizma her ne kadar klinik yanıtın olmamasını izah edebilse de, mortalitedeki artışa herhangi bir açıklama getirmemektedir. Gerçekte, genel olarak bakıldığında, kanama sıklığında bir artış ve acil revaskülarizasyon gereksiniminde bir azalma olması, ilacın bir miktar klinik etkinlik gösterdiğini düşündürmektedir.²⁸

Başka bir açıklama da, GPIIb/IIIa antagonistlerinin, en azından bazı bireylerde, trombositleri aktive edebiliyor olmasıdır.^{29,30} GPIIb/IIIa, pasif bir reseptör olmayıp, daha çok, tüm integrinler gibi, ligand bağlanmasına hücreyi aktive ederek yanıt verir. Bu nedenle, fibrinojenin bağlanması, trombositleri aktive eden ve trombosit kümelenmesi için gerekli olan sinyallerin ortaya çıkmasına yol açar. Birçok çalışmada, reseptöre bağlanıp trombositlerin agregasyonunu engellemek üzere tasarlanmış olan bazı ligandların, bu sinyalleri aktive edebileceği ileri sürülmektedir.^{29,30} Hatta, kısmi agonist aktivite, sadece ağızdan kullanılan ilaçlarla sınırlı olmayabilir absiksimabın, trombositleri aktive ettiği ve CD40L'nin saçılımını artırdığı bildirilmiştir.

TP antagonistleri

TXA₂/PHG₂ (TP) reseptörü, G proteini ile eşleştirilmiş bir reseptördür. Bu reseptörün ligand tarafından uyarılması, fosfolipaz C'nin aktive olması ve buna bağlı olarak da inozitol 1,4,5-trifosfat, diaçilgliserol ve hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonlarının artması ile sonuçlanır.⁴

Güçlü (düşük nanomolar erimde K_d) ve uzun etkili (yarı ömrü >20 saat) TP antagonistleri geliştirilmiştir; Gr 32191, BMS-180291 (ifetroban) ve BM 13.177 (sulotroban) bunlara örnektir. Bu ilaçlarla çeşitli hayvan türlerinde gözlenen antitrombotik aktivite ve köpekler ve gelinciklerde gözlenen 'cardioprotective' etkiye karşılık, insanlarda yapılan faz II ve III çalışmalarında ümit kırıcı sonuçlar elde edilmiştir.⁴ Ancak, bu bariz başarısızlık üzerine kesin bir yargıya varmadan önce, bu çalışmalarda ciddi yetersizlikler olduğunu belirtmekte yarar vardır; bunlar aşağıda sıralanmıştır: (1) riskteki azalma konusunda gerçekçi olmayan varsayımların araştırılması (örn., başarılı koroner anjiyoplasti sonrasında, geç klinik başarısızlık oranında %50 azalma); (2) heterojen son noktaların bir arada değerlendirilmesi; bunların arasında, daha önceki aspirin çalışmalarında TXA₂ bağımlılığına ilişkin kanıtların saptanmamış olduğu 'klinik açıdan önemli derecede restenoz' da bulunmaktadır; ve (3) Aspirin ve heparin de dahil olmak üzere standart tedavi almış olan unstabil koroner sendrom hastalarında antiiskemik etkinin araştırılması.⁴

Bu ümit kırıcı (fakat büyük oranda öngörülebilir) sonuçlar nedeniyle, GR 32191 ve sulotrobanın klinik araştırmalarına son verilmiştir. Bu bileşiklerden hiç olmazsa birinin, uygun sonlanım noktaları ve gerçekçi bir örneklem büyüklüğü belirlenerek, faz III klinik çalışmalardan geçirilmesini izlemek ilginç olurdu. Düşük doz aspirine kıyasla güçlü TP antagonistlerinin olası avantajları, yakın zamanda, trombosit reseptörünün aspirine duyarlı olmayan agonistlerinin keşfi ile ilişkilidir. Bu agonistlere, COX-2 yolundan köken alan TXA₂ ve araşidonik asidin serbest radikallerle katalize edilen peroksidasyonunun bir ürünü olan F₂-izoprostan, 8-izo-PGF₂ örnek verilebilir.³² İkinci sözü edilen madde, diğer trombosit agonistlerinin eşik altı konsantrasyonları ile sinerjik etki göstererek, tam bir agregasyon yanıtı uyandırabilir ve böylece, lipit peroksidasyonunun artmış olduğu klinik durumlarda trombosit aktivasyonunu kuvvetlendirebilir.³³ Bir TP antagonisti olan S-18886'nın, yakın zamanda tamamlanmış olan faz II çalışmalarında ümit veren sonuçlar elde edilmiştir.

Diğer P2Y₁₂ antagonistleri

Günümüzde, doğrudan P2Y₁₂ antagonisti olan yeni bir ilaç sınıfı (örn., AR-C69931MX) geliştirilmektedir. Bu ilaçların, ADP reseptörünü, klopidogrelden daha etkin bir biçimde bloke edeceği öngörülmektedir.³⁴

Antitrombosit tedaviden yarar görebilecek hastalar

ATT işbirliği grubunun en son yaptığı metaanalizde², yüksek risk taşıyan hastaların uzun süreli antitrombosit tedavi görmesinin, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme veya vasküler ölümden ('ciddi damarsal olaylar') oluşan bileşik sonlanım noktasını %25 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ölümcül olmayan miyokard infarktüsü üçte bir, ölümcül olmayan inme dörtte bir ve vasküler ölüm altıda bir oranında azalmıştır. Ciddi bir vasküler olay geçirme riskindeki mutlak azalma, geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastalarda, 2 yıl boyunca tedavi gören her 1000 hasta için 36; akut miyokard infarktüsü olan hastalarda, 1 ay tedavi gören her 1000 hasta için 38; geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olanlarda, 2 yıl tedavi gören her 1000 olgu için 36; akut iskemik inmesi olan hastalarda, 1 ay boyunca tedavi gören her 1000 hasta için 9; ve stabil anjina, periferik arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon gibi diğer yüksek risk oluşturan durumları bulunan hastalarda ise, 2 yıl boyunca tedavi gören her 1000 olgu için 22 olarak bulunmuştur.² Bu yüksek riskli kategorilerin her birinde mutlak yarar, majör kanama komplikasyonlarının mutlak riskinden daha belirgindir.²

Bu konudaki bilgilerin üçte ikisi aspirin çalışmalarından edinilmiş, kalan üçte birlik kısmında ise tiyenopiridinlerin önemli ölçüde katkısı olmuştur. Bu yüksek riskli koşulların (örn., akut miyokard infarktüsü, akut iskemik inme, unstabil anjina, stabil anjina, atriyal fibrilasyon, geçirilmiş inme veya GİA) her birinde antitrombosit tedavinin etkinliği, primer sonlanım noktaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olan plasebo kontrollü çalışmalarla veya göreceli olarak küçük, yetersiz çalışmaların (örn., periferik arter hastalığı) metaanalizi ile sağlanmıştır.

