

Koroner Anjiyografiyi Takiben Stent Uygulaması Yapılan Hastalarda, Aspirin ve Klopidoğrel Kombinasyonunun Başlangıç Zamanının Akut Olaylara Etkisi

EFFECTS OF TIMING OF ASPIRIN-CLOPIDOGREL COMBINATION ON ACUTE CORONARY EVENTS IN PATIENTS UNDERGOING STENTING AFTER CORONARY ANGIOGRAPHY

Dr.Atila İYİSOY,^a Dr.Hürkan KURŞAKLIOĞLU,^a Dr.Cem KÖZ,^a Dr.Basri AMASYALI,^a Dr.Cem BARÇIN,^a Dr.Sedat KÖSE,^a Dr.Murat ÜNLÜ,^a Dr.Namık ÖZMEN,^b Dr.Ersoy IŞIK^a

^aKardiyoloji AD, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, ANKARA

^bKardiyoloji Kliniği, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Koroner anjiyografi sonrası aynı seansda yapılan koroner bir girişimin (Ad-hoc girişim) hasta açısından da ne kadar faydalı ve güvenilir olup olmadığı konusunda ülkemizde çok fazla veri bulunmamaktadır. Randomize ve çift kör olan bu çalışmamızda koroner arterlerdeki lezyonlara yapılan girişimsel müdahalelerde kullanılan aspirin ve klopidoğrel kombinasyonunun zamanlamasının erken dönemdeki faydalarını ve risklerini incelemeye çalıştık.

Gereç ve Yöntemler: Koroner anjiyografi sonrası aspirin ve klopidoğrel kombinasyonu verilerek aynı seansda stent yerleştirilen 50 hasta çalışma grubumuzu, anjiyografi sonrası 96 saat önceden aspirin ve klopidoğrel kombinasyonu verilerek elektif şartlarda stent takılan 44 hasta kontrol grubumuzu oluşturdu. Tüm hastalar 30 gün boyunca ölüm, akut koroner olay, acil revaskülarizasyon, major ve minor kanamalar yönünden takip edildi.

Bulgular: Her iki grup arasında klinik özellikler açısından fark yoktu. Klinik başarı her iki grupta aynıydı (p=0,57). İki grup arasında ölüm (p=0,95), acil koroner by-pass operasyonu (p=0,87), akut koroner sendrom (p=0,45), acil perkütanöz revaskülarizasyon (p=0,39) ve majör kanamalar (p=0,47) açısından istatistikî fark olmadı. İki grup arasındaki tek fark minor kanamalar açısından oluştu (p=0,02).

Sonuç: Ad-hoc perkütanöz koroner girişimlerde aspirin-klopidoğrel kombinasyonunun klasik yönetime göre özellikle akut ve subakut trombozlarla bağlı akut koroner hadiseler açısından belirgin bir dezavantajı olmadığı gibi minör kanamalar açısından belli bir üstünlüğü görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ad-hoc girişim, klopidoğrel, koroner anjiyografi

Türkiye Klinikleri J Cardiology 2004, 17:351-355

Abstract

Objective: There is not enough data about the safety and efficacy of a percutaneous coronary intervention after diagnostic catheterization at the same sitting, so-called "ad-hoc" intervention. In this randomized and double-blinded study, we aimed to examine if the timing of aspirin-clopidogrel combination in coronary interventions has any benefit and risk in early period.

Material and Methods: The study group included 50 patients who were given aspirin and clopidogrel combination and underwent coronary intervention just after diagnostic coronary angiography in the same sitting whereas the control group composed of 44 patients who underwent elective coronary intervention had been on aspirin-clopidogrel combination for 96 hours after coronary angiography. All patients had been followed up for death, acute coronary events, urgent revascularization, minor and major bleedings for a period of 30 days.

Results: Clinical characteristics for both groups were not different. Clinical success were not different between ad-hoc and non-ad hoc interventions (p=0.57). There was no statistical difference in the incidence of death (p=0.95), emergent coronary by-pass operation (p=0.87), acute coronary events (p=0.45), urgent percutaneous revascularization (p=0.39), and major bleeding (p=0.47). The only difference between two groups was minor bleedings (p=0.02).

