

Koroner Kalp Hastalığından Korunmada Trombosit Fonksiyonlarını İnhibe Eden İlaçların Klinik Etkenliği

Ali EKMEKÇİ*

Trombositlerin trombüs ve aterosklerotik hastalıkların oluşumunda önemli rol oynadıklarının kesin anlaşılmasından bu yana, trombo-embolik hastalıkların profilaksisinde trombosit fonksiyonlarını inhibe eden ilaçlara büyük ümitlerle bel bağlanmıştır. Bu güne dek, anti-trombotik ilaçlar adı altında bir çok ajan (Aspirin, Dipyridamole, Sulfinpyrazone, Suloctidil, Ticlopidine) klinik uygulama alanına girmiş ve bunların klinik etkenlikleri sayısız randomize çalışmalarla araştırılmıştır.

Bilindiği gibi, trombositler kollagen ile temasa geçince arachidonate, cyclic endoperoxide ve thromboxane A₂ açığa çıkar. Bu maddeler trombositlerin kümeleşmesine (aggregation) ve vazokonstriksiyona neden olurlar.

TROMBOSİT FONKSİYONLARINI İNHİBE EDEN İLAÇLAR

Aspirin

Aspirin, trombositlerdeki cyclo-oxydase enzimini irreversibl olarak inhibe eder ve arachidonate'm cyclic endoperoxide'e dönüşmesini engeller. Böylece thromboxane A₂ sentezi bloke olur. Aspirin, ayrıca damar duvar hücrelerinin prostacycline (PGI₂) sentezini de inhibe eder. Bu madde, trombosit kümeleşmesini önleyen güçlü bir vazodilatatördür. Klinik dozda aspirin, trombositlerin cyclo-oxydase enzimini inhibe eder. Damar duvar hücrelerindeki bu enzimin blokajı için çok daha yüksek dozda aspirine gerek vardır (1). Önemli olan nokta; trombositlerin, damar duvar hücrelerinin aksine, bünyelerinde bulunan cyclo-oxydase'den fazlasını sentez edememesidir (2). Damar duvar hücreleri, aspirin uygulamasından sonra dahi, bir kaç saat içinde, tekrar PGI₂ sentez yeteneğini kazanırlar (3). Deney hayvanlarında aspirin'in tromboz teşekkülünü önlediği (4), hemodiyalizdeki hastalarda arteriyovenöz şantta trombüs teşekkülünü azalt-

tığı gösterilmiştir. Klinik ve laboratuvar çalışmalarına göre aspirin erkekte, kadına kıyasla çok daha güçlü anti-trombotik etki husule getirmektedir (5-7).

Dipyridamole

Trombositler içinde cyclic AMP artacak olursa, trombositlerin zedelenmiş damar duvarına yapışması (adhesion) ve kümeleşmesi, kümeleşmesi için gerekli morfolojik değişikliğe uğraması ve içindeki granüllerin açığa çıkması inhibe olur (8).

Dipyridamole, başlangıçta klinik tedaviye vazodilatatör olarak, sonraları ise trombositlerin phosphodiesterase enzimini inhibe ederek, cyclic AMP yıkımını azaltan bir ilaç olarak sunulmuştur (8). Deney hayvanlarında dipyridamole, trombositlerin kollagene (9) ve yabancı yüzlere (4) yapışmasını önler. Aspirin, dipyridamole'un anti-trombotik etkisini güçlendirir.

Sulfinpyrazone

Sulfinpyrazone, phenylbutazone'a benzeyen ürikozürük bir ilaçtır. Trombositlerin cyclic-oxydase enzimini inhibe eder. Fakat bu etkisi, aspirin'in aksine reversibl'dir ve serum konsantrasyonuna bağlıdır (10). Sulfinpyrazone ayrıca, damar duvar hücrelerinin PGI₂ sentezini de inhibe eder. Endotel hücrelerini korur (1). Kısılan trombosit ömrünü normalleştirir (12, 13). Hayvanlarda deneysel trombozu inhibe eder (14). Kronik hemodiyalizdeki hastalarda arteriyovenöz şantta trombüs gelişmesini engeller (15, 16).

Suloctidil

Suloctidil, vazoaktif ve anti-trombosit etkili bir ilaçtır. Bilinmeyen bir mekanizma ile trombositlerin invivo ve invitro kümeleşmesini inhibe eder. Deneysel trombüs gelişmesini önler (17). İnsanda kanama zamanını ve protrombin zamanını etkilemez. Oral anti-koagulant'lar ile birlikte verildiğinde venöz trombüs gelişmesini engeller (18).

* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı Emekli öğretim Üyesi

Ticlopidirte

Bu ilacın şimik yapısı, anti-trombosit ilaçlardan farklıdır. Etki mekanizması bilinmemektedir (19).