Tablo 3 Klopidoğrel ve aspirinin birlikte kullanıldığı, sürmekte olan veya planlanan çalışmalar

Çalışma	Klinik koşullar	Hasta sayısı
CHARISMA	Yüksek riskli aterotromboz	15 000
CCS-2/COMMIT	Akut miyokard infarktüsü	40 000
CLARITY/TIM128	Akut miyokard infarktüsü + tromboliz	2200
CASPAR	Periferik arter hastalığına yönelik baypas cerrahisi	460
CAMPER	Periferik arter hastalığına yönelik anjiyoplasti	2000
ACTIVE	Atriyal fibrilasyon	14 000

Hem tiklopidin hem de klopidogrel, yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerde aspirine karşı denenmiş ve her iki çalışmada da, aspirin tedavisi uygulanan gruplarda, önemli vasküler olayların gelişme oranının, istatistiksel açıdan anlamsız düzeyde daha az olduğu, buna, daha az sayıda vasküler ölümün de dahil olduğu anlaşılmıştır.^{20,35} Kronik stabil anjinası olan hastalarda, aspirin (günlük 75 mg), ortalama 50 aylık bir izlem süresinin sonunda, primer sonlanım noktalarının (miyokard infarktüsü veya ani ölüm) ortaya çıkışını %34 oranında azaltmış ve bu denli uzun bir gözlem süresi boyunca, yararlı etkide herhangi bir azalma saptanmamıştır.³⁶ Unstabil anjinalı hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda, hem aspirin hem de tiklopidinin, miyokard infarktüsü ve ölüm oranını yaklaşık %50 azalttığı gösterilmiş ve plasebo kontrollü dört ayrı çalışmada, aspirinin farklı günlük doz spektrumunda (75-1300 mg) kullanımının, hastalara yarar sağladığı ortaya koyulmuştur.^{1,2} Trombositlerdeki COX-1'in aspirin ile, trombosit ADP reseptörü P2Y₁₂'nin de klopidogrel ile bloke edilmesi, ST segment yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda, primer sonlanım noktalarından (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya inme) ilkinin ortaya çıkışında, tek başına aspirin kullanımı ile karşılaştırıldığında, %20'lik bir azalma sağlamak suretiyle aditif etki göstermiştir ve 12 aylık izlem süresi boyunca, bu yararlı etkide herhangi bir azalma gözlenmemiştir.²¹ Beklenildiği gibi bu daha güçlü antitrombosit tedavi olarak aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanıldığı grupta ciddi kanama komplikasyonu gelişen hasta oranı, tek başına aspirin grubunda görüldenden anlamlı olarak daha fazla (sırasıyla %3.7 ve %2.7, P=0.001) bulunmuştur. Günümüzde, bu kombine antitrombosit tedavi stratejisinin etkinlik ve güvenilirliği, akut miyokard infarktüsü olan hastalarda araştırılmaktadır. Akut miyokard infarktüsünde tek başına aspirin, (belirtilerin ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde başlanan 162.5 mg), primer sonlanım noktalarından vasküler ölümü %23, ölümcül olmayan vasküler olayları ise %50 oranında azaltmıştır.³⁷ Halihazırda, klopidogrel ve aspirine ilişkin, yüksek risk taşıyan 75 000 hastayı kapsayan en az altı çalışma sürmektedir (Tablo 3).

Antitrombosit tedavinin yararlar ve riskler dengesi

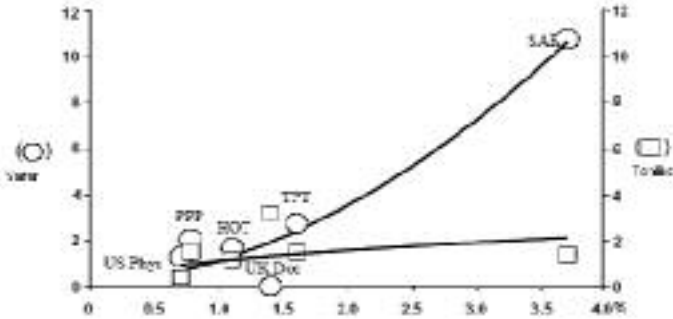
Vasküler tıkanma olaylarının orta-yüksek risk taşıdığı farklı klinik durumlarda aspirinin mutlak yararları, majör kanama (özellikle Gİ sisteme ilişkin) komplikasyonlarının gelişmesinin mutlak riskine kıyasla belirgin olarak daha yüksektir (Tablo 2). Ancak, düşük risk taşıyan bireylerde bu tür bir koruyucu yaklaşımın yarar/risk profili kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, çok küçük bir mutlak yarar çok sayıda sağlıklı bireyin gereksiz kanama komplikasyonları riskine maruz bırakılmasıyla ortadan kalkabilir. Orta-yüksek dozda aspirin kullanımına bağlı üst Gİ sistem kanaması riski, ilacın en düşük etkin dozunu (günlük 75-160 mg) kullanmak suretiyle, ilacı kullanmayanlara³⁸

göre 2.0 mutlak risk düzeyine indirilebilir. Ancak, bu riskin aspirinin 30 mg'ın üzerindeki dozlarında büyük oranda doza bağımlı olmayan antitrombosit etkisi ile ilişkili olduğundan, başka stratejiler (örn., enterik kaplı veya tamponlanmış preparatlar) kullanılarak daha da azaltılması mümkün değildir.¹² Bu nedenle, son yıllarda yapılan çalışmalarda, iskemik kalp hastalığından primer korunma amacıyla düşük doz aspirin kullanımından, hangi hasta gruplarının özellikle yarar göreceği veya zarara uğrayacağı belirlenmeye çalışılmıştır.³⁹⁻⁴¹ Trombozu Önleme Çalışması'nda ("Thrombosis Prevention Trial") yapılan alt grup analizlerine dayanılarak, düşük doz aspirinin, sistolik kan basıncı daha düşük olan bireylerde daha fazla yarar sağlayacağı ileri sürülmüş olmakla birlikte, bu kişilerde dahi yararın olası risklerden daha ağır bastığı konusu tam açıklığa kavuşmamıştır.³⁹ Pratisyen hekimlikte düşük doz aspirin kullanımına ilişkin, yakın zamanda yürütülmesine son verilmiş bir çalışmada, bu koruyucu stratejinin bir veya daha fazla sayıda önemli kardiyovasküler risk faktörüne sahip, 50 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerde kullanılmasının, olumlu bir yarar/risk profiline sahip olduğunu gösterilememiştir.⁴⁰

Primer korunmaya ilişkin dört ayrı çalışmanın meta-analizinde, aspirin tedavisinin, koroner olay gelişme riskinin yılda %1.5'e eşit veya bundan daha fazla olduğu durumlarda güvenli ve kullanmaya değer olduğu ileri sürülmüştür.⁴² Ancak, Şekil 4'te de gösterildiği üzere, Trombozu Önleme Çalışması'nın plasebo kolunda gözlenen risk düzeyi ile³⁹, kronik stabil anjinası olan hastalar üzerinde yürütülen İsveç çalışmasında (SAPAT) saptanan risk düzeyinin³⁶ arasında kalan (yani, yılda %1-3) bu kritik öneme sahip kardiyovasküler risk alanına ilişkin yeterli ve güvenilir klinik çalışma verileri bulunmamaktadır. Şekilde tanımlanan, 'primer' korunmaya ilişkin altı çalışmada, altta yatan kardiyovasküler risk (plasebo kolunda gözlenen, önemli vasküler olayların gelişme oranı) ile aspirin profilaksisinin mutlak yararı arasındaki gerçek ilişki, bu analizlerde kullanılan birleşik sonlanım noktası tanımlamasının yapısından (ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme veya damarsal ölüm) etkilenmiş olabilir. Aspirinin, 'yüksek riskli' klinik durumlarda (kronik stabil anjina dahil), bu kombine sonlanım noktalarının her bir unsuru üzerinde önemli ölçüde etkisi bulunmakla birlikte,^{1,2} 'düşük riskli' bireylerde, uzun dönem antitrombosit profilaksinin ölçülebilir etkisinin, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ile sınırlı olduğunu vurgulamakta yarar vardır.¹

