

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

Kardiyoloji

Kardiyovasküler Hastalıklarda Aspirin

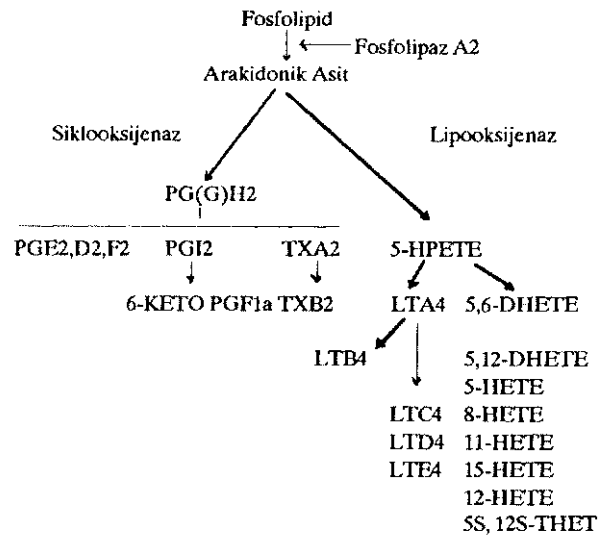
F.Cankat TULUNAY*

Son yıllarda gittikçe artan bir şekilde aspirin çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Weiss ve ark.¹ ve O'Brien'm² aspirinin trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini ve Vane'in³ bu inhibisyonun aspirinin trombosit siklooksijenazını inhibe etmesine bağlı olduğunu göstermelerinden sonra bu konuda yaygın klinik araştırmalar başlamıştır.

PROSTASİKLİN

Trombositlerde tromboksan A2 (TXA2) ve damar duvarında prostasiklin (PGI2) yapımının Moncada ve Vane⁴ tarafından gösterilmesi vasküler fizyopatolojide çok önemli yeni kavramların gelişmesine yol açmıştır. PGI2 bir dienoik bisiklik eikosanoi olup membran yağ asitlerinden (arakidonik asit) teşekkül eder. PGI2 fizyolojik pH larda son derece dayanıksız olup (yan ömrü 3 dakika civarında) süratle 6-keto-PGF1 alfa'ya metabolize olur. Endotel hücrelerinde arakidonik asitten prostaglandin yapımı demir ihtiva eden siklooksijenaz enzimi tarafından sağlanır ve bu enzim aspirin ile inhibe olur. Bir çok ilaç ve endojen mediyatör endotel ve düz kas kültürlerinde PGI2 yapımını stimüle ederler. Bradikinin, kolin esterleri, arakidonik asit, PGH2, trombin, tripsin, trombosit growth faktörü, epidermal growth faktör, interlökin 1 ve adenin nükleotidleri gibi endojen maddeler bir taraftan PGI2 salıverilmesine yol açarken diğer taraftan endotelden EDRF (endothel derived relaxing factor) salıverilmesini de stimüle ederler.⁵ Prostrasiklinin trombositleri baskılayıcı ve vazodilatör etkileri trombosit ve vasküler düz adelede adenilat siklaz stimülasyonu aracılığı ile olur.⁶ PGI2 in trombosit agregasyonunu önleyici ve vazodilatör etkileri

dışında fibrinolitik ve sitoprotektif etkileri de mevcuttur. Her ne kadar fibrinolitik etkisi in vitro olarak gösterilememişse de ex vivo olarak bu etki gözlenebilmektedir. Son zamanlarda PGI2 in sitoprotektif etkisi için iki değişik terim kullanılmaya başlanmıştır. In vitro olarak ortaya çıkarttığı koruyucu etki "cellular protection" olarak isimlendirilmekte ve in vitro olarak trombositlerin dejenerasyonunu önleme, kardiyak miyozitleri hipoksik hasara karşı koruma, gliyal hücreleri ve nöronları anoksiye karşı koruma, hepatositleri çeşitli kimyasal hasarlara karşı koruma bu gruptan sayılmaktadır. İn vivo olarak ise iskemik cilt ülserlerinin iyileşmesini hızlandırma, beyin ve kalpte postiskemik reperfüzyon hasarını önleme, bazı maddelerin ülserojen etkisini önleme, renal transplantların perfüzyonunun artırma gibi özellikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve bu koruyucu etki "histoprotection" olarak isimlendirilmiştir.