KLİNİK GÖZLEMLER

Miyokard İnfarktüsü

Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçiren ve hayatta kalan hastaların % 10'u ilk bir yıl içinde kaybedilirler. Bu ölümlerin büyük çoğunluğu ilk 6 ay içinde görülür. Koroner kalb hastalığı kararlı bir döneme girince, yıllık mortalite % 3-4 e düşer (20,22). AMI'ünün ilk 6 ayı içinde görülen ölümler, ya ani olarak veya infarktüsün tekrarlaması sonucu husule gelir. AMI'ünün ilk bir kaç haftası içinde risk çok yüksektir. Yüksek risk dönemi 6 ayı aşan bir süre devam eder.

Trombositlerin koroner kalb hastalığı komplikasyon patogenezinde önemli rol oynadıkları kesin anlaşılmış bulunmaktadır. MI'ür.ün yüksek risk döneminde anti-trombotik tedaviye bu nedenle büyük önem verilmiştir (23, 24). Genelde, AMI'ü bir trombotik tıkanma sonucu gelişir. (25). Ancak, uzun süren koroner spazmı atakları da, trombüs olayı bulunmasa dahi miyokard nekrozuna neden olabilir. Trombotik olaylar, nekroz olayının genişlemesinde de önemli rol oynayabilir (26, 27).

Aspirin

İlk randomize çalışmada aspirin'in (300 mg/günde), özellikle erkeklerde, MI riskini (% 25) ve mortaliteyi belirgin azalttığı bildirilmiştir. Ancak, Coronary Drug Project Research Group çalışmaları (aspirin 972 mg/günde, 10-28 ay), Breddin ve ark.'nın (aspirin 1500 mg/günde, 24 ay) ve çok yönlü yapılan geniş çaptaki AMIS (Aspirin Myocardial Infarction Study) (28) çalışmaları (aspirin 1000 mg/günde, 4 yıl) ve tüm retrospektif ve prospektif çalışmalar, aspirinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada veya kalb olaylarının önlenmesinde (ani ölüm, infarktüsün tekrarlaması) belirgin yarar sağladığını kanıtlamıştır (29-32).

EPSTM Research Group'un ortalama 29 ay süren kıyaslamalı çalışmalarında (33) aspirin'in (1500 mg/günde) ve oral antikoagulantların koroner riski belirgin azalttıkları saptanamamıştır.

Peto (34), şimdiye dek yapılmış olan 6 büyük aspirin çalışma sonuçlarını birlikte değerlendirmiştir. Aspirinin kardiyovasküler ölüm riskini % 16, infarktüs tekrarını ise % 21 oranında azaltmakta olduğu, hakiki risk azalmasının ise % 10-20 arasında değiştiği sonucuna varmıştır. Ancak, tüm aspirin çalışmaları, çoğunlukla gastrointestinal ciddi komplikasyonların geliştiğini (% 21-29) göstermektedir.

Bir ilaçtan fayda bekleniyor ise, tedavi riskinin faydasından çok daha az olması gerekir.

Aspirinin koruyucu tedavide faydalı olabileceği bir an için kabul edilirse, hangi dozlarda yararlı olacağı ve tedaviye ne zaman başlayıp, ne süre devamının gerektiği soruları hâlâ cevap bulamamıştır.

Dipyridamole

AMI'ünü takiben yalnız başına dipyridamole koruyucu tedavisinin kardiyak riski azalttığını belirleyen hiç bir çalışma bulgusu yoktur.

Aspirin + Dipyridamole

Persantin-Aspirin Reinfarction Study araştırma grubunun çalışmalarında (35), ortalama 41 ay süren aspirin (972 mg/günde) ile birlikte persantin (225 mg/günde) tedavisinin ani ölüm ve infarktüs tekrarını, tedavinin ilk 8-24 ayı içinde % 30 kadar azalttığı belirlenmiştir. Persantin ile birlikte aspirinin, yalnız başına aspirinden daha yararlı olduğu anlaşılmaktadır. PARİS II çalışmaları henüz yeni tamamlanmış bulunmaktadır. Ancak, sekonder korunmada yalnız başına aspirinin mi, yoksa aspirin ile birlikte persantin verilmesinin mi daha yararlı olacağı kesin bir karara bağlanamamıştır.