'Primer' korunma çalışmalarından çıkarılacak bir başka ders de, kardiyovasküler riski 'yüksek' olduğu kabul edilen bireylerin dahil edildiği çalışmalarda, kaydedilen majör vasküler olayların gerçek oranının, beklenenden daha düşük ve Amerikalı ve İngiliz hekimlerin üzerinde yapılan çalışmalarda kaydedilenlere (örn., Şekil 4'te, PPP'deki olay oranını PHS ile, TPT'dekini UK-Hekimleri ile

karşılaştırın) benzer olduğudur. Değiştirilebilir risk faktörlerinin, yakın zamanda yapılmış randomize çalışmaların (örn., PPP)⁴⁰ önerdiği doğrultuda agresif bir şekilde tedavi edilmesi, olasılıkla karmaşık metabolik hastalıklarla ve sigara kullanma ile ilişkili TXA2 biyosentezi oranını^{43,45} ve dolayısıyla, aspirine duyarlı trombotik komplikasyonların oranını ve uzun vadeli aspirin profilaksisine olan gereksinimi azaltacaktır.



Plasebo kullananlarda vasküler olayların yıllık riski

Şekil 4 Primer korunmada aspirinin mutlak yararı ve kanama riski. Veriler, farklı kardiyovasküler riskler taşıyan klinik koşullarda yürütülen plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilmiş ve absiste gösterilmiştir. Elde edilen yarar (O), 1000 olgunun 1 yıl boyunca düşük doz aspirin ile tedavi edilmesinde, önemli vasküler bir olayın (ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan veya vasküler ölüm) gelişmesinin önlenildiği hasta sayısı olarak sol ordinat ekseninde görülmektedir. Kanama riski (□), sağ ordinat ekseninde, 1000 olgunun, 1 yıl boyunca düşük doz aspirin ile tedavi edilmesi sonucunda, ciddi kanama komplikasyonu gelişen olguların sayısı şeklinde yer almaktadır. Bu altı çalışmanın her biri için, bazı semboller, uzun süreli aspirin profilaksisi ile ilişkili yararları (O) ve kanama riskini (□) göstermektedir. US Phys, ABD'li Hekimler'in Sağlık Çalışması ("US Physicians' Health Study"); PPP, Primer Korunma Projesi ("Primary Prevention Project"); HOT, Hipertansiyonun Optimal Tedavisi ("Hypertension Optimal Treatment"); UK Doc, İngiliz Hekimler Çalışması ("British Doctors' Trial"); TPT, Trombozu Önleme Çalışması ("Thrombosis Prevention Trial"); SAPAT; İsveç Anjina Pectoris Aspirin Çalışması ("Swedish Anjina Pectoris Aspirin Trial").

Anti-trombosit ilaçların her birine ilişkin öneriler

Aspirin

Anti-trombosit profilaksinin olumlu bir yarar/risk profili sergilediği tüm klinik durumlarda, günde bir kez aspirin kullanılması önerilmektedir. Doza bağımlı GI sistem toksisitesi ve buna bağlı olarak tedaviye uyum üzerindeki olası etkisi göz önüne alınırsa, hekimler, her farklı klinik koşulda, etkin olduğu gösterilmiş en düşük dozu kullanmak konusunda teşvik edilmelidir.¹ Mevcut kanıtlar, yüksek risk taşıyan (yılıda $\geq 3\%$) hastalarda, ciddi vasküler olayların uzun dönemde

önlenmesi amacıyla, 75-100 mg arasındaki günlük aspirin dozlarının kullanımını desteklemektedir. Hemen antitrombotik etkinin gerekli olduğu klinik koşullarda (akut koroner sendromlarda veya akut iskemik inmede olduğu gibi), TXA₂'ye bağımlı trombosit agregasyonunu hızla ve tamamen etmeyi sağlamak amacıyla, tanı konulduğunda, 160-300 mg'lık bir yükleme dozu verilmelidir.² Aspirinin her bir hastadaki antitrombosit etkisini değerlendirmek için trombosit fonksiyonlarının incelenmesi önerilmez.

Günde 75-100 mg arasındaki dozlarda aspirin kullanan hastalarda, proton pompası inhibitörlerinin veya hücre koruyucu ilaçların rutin kullanımı önerilmez, çünkü, bu koşullarda GI sistemini koruyacak bu tür stratejilerin etkinliğini gösteren yeterli sayıda randomize çalışma yoktur.

Aspirin dışı NSAİD'ler, olası kardiyovasküler etkileri yönünden yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, hekimler, vasküler komplikasyon öyküsü bulunan artritli hastalara bu ilaçları yazarken, düşük doz aspirin tedavisini her iki ilacın birlikte kullanımında üst GI sistem kanama riski artsa bile, kesmemelidirler.¹ Düşük doz aspirin ile tedavi görmekte olup, NSAİD tedavisine gereksinim duyan hastalarda, seçici COX-2 inhibitörleri ("coxibs"), geleneksel NSAİDlere kıyasla GI sistem komplikasyonları yönünden daha güvenlidirler.²⁶

Aspirinin onaylanmış kardiyovasküler endikasyonlarının, farklı Avrupa ülkelerinde önemli ölçüde heterojenite göstermesi, bu konuda homojen bir düzenleme yapılması gereksinimini ortaya koymaktadır.

Tiklopidin

Tiklopidinin, mevcut tedavi seçenekleri arasındaki yeri henüz kesinleşmemiştir. Günümüzde tiklopidin, birçok ülkede jenerik bir ilaç olarak kullanıma sunulmuştur ve klopidogrel'e göre fiyatının daha düşük olması, maliyeti azaltıcı bir strateji şeklinde vurgulanmaktadır. Bu iki tienopiridini başa baş karşılaştıran yeterli büyüklükte bir çalışma bulunmasa da,²² dolaylı karşılaştırmalar, klopidogrel'in ciddi kemik iliği toksisitesi oluşturma olasılığının, tiklopidine göre daha az olduğunu ortaya koymaktadır.¹ Daha da ötesi, klopidogrel'in aksine, tiklopidin, yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda kullanılmak üzere onay almamıştır.

Klopidogrel

Klopidogrel, aspirine göre biraz daha etkin olabilirse de, sağladığı ek yararların boyutu istatistiksel açıdan kesin değildir² ve ilgili yetkililer tarafından bu ilaca, aspirin karşısında bir üstünlük atfedilmemiştir. Günde 75 mg dozda kullanılan

klopidogrel, düşük doz aspirin kullanımının kontrendike olduğu, koroner, kardiyovasküler veya periferik arter hastalığı bulunan yüksek riskli hastalar için uygun bir alternatiftir.