Conclusion: There were no more disadvantages of ad-hoc percutaneous intervention than those of non-ad-hoc intervention for acute coronary events as related with acute and subacute thrombosis; in addition to this, ad-hoc intervention has less minor bleedings.

Key Words: Ad-hoc intervention, clopidogrel, coronary angiography

Geliş Tarihi/Received: 07.10.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Atila İYİSOY
GATA, Kardiyoloji AD, ANKARA
aiyisoy@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiol 2004, 17

Akut koroner sendromlarda olduğu kadar koroner girişimlerde de aspirinin ispatlanmış bir rolü vardır. Bir adenosin difosfat reseptör blokörü olan klopidoğrel'in aspirininin yanında kullanılmasının

stent takılması sonrası gelişebilecek trombozları önlemede çok daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹ Koroner anjiyografi sonrası tespit edilen ciddi darlıklara hastanın tekrar gelmesine gerek bırakılmadan hemen müdahale edilerek anjioplasti yapılması (ad-hoc girişim) sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Ad-hoc girişimlerin güvenli olduğunun çeşitli çalışmalarda ileri sürülmesine rağmen, bu çalışmalar randomize olmayıp daha ziyade hastaların durumlarına göre karar verilip girişimin hemen yapıldığı veya sonuçların 3 günlük antiagregan tedavi sonrası girişim yapılan hastaların kayıtlarından elde edildiği çalışmalardır.²⁻⁵ Bununla birlikte bu çalışmalar daha eski bir antiagregan olan tiklopidinle yapılmış olup, klopidogrel gibi daha yeni bir antiagregan ilaçla yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Biz, koroner anjiyografiden sonra oral olarak verilen klopidogrel ve aspirin sonrası hemen girişime alınan hastalarla, elektif şartlarda girişime alınıp bu ilaçları uzun süre kullanan hastaları hem girişim başarısı hem de ad-hoc işlemin elektif işleme göre güvenliği açısından prospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar: Koroner anjiyografi sonrası girişim yapılmasına karar verilen hastalar randomizasyon sonrası iki gruba ayrıldı. Grup A: Anjiyografiden hemen sonra girişim yapılan hastalar; Grup B: Anjiyografiden sonra hemen girişim yapılmayıp elektif şartlarda antiagregan ilaçların verilmesi sonrası girişim yapılan hastalar.

Sonlanım noktaları: Klinik başarı girişim yapılan damarda başarılı şekilde %80'den fazla açıklık sağlanması ve işlem sonunda herhangi bir koroner hadisenin olmaması olarak tanımlandı. Çalışmanın sonlanım noktası, kardiyak ölüm dahil olmak üzere majör koroner olaylar ve bir aylık izlem süresi içinde tespit edilen majör ve minor kanamalar olarak kabul edildi. Majör koroner hadiseler içinde acil koroner by-pass ve işlem sonrasında yeni gelişen miyokard infarktüsü (göğüs ağrısı ve/veya terleme ve/veya nefes darlığı, ST-T değişiklikleri, yeni gelişen Q dalgası ve CK-MB

bandında normalin en az iki katı artış) olarak kabul edildi. Damara giriş yerinde meydana gelen büyük hematomlar, intraserebral kanamalar ve kan transfüzyonu gerektirecek boyutta olan her türlü kanamalar majör kanama olarak kabul edildi. Hafif sızma tarzında olan ve belli bir basınç sonrası durdurulabilen kanamalar ise minör kanama olarak kabul edildi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri: Akut koroner sendrom sebebiyle takip edilen ve koroner anjiyografisi yapılan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Koroner anjiyografi ve anjioplasti: A-grubuna randomize edilen hastalara laboratuvarında oral yoldan 100 mg aspirin ve 300 mg klopidogrel ile intravenöz yoldan 10000 U heparin verildi. Girişim için hastadan gerekli izin alındıktan sonra hazırlıklar yapılarak koroner girişime geçildi. Koroner girişim sonrası hastalar yoğun bakıma alınarak 48 saat süresince koroner hadiseler ve kanamalar yönünden takip edildiler. Hastalarda girişim öncesi ve sonrası heparin dozunu düzenlemek amacıyla ACT takibi yapıldı. B-grubuna randomize edilmiş hastalar, anjiyografi sonrası hastaneden çıkarılıp girişim için 1 hafta sonrasına randevu verildi. B-grubuna randomize edilen hastaların anjiyografileri ayrı bir ekip tarafından değerlendirilip girişim yapılacak damar ve uygulanacak işlem önceden tespit edildi. Anjiyografi sonrası hastalara girişimsel işlem için verilen randevudan 3 gün öncesinden klopidogrel ve halen aspirin almıyorsa aspirini de beraberinde alması istendi.