*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD

13-HODDE

Buchanan ve ark. 1985 de endotel hücrelerinin PGI₂ dışında bir lineoik asit ürünü olan 13-HODDE (13 hidroksi oktadecadienoik asit) ürettiklerini göstermişlerdir. Trombin veya kalsiyum iyonoforları damar endotelinde 13-HODDE konsantrasyonunu düşürür tripsin ise tamamen ortadan kaldırır. 13-HODDE trombositlerin damar duvarına adezyonunu önleyen ve siklooksijenazdan etkilenmeyen bir maddedir. Bu sebeple siklooksijenaz inhibisyonundan sonra damar duvarında PGI₂ seviyesi azalsa da 13-HODDE seviyesi değişmediği için trombositlerin damar duvarına adezyonları önlenmeye devam eder.

TROMBOKSAN

Tromboksan A₂ (TXA₂), prostaglandin H₂ (PGH₂) ve PGG₂ nin endoperoksit ara ürünüdür. TXA₂ ve PGH₂ benzer farmakolojik özelliklere sahip olup, her ikisi de trombosit agregasyonunu başlatır, vasküler ve pulmoner düz kasları kasar, membranlarda litik aktivite gösterir ve lökosit adezyonuna sebep olurlar. Tromboksan sentezi için gerekli enzimler her ne kadar bol miktarda trombosit ve lökositlerde bulunmaktaysa da, akciğer dokusu, kan damarları ve diğer dokularda da tromboksan sentez kapasitesi mevcuttur. TXA₂ trombosit agregasyonu, ani ölümler, koroner trombozu, miyokard infarktüsü ve şok gibi çeşitli bozuklukların etyopatogenez ve fizyopatolojisinde önemli rol oynar.

Tromboksanın çeşitli fizyopatolojik hadiselerdeki rolü bir taraftan siklooksijenaz ve tromboksan sentetaz inhibitörleri ile araştırılırken diğer taraftan tromboksan reseptörlerine selektif ve yüksek affinite de etki eden agonist ve antagonistlerin keşfi ile daha spesifik olarak araştırılmaya başlanmıştır.

İmidazol ve dazoksiben gibi tromboksan sentetaz inhibitörleri trombositlerdeki tromboksan sentezini doza bağımlı olarak inhibe ederler. Fakat bunlar damar duvarında PGG₂ ve PGH₂ gibi prostaglandin endoperoksitlerin yapımını veya aktivitesini önlemezler aksine sentez yönünü PGD₂ ve PGF_{2a} gibi bronko ve vazokonstriktör maddelerin sentezi yönüne değiştirirler, koroner arterlerdeki kasılmaları önlemezler. Ayrıca tromboksan sentetaz inhibitörlerinin çoğu kısa etkili olup henüz

klirik etkenlikleride tam olarak gösterilememiştir. Son yıllarda BM 13.177, BM13.505, SQ 29548 ve GR 32191 gibi yüksek affiniteli ve spesifik tromboksan reseptör antagonistleri keşfedilmiş olup bunlar TXA₂ ve benzeri maddelerin yaptığı trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyonu etkili bir şekilde antagonize ederken prostaglandin sentezini etkilememektedirler. Henüz araştırma safhasında olan bu maddelerin etkilerinin daha iyi anlaşılması tromboksanın önemli rolü olduğu ani ölümler (sudden death), koroner trombozu, miyokard infarktüsü ve sirkülatuar şok gibi hastalıkların mekanizmalarının daha iyi açıklanabilmesine ve bu hastalıkların hastalıkların tedavilerinde yeni gelişmelere yök açacaktır.