CURE çalışmasının yakın zamanda yayınlanan sonuçları,²¹ klopidogrel, FDA'dan, ST yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda kullanımına ilişkin yeni bir onay almasını sağlamıştır. Bu hastalarda klopidogrel, 300 mg'lik bir yükleme dozunun ardından, günde 75 mg dozda kullanılmalıdır. Mevcut kılavuzların, perkütan koroner girişimin zamanlaması, klopidogrel tedavisinin süresi ve GPIIb/IIIa antagonistleri ile beraber kullanımı açısından, uzmanların uzlaşısı ile yeniden düzenlenmesi gerekecektir.^{46,47}

Dipiridamol

Yakın zamanda, yaklaşık 10 000 yüksek riskli hastayı kapsayan toplam 25 çalışmanın gözden geçirilmesi sonucunda elde edilen bulgular, aspirine dipiridamolün eklenmesinin, ciddi vasküler olayların ortaya çıkışını daha da azalttığına ilişkin kesin bir kanıtı rastlanmadığını ortaya koymuş olmakla birlikte,² bu çalışmalardan birinde, imede ciddi bir azalma olabileceği ileri sürülmektedir.⁴⁸ ESPS-2 Çalışması'nda ortaya çıkan bu bariz etkinin nedenleri, dipiridamolün, oral biyoyararlanımı artırılmış yeni preparatının ve 2 kat daha yüksek günlük dozunun (geçmişteki çalışmalarda kullanılan 225 mg'lik doza karşılık 400 mg) kullanılmış olması, klinik açıdan saptanabilir düzeydeki antitrombosit etkiden sorumlu olabileceği şeklindedir. Bir başka olası açıklama da, bu etkinin büyük oranda veya tamamen şansa bağlı olarak ortaya çıkmış olması veya dipiridamolün vazodilatör etkisi sonucunda kan basıncındaki düşüşe bağlı olabileceğidir. Düşük doz aspirinin, uzamış salınımlı dipiridamol (günde iki kez 200 mg) ile birlikte kullanımı, kardiyembolik olmayan serebral iskemik atak geçiren hastaların başlangıç tedavisi için kabul edilebilir bir seçenek olarak görülmekle birlikte,⁴⁹ bu kombinasyonun, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önerilmesi için herhangi bir dayanak bulunmamaktadır.

Absiksimab, eptifibatid ve tirofiban

Ticari kullanımda olan GPIIb/IIIa antagonistlerinin farmakokinetik ve farmakodinamikleri, randomize çalışmaların ayrıntılı verileri ile birlikte incelenmiş ve bu ilaçlar onay almıştır.¹ (adresinden ulaşılabilir). Günümüzde, absiksimabın, kateterizasyon laboratuvarının dışında kullanım alanı bulunmamakla birlikte, GUSTO IV ACS⁵⁰ çalışmasının ümit kırıcı sonuçları, eptifibatid ve tirofibanın da konservatif yaklaşımla tedavi edilen hastalarda yerinin ne olduğunun yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.⁴⁶ Akut koroner sendromu olan ve rutin olarak erken koroner revaskülarizasyon planlanmamış 31 402 hastayı kapsayan ve GPIIb/IIIa antagonistlerinin kullanımını inceleyen tüm majör

randomize klinik çalışmaların yakın zamanda yapılmış bir metaanalizi, 30 gün içinde ölüm veya miyokard infarktüsü geçirme odds oranında %9'luk bir azalma olduğunu ortaya koymuştur.⁵¹ Ancak, %95 güven aralığı %2-16 arasında olduğundan, standart antitrombotik tedavinin yanı sıra, GPIIb/IIIa'nın kısa süreli ve yüksek düzeyde bloke edilmesinin sağladığı ek yararın gerçek boyutu kesin olarak bilinmemektedir. Hatta, GPIIb/IIIa antagonistleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ölüm veya miyokard infarktüsündeki %1'lik mutlak azalma, ciddi kanama komplikasyonlarındaki %1'lik artış ile dengelenmektedir.⁵¹ PARAGON-B Araştırmacıları,⁵² yakın zamanda, dozu ayarlanmış lamifibanın, ST yükselmez akut koroner sendromlu hastalarda klinik sonuçları üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gibi, aşırı kanamaya da yol açtığını bildirmiş ve yukarıda belirtilen belirsizlikleri daha da kuvvetlendirmişlerdir.

Bu nedenle, günümüzde kullanılan GPIIb/IIIa antagonistlerinin erken revaskülarizasyon planlanmamış akut koroner sendromlu hastalardaki yarar/risk profillerinin önemli ölçüde belirsizliğini koruduğuna inanıyoruz. Buna karşılık, perkütan koroner girişim uygulanacak hastalarda intravenöz yoldan bir GPIIb/IIIa blokerinin eklenmesi ile antitrombotik tedavinin etkinliğinin artırılması, girişime ilişkin trombotik komplikasyonların azaltılması açısından uygun bir yaklaşımdır.

Diğer anti-trombotik ilaçlar

Yukarıda da belirtildiği gibi, indobufen, triflusal ve pikotamid, etkinlik ve güvenilirlik açısından sınırlı sayıda kanıtlara dayanılarak, birkaç Avrupa ülkesinde ticari kullanıma sunulmuştur.^{1,2} Bu antitrombotik maddelerin aspirin ile doğrudan randomize karşılaştırmalarına ilişkin ciddi istatistiksel belirsizlikler mevcuttur ve bu çalışmaların istatistiksel gücü, ciddi kanama komplikasyonları açısından iki ilaç arasındaki farkı güvenilir bir biçimde değerlendirmek için yeterli değildir. Bu nedenle, indobufen, triflusal veya pikotamidin, aspirinin yerine kullanılması önerilmemektedir.

Yeni çalışmalara gereksinim duyulan alanlar

Tıkaçıcı arter hastalığı olan hastalarda ciddi vasküler olayların önlenmesine ilişkin stratejiler göz önüne alındığında dikkat edilmesi gereken kilit nokta, genellikle, aktif antitrombotik ilaçlar arasındaki oransal farklılıkların, aktif ilaç ve hiç tedavi almama arasındaki farka göre çok daha küçük olmasıdır. Bu nedenle, toplumsal bazda halihazırda herhangi bir antitrombotik tedavi almayanların tanımlanması ve tedavi edilmesi, tedavi almakta olan hastalarda, bir ilacın kesilip, onun yerine bir başka ilacın başlanmasına göre çok daha fazla yarar sağlayacaktır. Randomize çalışmalar ayrıca, kanama riskinin kabul edilebilir düzeyde olması koşuluyla, aspirine ikinci bir antitrombotik ilacın

eklenmesi ile antitrombotik etkinliğin artırılmasının büyük yarar sağlayabileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, yeni ilaçlara ilişkin randomize çalışmalar tasarlanırken, toplum sağlığı yönünden bu yeni ilacın, aspirinin etkilerine önemli ölçüde katkı yaptığını ortaya koymanın, yeni ilacın aspirine eşdeğer olduğunu kanıtlamaktan çok daha fazla anlamlı olacağı dikkate alınmalıdır. Bu durumda, yanıtlanması gereken iki önemli soru vardır: Öncelikle, aspirinden yarar görme olasılığı bulunan, ancak bu grup hastalarda çalışma kanıtlarının yetersiz olduğu bir hasta tipi var mıdır? İkincisi, aspirine ikinci bir antitrombotik ilacın eklenmesinin yararlı olabileceğini gösteren kanıt nedir ve ileride bu konuda başka ne tür çalışmalar yarar sağlayabilir?