Sulfinyprazone

The Anturan Reinfarction Trial Research Group çalışmaları (36), ortalama 8 ay süren anturan tedavisinin, m. infarktüsünün ilk 6 ayı içinde ani ölüm riskini belirgin azalttığı; daha sonraki dönem uygulamalarının ise belirgin fayda sağlamadığını göstermiştir. The Anturan Reinfarction Study Group çalışmaları (37) da, infarktüsün ilk 2 yılı içinde anturan'ın kardiyak riski belirgin azalttığını vurgulamaktadır. A. miyokard infarktüsünün ilk 6 ayı içinde anturan tedavisinin ani ölüm riskini % 74 oranında azalttığı bildirilmiş ise de bu sonuç şüphe ile karşılanmaktadır. Ancak, 800 mg/günde anturan'ın A. miyokard infarktüsünün ilk 6 ayı içinde yarar sağlayacağı kanısı yaygındır.

Kararsız (Unstable) Angina

Kararsız angina, kararlı (stable) angina ile akut miyokard infarktüsü arasında yerini alan ağır bir iskemik miyokard sendromudur. Kararsız anginanın ilk haftası içinde AMI ve ani ölüm riski çok yüksektir (38), sonraları giderek azalır. AMI riski % 15 veya daha yüksektir. Kararsız angina trombosit aktivitesi çok artar. Thromboxane A₂ ve iskemi sonucu çıkan birçok maddenin etkisi ile vazospazm ve aterosklerotik mural trombüs gelişmesi önemli derecede artar. Trombosit fonksiyonlarının ve thromboxane A₂ sentezinin inhibe edilmesi ile de ağrılar azalır, patolojik EKG bulguları düzelir. Tüm bu gözlemler, hekimleri kararsız angina anti-trombosit ilaç tedavisine yöneltmiştir.

Lewis ve ark. (39), 12 hafta süren çalışmalarda 324 mg/günde aspirin'in kararsız angina tedavisinde koroner riski ve tüm mortaliteyi % 51 oranında azalttığını saptamışlardır. Veteran Administration çalışmaları da (40), aspirinin kararsız anginada koroner riski % 50'den fazla azalttığını göstermiştir. Ancak, hastaların % 3 ünde çok ciddi, % 30 oranında gastrointestinal komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir. Kararsız anginada anturan etkili bulunmamıştır.

SONUÇ

Koroner kalp hastalarında suloctidil ve ticlopidine etkenliğini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sonuçları da bir karar vermeğe yeterli değildir.

Yalnız başına dipyridamole'un faydalı olduğunu gösteren tek çalışma dahi yoktur. Zamanımızda