İstatistiksel analiz: Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Oranlar arası farklar χ^2 analizi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki sürekli değişkenler arasındaki kıyaslamalar Mann-Whitney U testi yardımıyla yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik bağımsız değişkenler 0 (yok) ve 1 (var) şeklinde kodlandı. Sürekli bağımsız değişkenler herhangi bir değişiklik yapılmadan incelendi. Lojistik regresyon işlevi bağımsız değişkenlerin stepwise seçim metoduyla yapıldı. Tüm istatistiksel analizler, SPSS-10 versiyonu kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 122 hasta (Grup A=61; Grup B=61) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmiş olan 28 hasta çeşitli sebeplerle çalışma dışı bırakıldı. Bunlardan koroner anjiyografi sonrası hemen koroner by-pass düşünülen hastalar (GrupA=5; Grup B=7) ile lezyonları sebebiyle en kısa sürede perkütanöz işlem yapılması gerektiği kararı verilen hastalar (Grup A=6; Grup B=7) her iki gruptan da çalışma dışına çıkarıldı. Bunun yanında B grubuna randomize edilip de koroner girişim zamanına kadar olan sürede akut koroner sendrom sebebiyle hospitalize edilen 3 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta çalışmamız 94 hasta (Grup A=50; Grup B=44) ile tamamlandı.

Total kolesterol değerleri dışında gruplar arasında yaş, cinsiyet ve diğer klinik özellikler yanında laboratuvar özellikleri de benzerdi. Olguların temel karakteristik özellikleri ve laboratuvar değerleri (Tablo 1)'de verilmiştir. Olguların girişim yapılan damar ve lezyon özellikleri açısından aralarında belirgin bir fark olmamasına rağmen sadece lezyon tipleri bakımından iki grup arasında fark tespit edildi. A grubunda daha fazla sayıda B-tipi lezyon olmasına karşın B grubunda daha fazla sayıda A-tipi lezyon mevcuttu. Olguların girişim yapılan damar tipi ve lezyon özellikleri (Tablo 2)'de verilmiştir. Klinik başarı bakımından da iki grup arasında fark olmadı (Grup A= %93,4; Grup B=94, p=0,57).

Akut koroner sendrom sebebiyle acil koroner by-pass operasyonuna giden ve acil olarak tekrar perkütanöz girişim yapılan hastalar hariç, hastaların kılıfları ACT ölçümü yapılarak 4. saatin sonunda çekildi. Sadece A-grubundan 1 hastada ani kardiyak ölüm görülmüştür. A grubundan 4 hastada, B-grubundan 3 hastada ilk 24 saat içerisinde akut tromboz sebebiyle aynı damara tekrar girişim yapılırken, A grubundan 3 hastaya, B-grubundan da 1 hastaya taburcu olduktan sonra 1 ay içerisinde subakut tromboza bağlı olarak tekrar girişim uygulanmıştır (Tablo 3).

Majör kanama açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen (grup A=3; grup B= 5, p=0,47), minor kanamalar bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (grup A: 6; grup B=14, p=0,02).

Ölüm, akut koroner sendrom, acil koroner by-pass operasyonu ve tekrar koroner girişim açısından değerlendirildiğinde güvenlik açısından ad-hoc girişimlerin kademeli girişimlerden istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi.

(OR=1, 20; güvenlik aralığı: 0,46-3, 10, p=0,83).