Aspirin, geçirilmiş miyokard infarktüsü veya inme öyküsü olan ya da vasküler tıkanıklığa ilişkin herhangi bir kesin kanıt bulunan yüksek riskli hastalarda kesin bir yarar sağlamanın yanı sıra, ciddi vasküler hastalıkları açısından yıllık riski 'orta düzeyde' (yaklaşık %1-3) olan hastalarda da yararlı olabilir. Miyokard infarktüsü veya inme öyküsünün bulunmadığı durumlarda, ciddi vasküler hastalık gelişme riski 'orta düzeyde' olan ve halihazırda aspirin kullanımının yararlı olduğunu destekleyen çalışma kanıtları bulunmayan iki özel durum söz konusudur: diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği.

(a) Diyabetes mellitus: Arter tıkanıklığı öyküsü bulunan diyabetik hastalarda antitrombosit tedavinin etkili olduğu zaten bilinmektedir, ancak, vasküler hastalık öyküsü bulunmayan daha düşük riskli diyabetik hastalarda antitrombosit tedavinin etkileri kesin değildir. Buna rağmen yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda, Amerikan Diyabet Birliği'nin (American Diabetes Association) bu doğrultudaki önerilerine⁵⁵ karşın, bu tür hastaların dörtte birinden azının düzenli olarak aspirin kullandığı bildirilmiştir.^{53,54} Halen sürmekte olan, Asemptomatik Diyabetik Arter Hastalığının İlerlemesinin Önlenmesi (Prevention of Progression of Asymptomatic Diabetic Arterial Disease-POPADAD) çalışmasında, koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan (fakat ayak bileği brakial basınç endeksi azalmış) 1200 diyabetik hastada, aspirin, plasebo ile karşılaştırılmaktadır. Ancak bu çalışma, etkinlik ve güvenilirlik açısından kesin kanıtlar sağlamak için yeterince geniş çaplı değildir ve diyabet prevalansının gelecek on yıllarda önemli ölçüde artacağı öngörüldüğünden, benzer çalışmaların öncelikli olarak planlanması önem taşımaktadır.⁵⁶

(b) Kronik böbrek yetersizliği: Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalar arasında kardiyak mortalite, genel toplumdakine göre yaklaşık 20 kez daha fazladır ve vasküler hastalık gelişmemiş hafif böbrek yetmezliğinde (örn., serum kreatinini > 150 µmol/L veya 1.7 mg/dL) bile, vasküler olayların gelişme riski 2-3 kat artmıştır.⁵⁷ Ancak, çoğunluğu kısa vadeli olan bazı çalışmaların sonuçları, antitrombosit tedavinin, böbrek yetersizliği olan hastalarda ciddi vasküler

olayların gelişmesini önleyebildiğini ortaya koysa da,² böbrek hastalığı kanama riskini artırdığından,⁵⁸ aspirinin sağlayacağı herhangi bir yararın yerine, belirgin olarak kanamaya ilişkin mutlak riskin artması nedeniyle olumsuz bir sonuç doğurabilir. Son dönem böbrek yetersizliği son derece nadir bir durum olsa da, daha düşük derecede böbrek yetersizlikleri, özellikle de yaşlı hastalarda sık ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, değişik derecelerde böbrek yetersizliği olan hastalarda aspirini plasebo ile karşılaştıran bir çalışma önemli olabilir.

Bariz bir vasküler hastalık öyküsü bulunmayan ve vasküler bir hastalık gelişme riski yılda %1 civarında veya daha az olan düşük riskli bireylerde, ciddi vasküler olayların gelişme riskindeki çok küçük bir mutlak azalma (örn., her 1000 için birkaç daha az), ciddi kanamalarda küçük bir artış (örn., her 1000 için birkaç daha fazla) olması ile ortadan kalkacaktır. Önceden sağlıklı bireylerde vasküler hastalıklardan primer korunmada aspirinin uygun olarak kullanıldığından emin olmak için, bu tür hastaların hangilerinde (tabii böyle hastalar varsa), elde edilecek yararların, risklere açıkça ağır bastığını kesin bir şekilde belirlemek gerekir. Pratik açıdan bakıldığında bu ifade, görünüşte sağlıklı olup, ciddi vasküler hastalık gelişmesi açısından birden çok risk faktörü taşıyan ve yıllık riski 'orta düzeyde' (yani, %1-3) olan hastaları tanımlamamız gerektiği anlamına gelmektedir. Düşük riskli toplumlarda aspirinin kontrol ile karşılaştırıldığı tamamlanmış çalışmalardan elde edilen bireysel hasta verilerinin halen sürmekte olan metaanalizi, bu durumun açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, halen yürütülmekte olan, kadınlar [Kadın Sağlığı Çalışması-Women's Health Study⁵⁹] ve ayak bileği brakial endeksi azalmış hastalar [Asemptomatik Ateroskleroz Çalışması-the Aspirin in Asymptomatic Atherosclerosis [AAA] Study] üzerinde yapılan birkaç çalışmada da bu sorunun yanıtı irdelenmektedir. Ancak, 80 yaş ve üzerindeki kişilerde aspirinin etkilerine ilişkin çok az bilgi mevcuttur ve bu grupta aspirini plasebo ile karşılaştıran çalışmalara gereksinim vardır.

Dipiridamol, tienopiridinlerden tiklopidin ve klopidogrel ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin aspirinle birlikte kullanımlarını, aynı doz aspirinin tek başına kullanımı ile karşılaştıran çalışmalarda incelenmiştir. Güncellenmiş ATT metaanalizinde, dipiridamolün aspirine eklenmesinin, ciddi vasküler olaylarda anlamlı olmayan ek bir azalmaya yol açtığı,² fakat tekrarlayan inme riskinde ise anlamlı ek bir azalma olabileceği belirlenmiştir. Halen sürmekte olan, Avrupa ve Avustralya Geri Dönebilir İskemide İnmeyi Önleme Çalışması [European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT)], aspirine dipiridamol eklenmesinin, inmeyi önlemede gerçek bir değeri olup olmadığını açıklığa kavuşturmaya yardımcı olacaktır.⁶⁰

Geniş çaplı bir araştırma olan, Unstabil anjınada Yineleyen Olayların önlenmesinde Klopidoğrel (Clopidogrel in Unstable anjına to prevent Recurrent Events-CURE) çalışması, unstabil anjinası olan hastalarda, klopidoğrelin aspirine eklenmesinin, ciddi vasküler olay gelişme riskini beşte bir kadar azalttığını ortaya koymuştur.²¹ Halen sürmekte olan Çin Kalp Çalışması (Chinese Cardiac Study-CCS-2)⁶¹ adlı benzer bir başka çalışmada, ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü hastalarında, aspirine klopidoğrel eklenmesinin etkileri değerlendirilmektedir. Yine sürmekte olan birçok çalışmada, aspirin ve klopidoğrel kombinasyonu, bir başka aktif antitrombosit rejim ile kıyaslanmaktadır; ancak bu çalışmaların hiçbiri, aspirine klopidoğrel eklenmesinin ek yarar sağlayıp sağlamadığını ortaya koymak üzere tasarlanmamıştır. Bu nedenle, geçirilmiş miyokard infarktüsü, inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda ve özellikle de aspirin kullanmakta iken bu tür bir olay geçirenlerde ('aspirin etkisizliği' olarak adlandırılmaktadır), klopidoğrel (veya belki de ADP'ye bağımlı trombosit agregasyonunu inhibe eden bir başka antitrombosit ilaç) ve aspirin kombinasyonunun, aynı aspirin rejimi ile karşılaştırıldığı uzun vadeli çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç

Miyokard infarktüsü, inme ve vasküler ölümün önlenmesine yönelik gelişme sağlayacak birçok olası strateji bulunmaktadır. Önemli noktalardan biri, aspirin kullanımından yarar göreceği bilinen kişilerde aspirinin yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktır (Tablo 4). Yakın zamanda yapılmış olan gözlemsel çalışmalar, aspirin kullanımından yarar sağlayacak olan hastaların birçoğunun aspirin kullanmadığını göstermiştir ve bu durumu düzeltmek için ciddi çaba harcamak gereklidir. Ancak, bazı hastalarda aspirin kullanım oranının düşük olması, bu tür kullanımın uygun olduğunu savunan randomize kanıtların yetersiz bulunmasından kaynaklanmaktadır. Vasküler tıkanıklık öyküsü olmayan diyabetik hastalar bunlara önemli bir örnek teşkil eder ve bu alanda yeni çalışmalara gereksinim vardır. Ancak, halihazırda aspirin kullanmakta olan yüksek riskli hastalarda en büyük yarar, olasılıkla koşullara göre ya bir antitrombosit ajan ya da bir antikoagülan olmak üzere, ikinci bir antitrombotik ilacın eklenmesiyle elde edilecektir, bu stratejiyi destekleyen bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, bu konuda daha fazla kanıt gereksinim vardır. Bunun aksine, mevcut bir antitrombotik ilacın yerine, aynı (veya benzer) tipte bir başka ilacın kullanılması, kardiyovasküler korunmada önemli bir katkı sağlamaz, çünkü bu tür ilaçlar arasında gerçek anlamda çok az fark vardır (ve zaten, bunu ortaya koyacak ölçüde geniş çaplı çalışmalar son derece pahalıdır).

Tablo 4 Çeşitli damar hastalıklarında anti-trombosit ilaçların kullanımına ilişkin öneriler

Klinik Koşullar	Tavsiye	Özellikler	Evre3	Kaynak
İskemik Kalp Hastalığı Kronik stabil anjina	aspirin klopidogrel	Aspirine alternatif olarak	1A 1C+	2,36 20
ST-segment yükselmesiz Akut Koroner Sendromlar b	aspirin Klopidogrel+aspirin iv GP1Ib/IIIa inhibitörleri	Tek başına aspirinden daha etkili İşlem çevresi kullanım	1A 1A 1A 1A	21 62 2
	PKG olmadan		1A	2
ST yükselmeli AMİB	klopidogrel+aspirin iv GP1Ib/IIIa inhibitörleri	Tek başına aspirinden daha etkili tirofiban or epifibatide	1A 2A	21 50,63,64
	primer PKG ile birlikte	abciximab	1A 1A	2 65-68
Geçirilmiş MI	aspirin klopidogrel	Aspirine alternatif olarak	1A 1A	20 69
Koroner Bypass cerrahisi sonrasında Elektif PKG	aspirin aspirin klopidogrel ticlopidin iv GP1Ib/IIIa inhibitörleri		1A 1A 1A 1A 2A	62 62 62 62 62
Akut iskemik inme/TIA Geçirilmiş inme/TIA	aspirin aspirin	Stent uygulanması durumunda Stent uygulanması durumunda Stabil hastalarda evre 2	1A 1A	2,49 2,49
Priferik damar hastalığı	klopidogrel aspirin	Aspirine alternatif olarak	1A 1C+	20 2,70
Yüksek riskli gruplarda primer korunma	klopidogrel	Aspirine alternatif olarak	1A	20
Diabetes mellitus	aspirin		2B	71
Hipertansiyon	aspirin	Orta düzeyde risk taşıyan veya yüksek risk taşıyan Warfarin kullanmaya aday olmayan hastalarda	2A	72
Atriyal Fibrilasyon	aspirin	Warfarin kullanmaya aday olmayan hastalarda Romatizmal kapak hastalığı	1A	2
Kapak Hastalığı	aspirin	Mekanik kapaklı hastalarda warfarinle birlikte	1B	2,73
Kapak Cerrahisi	aspirin		2B	2,74

a Antitrombotik ajanlar için öneri evreleri; Guyatt ve ark 75 tarafından tanımlanmıştır. Evre 1, elde edilecek yararların, risklere, getireceği yüke ve maliyete ağır bastığını göstermektedir. Evre 2, yarar ve riskler arasındaki yara-risk dengesinin büyük ölçüde belirsiz olduğunu ifade etmektedir. Mevcut kanıtların yönetsel değeri, A, B veya C şeklinde özetlenmiştir; bu kategoriler, yöntemin zayıflığı, tutarsız sonuçlar, bulguların genellenmesi veya gözlemsel çalışma olması nedeniyle, yapılan önerinin güvenilirliğindeki azalmaya işaret etmektedir. ESC kılavuzunda, daha farklı bir evreleme sistemi benimsenmiştir.

B ESC kılavuzları sitesinde mevcuttur.

C DipiridamolAvrupanın bazı ülkelerinde mekanik kapaklardaki kullanımda onaylıdır.

Özet

Aterotrombozu önleyebilen antitrombosit ilaçlar

- Trombosit agregasyonunu değişik etki mekanizmaları göstererek baskılayan yaklaşık 20 ilaç bulunmaktadır.
- Ancak, trombosit agregasyonunun ex vivo ölçülen inhibisyonu, her zaman aterotrombozun önlenmesi anlamına gelmez.
- Yeterince geniş çaplı randomize çalışmalarda plaseboya karşı başarılı bir biçimde incelenmiş olan ilaçlar arasında, kronik oral kullanım için aspirin, tiklopidin ve klopidogrel, kısa süreli intravenöz uygulama içinse absiksimab, tirofiban ve eptifibatid sayılabilir.

Anti-trombosit tedaviden yarar görebilecek hastalar

- Yüksek riskli hastaların uzun süre antitrombosit tedavi kullanmaları, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme veya vasküler ölümden oluşan kombine sonlanım noktasında ('ciddi damarsal olaylar') %25 kadar bir azalmaya yol açmıştır.
- Ciddi bir vasküler olay geçirme riskindeki mutlak azalma, geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastalarda, 2 yıl boyunca tedavi gören her 1000 hasta için 36; akut miyokard infarktüsü olan hastalarda, 1 ay tedavi gören her 1000 hasta için 38; geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olanlarda, 2 yıl tedavi gören her 1000 olgu için 36; akut iskemik inmesi olan hastalarda, 1 ay boyunca tedavi gören her 1000 hasta için 9; ve stabil anjina, periferik arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon gibi diğer yüksek risk oluşturan durumları bulunan hastalarda ise, 2 yıl boyunca tedavi gören her 1000 olgu için 22 bulunmuştur.
- Yüksek riskli bu kategorilerin her birinde, mutlak yararlar, ciddi kanama komplikasyonunun mutlak riskinden daha ağır basmaktadır.