ASPIRİN VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Aspirinin in vitro şartlarda çok düşük dozlarda dahi siklooksijenazı inhibe ederek trombosit agregasyonunu önlemesinin gösterilmesinden sonra aspirinin klinikte antitrombotik olarak kullanılması düşünülmüş ve 1960 larda venöz trombozların önlenmesi için klinik araştırmalar başlatılmıştır. 1970 başlarında aspirin arteryel trombozların önlenmesinde kullanılmış ve 1970 sonlarında neticelerin incelenmesi sonunda aspirinin kesin olarak miyokard infarktüsü geçirenlerde reinfarktüs riskini azalttığı tesbit edilmiştir. Bunun üzerine hemen her ülkede çok geniş çaplı araştırmalar yapılmaya başlamış ve bu çalışmaların bir kısmı halen de devam etmektedir. Aspirinin sağlıklı kişilerde vasküler hadiseleri önlemesinin gösterilmesi oldukça zordur. Çünkü orta ve ileri yaşlarda dahi arteryel vasküler hastalıkların insidansı çok yüksek değildir ve bunu değerlendirebilmek için onbinler ve hatta yüzbinlerce kişi üzerinde kontrollü ve uzun süren araştırmalar gerekmektedir.

Neden aspirin?

Kardiyovasküler hastalıkların primer ve sekonder profilaksisinde siklooksijenaz inhibisyonunun rolünün gösterilmesi bu enzimi inhibe eden bütün non-steroidal antiinflamatuar (NSAID) ilaçların bu etkiye sahip olduğunu düşündürse de gerçekte hemen hemen yalnız aspirin (asetil şahsilik asit) bu gaye ile kullanılabil-

mekte salisilik asit ve salisilatlar daha aspirine nazaran çok düşük aktivite göstermektedirler. Bugün için bu sorunun kesin cevabını vermek oldukça güçtür. Bu hadisede bir taraftan aspirinin farmakokinetik özelliklerinin diğer taraftan siklooksijenaz veya -varsa- muhtelif siklooksijenazların (izoenzimlerin) rolü vardır.

Aspirinin trombositleri doz bağımlı olarak inhibe etmesi trombosit siklooksijenazındaki serin rezidüsünü çok düşük dozlarda dahi (10 mg gibi) asetilleyerek irreversibl inhibe etmesi sonucu TXA2 sentezini azaltmasına bağlıdır (21, 22). Serin muhtemelen siklooksijenazın aktif mahallinde değildir. Çünkü serin molekülü çıkartılmış mutantlarda siklooksijenaz aktivitesi devam etmektedir.⁸ Muhtemelen serin rezidüsü enzimin aktif sahasına çok yakın olarak bulunmakta ve asetilendeğinde siklooksijenazı stearik olarak engellemektedir. Trombositlerin aksine damar duvarında PGI2 biyosentezi çok hızlı olup buradaki siklooksijenaz aspirine daha dirençlidir ve insanda 100 mg'ın üzerindeki dozlarda aspirinle inhibe olur. Aspirinin siklooksijenaz için biyokimyasal selektivitesini izah edebilecek alternatif hipotez aspirinin farmakokinetik özellikleridir. Aspirin karaciğerden oldukça yüksek ilk geçiş etkisine (first pass effect) maruz kalır ve büyük kısmı deasetile olarak zayıf ve reversibl siklooksijenaz inhibitörü olan salisilata dönüşür. Oral yoldan kullanılan aspirin sistemik dolaşıma geçmeden önce kısmen barsak muhtevasında, barsak duvarında ve karaciğerde presistemik hidrolize uğrar. Bu da barsak kapillerlerindeki trombositlerin presistemik sirkülasyonları sırasında, absorpsiyon fazındaki aspirinle temaslarına ve neticede trombosit siklooksijenazının inhibisyonuna yol açar. Bu sebeple de düşük dozlardaki aspirin daha sistemik dolaşıma geçmeden ve endotelde PGI2 sentezini inhibe etmeden antiagregan etki göstermiş olur.