Tartışma

Prospektif ve randomize yapılmış olan bu çalışmada, koroner anjiyografi sonrası ad-hoc perkütan girişimlerin ad-hoc olmayan girişimlere

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların temel karakteristik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Grup A (n=50)	Grup B (n=44)	p-değeri
Yaş	53,0 ± 7	52,3 ± 8	0,24
Cinsiyet E/K	33/17	29/15	0,56
Diabet (%)	11 (22)	14 (32)	0,20
Hipertansiyon n%	13 (26)	9 (21)	0,35
Geçirilmiş MI	16 (32)	9 (21)	0,15
Sigara	17 (34)	15 (43,1)	0,58
VKI (kg/m ²)	27,3 ± 7	28,5±9	0,19
Fibrinojen	255,3 ± 32	249 ± 29	0,29
Total Kolesterol	236,8 ± 46	213 ± 38	0,04
HDL	42,0 ± 6	43,8 ± 6	0,96
LDL	133,4 ± 30	122,0 ± 22	0,10
Trigliserid	196,7 ± 44	201,9 ± 42	0,60

Mİ: Miyokard infarktüsü; VKİ: Vücut-kitle indeksi

Tablo 2. Olguların girişim yapılan damar ve lezyon özellikleri

	Grup A (n=50)	Grup B (n=44)	p-değeri
Girişim yapılan damar			0,34
LAD n(%)	16 (32)	14 (32)	
CFX n(%)	12 (24)	9 (20)	
RCA n(%)	22 (44)	21 (48)	
Darlık yüzdesi (%)	84,8 ± 7	86,4 ± 7	0,54
Lezyon tipi			0,04
A n(%)	15 (30)	25 (57)	
B n(%)	28 (56)	14 (32)	
C n(%)	7 (14)	5 (11)	

AKS: Akut Koroner sendrom; KABG: Koroner arter by-pass greft operasyonu

Tablo 3. Olguların takibinde tespit edilen komplikasyonlar

	Grup A (n=50)	Grup B (n=44)	P-değeri
Klinik başarı (%)	93,4	94	0,57
Ölüm n(%)	1 (2)	0 (0)	0,95
Acil KABG n(%)	2 (4)	1 (2)	0,87
AKS n(%)	5 (10)	3 (7)	0,45
Acil revaskülarizasyon n(%)	7(14)	5 (11)	0,39
Kanama			
Majör n(%)	3 (6)	5 (11)	0,47
Minör n(%)	6 (12)	14 (32)	0,02

AKS: Akut Koroner sendrom; KABG: Koroner arter by-pass greft operasyonu

göre klinik başarı, takip süresince ölüm, akut koroner sendrom, koroner by-pass operasyonu ve majör kanamalar açısından anlamlı bir fark yaratmamasına karşın minör kanamalar bakımından daha avantajlı olduğu ortaya konulmuştur.

Önceki çalışmaların çoğu retrospektif bir analize dayanmaktadır. Shubrooks ve ark.⁶ tarafından yapılan bir metaanalizde lezyon tipi açısından bakıldığında ad-hoc girişimlerde tip A lezyon sayısı daha fazlayken ($p<0,001$), tip B ve C lezyonların daha az sayıda olduğu tespit edilmiştir. Bu durum işlemi yapacak operatörlerin kateter laboratuvarında işlem açısından lezyonlara, dolayısıyla hastalara karşı daha seçici olmalarına ve daha riskli lezyonların girişimini sonraki seanslara bırakmış olmalarına bağlanabilir. Bizim çalışmamızda ise tip A lezyonlar ad-hoc girişim yapılan grupta daha azken, tip B lezyon daha fazla sayıda olmuştur. Ad-hoc tarzda girişim yapılan gruptaki lezyon tipi açısından bu olumsuzluk bir ay süresince yapılan takipte tromboz sebebiyle gelişen akut koroner

sendrom açısından ilave bir olumsuzluğa yol açmamıştır.

Ad-hoc tarzı koroner girişimlerin en önemli avantajlarının zamandan kazanımı, maliyetinin ad-hoc olmayan girişime göre daha az olması ve koroner girişimi bekleme süresi içinde hastanın risk altında bırakılmamasıdır.^{7,8} Bizim çalışmamızda da bu bekleme süresi içinde B-grubuna randomize edilen ve daha sonra çalışma dışı bırakılan 3 hastanın koroner girişim öncesi akut koroner sendrom sebebiyle hospitalize edilmeleri de bu tespiti güçlendirmektedir. Ad-hoc girişimlerin hastalarda daha az bir stress yarattığı düşünülmektedir. Bunun yanında ad-hoc girişimlerde tek bir kez damar girişi de hasta açısından ayrı bir avantaj olarak kabul edilebilir.