3 x 75 mg dipyridamole ile birlikte 1 g aspirin, sık olarak kullanılmaktadır. Bu müşterek tedavinin, koroner bypass cerrahisinde graft güvenilirliğini belirgin arttırdığı ve devamını sağladığı gösterilmiştir. Ancak müşterek tedavi sonuçları, aspirin'in yalnız başına kullanıldığı hasta sonuçları ile kıyaslandığında önemli bir fark bulunmamıştır. Kısaca, aspirin tedavisine dipyridamole'un eklenmesi, önemli bir yararlı etki artması sağlamamaktadır. Sulfinpyrazone sonuçları da çelişkilidir. 800 mg/günde anturan'ın az da olsa yarar sağladığı kanısı hakimdir. Anturan'ın kararlı anginada faydalı olduğu gösterilememiştir. Genel kanı, anturan'ın kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda aspirin kadar yarar sağlamadığıdır. Aspirin, Unstable Angina'da çok etkindir. Halen aspirin'in trombosit inhibisyonu yapan en iyi ilaç olduğu anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Masotti G. et al.: Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet*, 2:1213, 1979.
- Roth GJ ve Majerus PW: Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. In *Prostaglandins in Hematology* (Silver MJ, Smith JB ve Kocsis JJ, Eds.), p. 345, New-York, Spectrum Publications Inc., 1977.
- Czervionke RL, et al.: Inhibition of prostacyclin by treatment of endothelium with aspirin. Correlation with platelet adherence. *J. Clin. Invest.* 63 : 1089, 1979.
- Harker LA, Hanson SR ve Kirkman RR: Experimental arterial thrombo embolism in basoons. Mechanism, quantitation and pharmacologic prevention, *J. Clin. Invest.* 64 : 559, 1979.
- Canadian Cooperative Study Group: A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N. Eng. J. Med.* 299 : 53, 1978.
- Harris WH, et al.: Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N. Eng. J. Med.* 297 : 1246, 1977.
- Kelton JG, et al.: Sex differences in the antithrombotic effects of aspirin. *Blood*, 52 : 1073, 1978.
- Mustard JF ve Packham MA: Platelets, thrombosis and drugs. In *Cardiovascular Drugs. Vol. 3, Antithrombotic Drugs* (Avery GS, ed.), p. 1, Sydney. ADIS Press, 1978.
- Cazenave JP, et al.: Platelet adherence to the vessel wall and to collagen-coated surfaces. In *Thrombosis: Animal and clinical models. Advanced Medical Biology, Vol. 102* (Day HJ, Monoly BA, Nishizawa EE ve Rynbrannt RH, eds.), p. 31, New York Plenum Press, 1978.
- Ali M ve McDonald JWD: Reversible and irreversible inhibition of platelet cyclooxygenase and serotonin release by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Thromb. Res.* 13 : 1057, 1978.
- Harker LA, et al.: Sulfinpyrazone prevention of homocysteine-induced endothelial cell injury and arteriosclerosis. *Clin. Res.* 26 : 554 (Abstract), 1978.
- Smythe HA, et al.: The effect of sulfinpyrazone (Anturan) on platelet economy and blood coagulation in man. *Can. Med. Assoc. J.* 92 : 818, 1965.
- Steele P, et al.: Platelet survival in patients with rheumatic heart disease. *New Eng. J. Med.* 290 : 537, 1974.
- Mustard JF ve Packham MA: Are aspirin and sulfinpyrazone useful in the prevention of myocardial infarction, strokes on venous thrombo embolism? In *Controversies in Therapeutics* (Lasagna M, ed.), p. 319, Philadelphia, Saunders, 1980.
- Kaegi A, et al.: Arterio-venous shunt thrombosis. Prevention by sulfinpyrazone. *N. Eng. J. Med.*, 290 : 304, 1974.
- Kaegi A, et al.: The role of sulfinpyrazone in the prevention of arterio-venous shunt thrombosis. *Circulation*, 52 : 497, 1975.
- Roba J, et al.: Antagonism by suloctidil of arterial thrombus formation in rats. *Thromb. Res.*, 9 : 585, 1976.
- Moriau M, et al.: Clinical and biological activity of the antiplatelet agent suloctidil in treatment of idiopathic recurrent vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 47 (1) : 27, 1982.
- Gordon JE (ed.): *Ouo Vadis Agents and Actions. Supplements, Vol. 15*, Basel, Birkhauser Verlag, 1984.
- Anderson MP, et al.: Effect of alprenolol on mortality among patients with definite or suspected acute myocardial infarction: Preliminary results. *Lancet*, 2 : 865, 1979.
- Folts JD, et al.: Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation*, 54 : 365, 1976.
- Multicentre International Study: Reduction in mortality after myocardial infarction with long-term beta-adrenoceptor blockade. *Br. Med. J.*, 2 : 419, 1977.
- Haft JI: Role of blood platelets in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 43 : 1197, 1979.

24. Ross R ve Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Eng. J. Med.*, 295 : 369, 1976.
25. Maseri A, et al.: Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.*, 299 : 1271, 1978.
26. Moschos CB, et al.: Relation of microcirculatory thrombosis to thrombus in the proximal coronary artery: Effect of aspirin, dipyridamole and thrombolysis. *Am. Heart J.*, 86 : 61, 1973.
27. Capurro NL, et al.: Aspirin-induced increase in collateral flow after acute coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 59 : 744, 1979.
28. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *J. Am. Med. Assoc.*, 243 : 661, 1980.
29. Boston Collaborative Drug Surveillance Group: Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *Br. Med. J.*, 1 : 440, 1974.
30. Elwood PC ve Williams WO: A randomized controlled trial of aspirin in the prevention of early mortality in myocardial infarction. *J.R. Coll. Gen. Pract.*, 29 : 413, 1979.
31. Hammond AC ve Garfinkel L: Aspirin and coronary heart disease: findings of a prospective study. *Br. Med. J.*, 2 : 269, 1975.
32. Hennekens CH, et al.: A case-control study of regular aspirin use and coronary deaths. *Circulation*, 58 : 35, 1978.
33. EPSIM Research Group: A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.*, 307 : 701, 1982.
34. Editorial: Aspirin after myocardial infarction. *Lancet*, 1 : 1172, 1980.
35. Persantin-Aspirin Reinfarction Study Research Group: Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation*, 62 : 449, 1980.
36. Anturane Reinfarction Trial Research Group: Sulfipyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. The Anturane Reinfarction Trial. *N. Eng. J. Med.*, 298 : 289, 1978.
37. Anturan Reinfarction Italian Study: Sulfipyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.*, 302 : 250, 1980.
38. Cairns JA, Fantus IG ve Klassen GA: Unstable angina pectoris. *Am. Heart J.*, 92 : 373, 1976.
39. Linos A, et al.: Effect of aspirin on prevention of coronary and cerebrovascular disease in patient with rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.*, 53 : 581, 1978.
40. Cairns JA, et al.: A study of aspirin and sulfipyrazone in unstable angina. *Circulation*, 70 : 415 (Abstract), 1984.