KLİNİK KULLANIM

Aspirin kardiyovasküler hastalıklardaki etkilerinin ortaya atılmasından sonra geniş çaplı klinik araştırmalar başlamış ve 1980 yılında yalnız Lancet'te 10000 hastayı kapsayan 6 makale yayımlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda yüksek doz (1000 mg/gün civarında) dozlar kullanılmış ve daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar-

da aspirinin kardiyovasküler mortalité ve morbiditeyi anlamlı olarak önlediği gösterilmiştir. Aynı yıllarda aspirin yine yüksek dozlarda (1300 mg/gün) serebrovasküler hastalıkların profilaksisinde kullanılmış ve anlamlı olarak bu hastalarda geçici iskemik atak, strok ve buna bağlı ölümlerin azaldığı tesbit edilmiştir. Bu dozlarda kullanılan aspirin önemli yan etilere sebep olmuş ve hastaların %0.1 inde hematemez görülmüştür.^{9,10}

İngiltere'de yapılan bir çalışmada (UK-TIA Study Group)¹¹ geçici iskemik atak veya minör iskemik strok geçirmiş 2435 hasta 3 gruba ayrılarak (300 mg/gün, 1200 mg/gün aspirin ve plasebo grubu) 5 sene takip edilmiş ve aspirin gruplarında non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal majör strok, vasküler ölümler veya non-vasküler ölümler plasebo grubuna nazaran %18 daha az tesbit edilmiş fakat aspirin dozuna bağımlı olarak gastrointestinal yan etkiler plasebo grubundan fazla bulunmuştur.

Yine İngiltere'de "Antiplatelet Trialists Collaboration"¹² tarafından değerlendirilen 25 randomize çalışmada (29000 hasta) antitrombosit tedavinin (aspirin, sulfipirazon, aspirin + dipiridamol) geçici iskemik atak, okluziv strok, unstable angina veya miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda vasküler mortaliteyi %15, non-fatal vasküler hadiseleri (strok veya miyokard infarktüsü) %30 azalttığı fakat non-vasküler mortaliteyi anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur.

Aspirinin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan sekonder korunmada (prévention) etkenliğinin gösterilmesinden sonra bu hastalıklarda primer korunmada etkili olup olmadığı sorusu akla gelmiş ve bu gaye ile büyük boyutlarda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesi sağlıklı 5139 erkek İngiliz doktor üzerinde yapılan ve 6 yıl devam eden İngiliz çalışmasıdır.¹³ Çalışma 1978 yılında başlamış ve 3429 kişi günde 500 mg aspirin kullanmış 1710 kişi ise kontrol grubunu teşkil etmiştir. Tedavi grubunda istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber mortalité kontrol grubuna nazaran %10 daha az bulunmuş fakat non-fatal miyokard infarktüsü ve strok sıklığında bir değişiklik tesbit edilememiştir. Buna mukabil migren ve kas-iskelet sistemi ağrılarında anlamlı azalma bulunmuştur.

Kanada'da yapılan çok merkezli bir çalışmada¹⁴ unstable angina sebebi ile hastahaneye yatan hastalara aspirin, sulfinprazon, aspirin + sulfinpirazon ve plasebo verilmiş ve hastalar 2 sene takip edilmiştir. Tek başına aspirin diğer gruplara nazaran kardiyak ölüm ve non-fatal miyokard infarktüsü riskini %51 oranında azaltmış sulfinpirazon ve sulfinpirazon + aspirin tedavisinin herhangi bir etkisi tesbit edilememiştir. Yine bu çalışmada aspirin grubunda kardiyak ölüm veya herhangi bir sebebe bağlı ölüm riski diğer gruplara nazaran %71 daha az bulunmuştur.