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlar

- Hem tiklopidin hem de klopidogrel, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastalarda aspirin ile karşılaştırılmıştır ve her iki çalışmada da aspirin ile tedavi edilen grupta ciddi vasküler olayların gelişme oranı, istatistiksel açıdan anlamlı olmayan düzeyde daha düşük bulunmuştur; buna daha az sayıda vasküler ölüm de dahildir.

- Kronik stabil anjinası olan hastalarda aspirin (günde 75 mg), ortalama 50 aylık bir izlem süresi boyunca, primer sonlanma noktalarından birinin (miyokard infarktüsü veya ani ölüm) ortaya çıkışını %34 oranında azaltmış ve bu kadar uzun bir izlem süresi dahilinde, elde edilen yararada herhangi bir azalma olmamıştır.
- Unstabil anjinalı hastalarda yapılan randomize çalışmalarda, hem aspirin hem de tiklopidinin, miyokard infarktüsü ve ölüm oranını yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiş ve dört ayrı plasebo kontrollü çalışmada, aspirinin, geniş günlük doz aralığında (75-1300 mg) yarar sağlayabildiği ortaya konulmuştur.
- Trombositlerdeki COX-1'in aspirin ile, ADP reseptörü P2Y₁₂'nin klopidogrel ile bloke edilmesi, ST segment yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda, primer sonlanım noktalarından birinin ortaya çıkışını (kardiyovasküler ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya inmeden), tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında, %20 azaltarak aditif bir etki oluşturmuştur; 12 aylık izlem süresi boyunca, elde edilen ek yararada herhangi bir azalma saptanmamıştır.
- Günümüzde, bu kombine antitrombosit tedavi stratejisinin etkinlik ve güvenilirliği, akut miyokard infarktüsü olan hastalarda araştırılmaktadır. Akut miyokard infarktüsünde tek başına aspirin, (belirtilerin ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde başlanan 162.5 mg), primer sonlanma noktalarından vasküler ölümü %23, ölümcül olmayan vasküler olayları ise %50 oranında azaltmıştır.

Antitrombosit tedavinin yararları ve riskleri arasındaki denge

- Vasküler tıkanmaya ilişkin orta-yüksek riskli farklı klinik durumlarda, aspirinin mutlak yararları, esasen ciddi kanama (özellikle GI sisteme ilişkin) komplikasyonlarının gelişme riskine ağır basmaktadır (Tablo 2). Ancak, düşük risk taşıyan bireylerde, bu tür bir koruyucu yaklaşımın yarar/risk profili kesin olarak bilinmemektedir.
- Primer korunmaya ilişkin dört ayrı çalışmanın metaanalizinde, aspirin tedavisinin, koroner olay gelişme riskinin yılda %1.5'e eşit veya bundan daha fazla olduğu durumlarda güvenli ve kullanmaya değer olduğu ileri sürülmüştür.

Her bir antitrombosit ilaca ilişkin öneriler

Aspirin

- Günde bir kez aspirin kullanımı, antitrombosit profilaksinin olumlu bir yarar/risk profilinin bulunduğu tüm klinik durumlarda önerilmektedir.
- GI sistem üzerindeki toksisitesi ve bunun tedaviye uyum üzerindeki olası

etkisi nedeniyle, hekimler her bir klinik koşulda etkili olduğu gösterilmiş en düşük dozu kullanmak üzere teşvik edilmelidir.

- Mevcut kanıtlar, yüksek riskli hastalarda (yılıda $\geq 3\%$), uzun vadeli korunma için günlük 75-100 mg'lik dozların kullanımını desteklemektedir.
- Hemen antitrombotik etkinin gerekli olduğu klinik koşullarda (akut koroner sendromlar veya akut iskemik imede olduğu gibi), TXA₂'ye bağımlı trombosit agregasyonu hızla ve tamamen baskılamak için, tanı konulduğu anda 160 mg'lik bir yükleme dozu verilmelidir.
- Her bir hastada, aspirinin antitrombosit etkisini değerlendirmek için trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmez.
- Günlük 75-100 mg dozda aspirin kullanan hastalarda, proton pompası inhibitörleri veya hücre koruyucu ilaçların rutin kullanımı önerilmez, çünkü bu koşullarda bu tür koruyucu yaklaşımların etkinliğini gösteren randomize çalışmalar mevcut değildir.
- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİDler), olası kardiyovasküler etkileri açısından yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, hekimler geçirilmiş vasküler komplikasyonları olan artritli hastalara bu ilaçları yazarken, düşük doz aspirin tedavisini kesmemelidir.
- Geleneksel NSAİDler (örn, ibuprofen) ile aspirin arasındaki olası farmakodinamik etkileşimler nedeniyle, düşük doz aspirin kullanan ve NSAİD tedavisine gereksinim duyan hastalarda, seçici COX-2 inhibitörlerinin kullanımı yarar sağlayabilir.

Tiklopidin

- Mevcut ilaç seçenekleri arasında tiklopidinin rolü kesin değildir. Tiklopidin, günümüzde birçok ülkede, jenerik bir ilaç olarak kullanımda bulunmaktadır ve klopidogrelle göre daha düşük fiyatı, maliyeti azaltıcı bir yaklaşım olarak vurgulanmaktadır.
- Bu iki tienopiridin başa baş karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmamakla birlikte, dolaylı kıyaslamalar, klopidogrelin kemik iliği üzerindeki toksik etkisinin, tiklopidine göre daha az olduğunu ortaya koymaktadır.
- Klopidogrelin aksine, tiklopidin, yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda kullanılmak üzere onaylanmamıştır.

Klopidogrel

- Klopidogrel aspirinden biraz daha etkin olmakla birlikte, sağladığı ek yararın boyutu istatistiksel açıdan belirgin değildir ve ilgili yetkililer tarafından bu ilaca, aspirine göre bir üstünlük atfedilmemiştir.
- Günde 75 mg'lik dozda kullanılan klopidogrel, koroner, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı bulunan ve düşük doz aspirin kullanması kontrendike olan yüksek riskli hastalarda uygun bir alternatiftir.

- CURE çalışmasının sonuçları, ST segment yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrel kullanımı ile ilgili yeni bir endikasyonun onaylanmasına yol açmıştır. Bu endikasyonda klopidogrel, 300 mg'lik yükleme dozunun ardından günde 75 mg dozda kullanılmalıdır. Mevcut kılavuzların, perkütan koroner girişimin zamanlaması, klopidogrel tedavisinin süresi ve GPIIb/IIIa antagonistleri ile beraber kullanımı açısından, uzmanların uzlaşısı ile yeniden düzenlenmesi gerekecektir.

Dipiridamol

- Düşük doz aspirinin, uzamış salınlı dipiridamol (günde iki kez 200 mg) ile birlikte kullanımı, kardiyembolik olmayan serebral iskemik olayların görüldüğü hastaların başlangıç tedavisi için kabul edilebilir bir seçenek olarak benimsenmiş olmakla birlikte, bu kombinasyonun iskemik kalp hastalığı olan hastalarda kullanımını önermek için yeterli bir temel bulunmamaktadır.