Ad-hoc girişimlerin olumsuz tarafları da olduğu düşünülmektedir. Koroner anjiyografi sonrası nispeten sedatize olan hastalara aynı seansda yapılacak işlemin risklerinin iyi anlatılamadığı ve hemen işleme geçileceğinde özellikle operatöre ilave

bir stress olabileceği vurgulanmıştır.⁹ Ciddi risk taşıyabilecek lezyonlarda hasta veya yakınlarına bu riskleri daha iyi anlatmak veya lezyona daha stratejik yaklaşmak açısından koroner girişimi ertelemek daha uygun olacaktır.

Çalışmamızın en önemli sınırlılıkların başında kontrast madde kullanımı açısından herhangi bir değerlendirme yapmayışımız gelmektedir. Özellikle diabetik olan veya böbrek fonksiyonları sınırda olan hastalarda kullanılan kontrast maddelerin renal yetmezliğe yol açtığı bilinmektedir.¹⁰ Kompleks lezyonların ad-hoc girişimlerinde işlemin daha sonra uygulanmasına göre daha fazla kontrast madde kullanıldığı gösterilmiştir.¹¹ Bu sebeple ad-hoc girişimlerin nefrotoksisite riski taşıdığı düşünülse de ad-hoc girişimle ilgili çalışmaların hiç birisinde nefrotoksisite açısından hastaları riske soktuğu da gösterilmemiştir.

Sonuç olarak ad-hoc girişimlerin oldukça güvenli olduğu, bunun yanında minör kanamalar açısından da avantaj sağladığı söylenebilir. Bunun yanında orta derecede darlık gösteren lezyonlarda kesin olarak suçlu olduğu ispatlanmadan girişime geçme konusunda dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mehta S, Yusuf S, Peters R, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
2. O'Keefe JH Jr, Reeder GS, Miller GA, Bailey KR, Holmes DR Jr. Safety, and efficacy of percutaneous trans-
3. luminal coronary angioplasty performed at time of diagnostic catheterization compared with that performed at other times. *Am J Cardiol* 1989; 63: 27-9.
4. O'Keefe JH Jr, Gernon C, McCallister BD, Ligon RW, Hartzler GO. Safety, and cost effectiveness of combined coronary angiography, and angioplasty. *Am Heart J* 1991; 122: 50-4.
5. Rozenman Y, Gilon D, Zelingher J, Lotan C, Mosseri M, Geist M, Weiss AT, Hasin Y, Gotsman MS. One-stage coronary angiography, and angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 75: 30-3.
6. Kimmel SE, Berlin JA, Hennessy S, Strom BL, Krone RJ, Laskey WK. Risk of major complications from coronary angioplasty performed immediately after diagnostic angiography: results from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Intervention. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 193-200.
7. Shubrooks SJ Jr, Malenka DJ, Piper WD, Bradley WA, Watkins MW, Ryan TJ Jr, Hettleman BD, Verlee PN, O'Meara JR, Robb JF, Kellett MA, Hearne MA, McGrath PD, Wennberg DE, O'Rourke DJ, Silver TM. Safety and efficacy of percutaneous coronary interventions performed immediately after diagnostic catheterization in Northern New England and comparison with similar procedures performed later. *Am J Cardiol* 2000; 86: 41-5.
8. Adele C, Vaitkus PT, Wells SK, Zehnacker JB. Cost advantages of an ad-hoc angioplasty strategy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 321-5.
9. Le Feuvre C, Helft G, Beygui F, Zerah T, Fonseca E, Catuli D, Batisse JP, Metzger JP. Safety, efficacy, and cost advantages of combined coronary angiography and angioplasty. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 195-9.
10. Blankenships JC, Mishkel GJ, Chambers CE, Hodgson JM, Holmes DR, Sheldon W, Schweiger MJ, Cowley MJ, Popma JJ. Ad Hoc coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000; 49: 130-4.
11. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-52.
12. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, Hartzler GO. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990; 120: 533-6.