IS IS-2 (International Study of Infarct Survival) çalışmasında 17 ülkede 417 hastanede akut miyokard infarktüsü şüphesi ile yatan 17187 hastaya random olarak ilk 24 saat içinde (ortalama 5 saat) 15 MU streptokinaz (1 saat intravenöz infüzyon) veya 1 ay süre ile günde 160 mg "enteric-coated" aspirin veya streptokinaz + aspirin, bir gruba ise plasebo verilmiştir. Beş hafta sonunda vasküler mortalité plasebo grublarına nazaran streptokinaz grubunda %25, aspirin grubunda %23, aspirin + streptokinaz grubunda ise %42 daha az tesbit edilmiştir. Prekordiyal ağrının başlamasından 13-24 saat sonra dahi yapılan tedavilerde streptokinaz grubunda mortalitede %21, aspirin grubunda %21 kombine grupta ise %38 azalma bulunmuştur. Streptokinaz grubunda hastaların %05 inde transfüzyon gerektirecek kanama, %01 inde ise serebral hemoraji gelişmiş aspirin grubunda ise önemli bir yan etki bulunmamıştır. Ayrıca aspirin grubunda non-fatal reinfarktüs ve non-fatal strok plasebo grubuna nazaran %50 az tesbit edilmiştir.¹⁵

Bu güne kadar kardiyovasküler hastalıkların primer korunması konusunda yapılan en geniş çalışma 1982' de ABD' de başlatılan "Physician Health Study"dir.^{16,17} Bu çalışmaya 40-84 yaşları arasında 22071 doktor katılmış ve random olarak doktorların yarısına iki günde bir 325 mg aspirin diğer yarısına ise plasebo verilmiştir. Başlangıçta çalışmanın 1990 yılında sonlandırılması düşünülmüşse de bir kaç sene içinde elde edilen neticeler aspirinin fatal ve non-fatal miyokardiyal infarktüsü %44 oranında önlediğini göstermiş ve bu neticeden sonra plasebo tatbikinin etik olmadığı kararına varılarak plasebo grubunda aspirin alması tavsiye edilmiştir. Amerikan çalışmasında aspirin hem etkenlik ve hem de yan etkilerin çok

önemsiz olması yönünden İngiliz çalışmasından üstün bulunmuştur.