Absiksimab, eptifibatid ve tirofiban

- Halihazırda kullanılan GPIIb/IIIa antagonistlerinin, akut koroner sendromu bulunan ve rutin olarak erken revaskülarizasyon planlanmayan hastalardaki yarar/risk profilleri büyük oranda belirsizdir.
- Bunun aksine, perkütan koroner girişim uygulanacak olan hastalarda, intravenöz yoldan kullanılan bir GPIIb/IIIa antagonistinin eklenmesiyle anti-trombosit tedavi etkinliğinin artırılması, girişimsel işleme ilişkin trombotik komplikasyonların azaltılması için uygun bir stratejidir.

Diğer anti-trombosit ilaçlar

- Indobufen, triflusal ve pikotamid, etkinlik ve güvenilirliklerine ilişkin sınırlı miktarda kanıta dayanılarak, birkaç Avrupa ülkesinde ticari kullanıma sunulmuştur.
- Bu anti-trombosit maddelerin aspirin ile doğrudan randomize karşılaştırmalarına ilişkin ciddi istatistiksel belirsizlikler mevcuttur ve bu çalışmaların istatistiksel gücü, ciddi vasküler olaylar açısından iki ilaç arasındaki farkı güvenilir bir biçimde değerlendirmek için yeterli değildir. Bu nedenle, indobufen, triflusal veya pikotamidin, aspirinin yerine kullanılması önerilmemektedir.

Sonuçlar

- Miyokard infarktüsü, inme ve vasküler ölümün önlenmesinde gelişme sağlayacak birkaç olası strateji bulunmaktadır. Önemli noktalardan biri, aspirin kullanımından yarar göreceği bilinen kişilerde aspirinin yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktır (Tablo 4). Yakın zamanda yapılmış olan araştırmalar, aspirin kullanımından yarar sağlayacak olan hastaların

birçoğunun aspirin kullanmadığını göstermiştir ve bu durumu düzeltmek için ciddi çaba harcamak gereklidir.

- Ancak, bazı hastalarda aspirin kullanım oranının düşük olması, bu tür kullanımın uygun olmadığını savunan randomize kanıtların yetersiz bulunmasından kaynaklanmaktadır. Vasküler tıkanıklık öyküsü olmayan diyabetik hastalar bunlara önemli bir örnek teşkil eder ve bu alanda yeni çalışmalara gereksinim vardır.
- Ancak, halihazırda aspirin kullanmakta olan yüksek riskli hastalarda en büyük yarar, olasılıkla koşullara göre ya bir antitrombotik ajan ya da bir antikoagülan olmak üzere, ikinci bir antitrombotik ilacın eklenmesiyle edilecektir, bu stratejiyi desteleyen bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, bu konuda daha fazla kanıt gereksinim vardır.
- Bunun aksine, bir antitrombotik ilacın yerine, aynı (veya benzer) tipte bir başka ilacın kullanılması, kardiyovasküler korunmada önemli bir katkı sağlamaz, çünkü bu tür ilaçlar arasında gerçek anlamda orta düzeyde bir fark vardır

Kaynaklar:

1. Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:395-635.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BAU2002*;324:71-86.
3. Kroll MH, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo J, Schafer Al, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William a Wilkins; 1998, p. 261-91.
4. Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer Al, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 1181-92.
5. Kaushansky K. Regulation of megakaryopoiesis. In: Loscalzo J, Schafer Al, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 173-93.
6. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7634-9.
7. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 (5 synthesis. *J Cell Biol* 2001; 154:485-90.
8. Patrono C, Patrignani P, Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase- selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001 ;108:7-13.

9. FitzGerald GA, Austin S, Egan K et al. Cyclooxygenase products and atherothrombosis. *Ann Meet* 2000;32(Suppl 1):21-6.
10. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH et al. Inhibition of platelet recruitment by endothelial cell CD39/ecto-ADPase: significance for occlusive vascular diseases. *Ital Heart J* 2001 ;2:824-30.
11. Cicmil M, Thomas JM, Leduc M et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 signaling inhibits the activation of human platelets. *Blood* 2002;99:137-44.
12. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
13. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (Cyclooxygenase) -1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271:33157-60.
14. Cipollone F, Patrignani P, Greco A et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;96:1109-16.
15. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;355:1295-305.
16. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
17. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
18. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000;84:891-6.
19. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001 ;409:202-7.
20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
21. CURE Steering Committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 ;345:494-502.
22. Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.

23. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
24. Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11:382-7.
25. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-23.
26. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001 ;345:433-42.
27. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
28. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-6.
29. Peter K, Schwarz M, Ylance J et al. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (alphaIIb beta3) inhibitors. *Blood* 1998;92:3240-9.
30. Cox D, Smith R, Quinn M et al. Evidence of platelet activation during treatment with a GPIIb/IIIa antagonist in patients presenting with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1514-9.
31. MacLouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemostas* 1998;79:691-705.
32. Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17:2309-15.
33. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;102:1007-13.
34. Storey F. The P2Y₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets* 2001; 12:197-209.
35. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1259-65.
36. Juul-Mb'ller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
37. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.

38. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combination of these agents. *Arthritis Res* 2001 ;3:98-101.
39. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:13-7.
40. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
41. Hayden M, Pignone M, Phillips C et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
42. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001;85:265-71.
43. Nowak J, Murray JJ, Gates JA et al. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987;76:6-14.
44. Davi G, Catalano I, Aversa M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type-II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1769-74.
45. Davi G, Notarbartolo A, Catalano I et al. Increased thromboxane biosynthesis in type Ma hypercholesterolemia. *Circulation* 1992;85:1792-8.
46. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001 ;358:1533-8.
47. Cannon CP, Turpie AGG. Unstable anjina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2640-5.
48. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neural Sci* 1996;143:1-13.
49. Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119:300S-20S.
50. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
51. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.

52. The Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:316-21.
53. Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1097-101.
54. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of anti-oxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20:725-31.
55. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *DiabetesCare* 2002;25(Suppl 1):S78-9.
56. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997;14(Suppl 5):S1-S85.
57. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-52.
58. Jubilerer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5:219-25.
59. Buring JE, Hennekens CH, for the Women's Health Study Research Group A. The Women's Health Study: summary of the study design. *J Myocardisch* 1992;4:27-9.
60. De Schryver ELLM, on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Group. Design of ESPRIT: An International Randomized Trial for Secondary Prevention after Non-Disabling Cerebral Ischaemia of Arterial Origin. *Cerebro-vasc Dis* 2000; 10:147-50.
61. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Rationale, design and organisation of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomised trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:435-41.
62. Popma JJ, Ohman EM, Weitz J et al. Anti-thrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; 119:3215-365.
63. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
64. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa

- with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
65. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
 66. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-21.
 67. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 ;344:1895-903.
 68. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
 69. Stein PD, Dalen JE, Goldman S et al. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 2001;119:278S-82S.
 70. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001 ;119:2835-995.
 71. TORS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.
 72. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
 73. Salem DN, Daudelin DH, Levine HJ et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001; 119:2075-19S.
 74. Stein PD, Alpert JS, Bussey HJ et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001 ;119:2205-75.
 75. Guyatt G, Schunemann H, Cook D et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 2001; 119:35-75



Sağlıklı Kalplerle Geleceğe

Darülaceze Cd. Fulya Sk. Ekşioğlu İş Merkezi 9/1 Okmeydanı, 34384 İstanbul
T. 212 221 17 30 / 38 F. 212 221 17 54
ikd@ikd.org.tr www.ikd.org.tr