Dipiridamol ve Aspirin

Her ne kadar dipiridamol uzun süre koroner dilatör ve antiagregan olarak kullanılmışsa da yapılan ciddi çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmalarda ne dipiridamolün aspirine üstünlüğü ve ne de aspirinle beraber kullanıldığında sinerjistik etki ortaya çıkarttığı gösterilememiştir. Bu konuda yapılan ilk çalışmada (PARİS I)⁸ dipiridamol aspirin kombinasyonunun tek başına aspirinden miyokard infarktüsünün sekonder profilaksisinde herhangi bir farkı olmadığı, her iki tedavi grubunda da mortaliteyi istatistiki yönden anlamlı olarak etkilemediği gösterilmiştir. Yapılan ikinci çalışmada (PARİS II)⁹ 3126 hastanın 1563'ü [miyokard infarktüsü geçirdikten 1-4 ay sonra] günde 3 kere 75 mg dipiridamol + 330 mg aspirin diğer yarısı ise plasebo kullanmışlar ve ortalama 23.4 ay takip edilmişlerdir. Tedavi grubunda koroner hadise ve miyokard infarktüsü sıklığı plasebo grubuna nazaran anlamlı olarak %24 daha az tesbit edilmiştir. Bu çalışmada tek başına aspirin kullanılmadığı için elde edilen neticenin hangi ilaca ait olduğunu anlamak mümkün değildir. Tek başına aspirinle yapılan çalışmalar göz önüne alındığında kombinasyonun herhangi bir üstünlük sağlamadığı aksine yan etkilerin tek başına aspirine nazaran daha yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Bu güne kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu düşük doz (20-150 mg/gün) aspirinin kardiyovasküler hadiselerin primer ve sekonder profilaksisinde herhangi bir kontrendikasyon olmadığı takdirde başarılı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Profilaktik kullanışta "enteric coated" aspirin verilmesinin daha uygun olduğu ileri sürülmektedir. Düşük dozlarda kullanılan aspirin yapılan çalışmaların hemen hepsinde yan etki yönünden oldukça emniyetli bulunmuştur. Aspirinle beraber dipiridamol verilmesinin tek başına aspirine nazaran her hangi bir üstünlüğü olmadığı aksine daha fazla yan etki ve ilaç-ilaç etkileşmelerine sebep olabileceğide göz önünde bulundurulmalıdır. Önümüzdeki yıllarda özellikle tromboksan üzerinde yapılan çalışmalar neticesi muhtemelen bu konuda daha spesifik tedavi yöntemlerinin bulunması gerçekleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Weiss H.J., Aledort L.M., Kochowa S. : The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest* 47: 2169-2180,1968.
2. OBrien JR.: Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* 1: 779-783,1968.
3. Vane J.R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of aspirin-like drugs. *Nature* 231: 232-235,1971.
4. Moncada S.; Vane J.R. : Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.*, 30:293-331,1979.
5. Botting R. , Vane J.R. : The receipt and dispatch of chemical messengers by endothelial cells. "Prostaglandins in clinical research: Cardiovascular system, Ed: K. Schror ve H. Sinzinger, Alan R. Liss Inc.," sayfa: 1-11,1989.
6. Tateson J.E. , Moncada S. , Vane J.R. : Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentrations in human platelets. *Prostaglandins* 13: 389-397,1977.
7. Buchanan M.R., Haas T.A., Lagarde M., Guichardan M. :13-hydroxyoctadecadienoic acid is the vessel wall chemorepellent factor (LOX). *J Biol Chem.* , 260 : 16056-16059,1985.
8. Smith III E. F. : Role of thromboxane receptor antagonists in cardiovascular disease. (Prostaglandins in clinical research : Cardiovascular system. Ed. : K. Schror ve H. Sinzinger, Alan R. Liss Inc., sayfa : 29-38,1989.
9. Fields W. S., Lemak N. A. , Frankowski R. F. ; Hardy R. J. : Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 8 : 310-316,1977.
10. Canadian Cooperative Study Group. A randomised trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *New Eng J Med*, 299:53-59,1978.
11. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial. *Br Med J.* , 296 : 316-320,1988.
12. Antiplatelet Trialists Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged treatment. *Br Med J.*, 296: 320-331,1988.
13. Peto R., Gray R., Collins R. ve ark., : Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J.*, 296 : 313-316,1988.
14. Cairns J. A. , Gent M. , Singer J. , ve ark. : Aspirin sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicentre trial. *New Eng J Med.* , 313: 1369-1374,1985.
15. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2: 349-360,1988.
16. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing physicians health study. *N Eng J Med.*, 318: 262-264,1988.
17. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. Steering committee of the Physicians Health Study research group. *N Eng J Med.*, 321: 129-135,1989.
18. PARIS I. Persantine-aspirin reinfarction study research group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation*, 62:449-461,1980.
19. Klimpt C. R. , Knatterud G. L. , Stamler J. , Meier P. : Persantine-aspirin reinfarction study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J. Am Coll Cardiol.*, 7: 251-269,1986.
20. Orme M. : Aspirin all round. *Br Med J.* , 296: 307-308,1988.
21. Patrono C. : Aspirin and human platelets : from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back. *TIPS* 10: 453-458,1989.
22. Pedersen A. K. , FitzGerald G. A. : Dose-related kinetics of aspirin. *N Eng J Med.*, 311:1206-1211,1984.