

Nasıl Yapalım?

How to

Üçlü Antitrombotik Tedavi

Dr. Sercan OKUTUCU, Dr. Banu EVRANOS, Dr. Kudret AYTEMİR, Dr. Ali OTO

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Aspirin ve tiyepiridin ile oluşturulan ikili antitrombotik tedaviye oral antikoagülasyonun eklenmesi bazı kardiyovasküler hastalıklarda gerekebilmekte ve buna üçlü oral antitrombotik tedavi denilmektedir. Hem ikili antitrombotik tedavi hem de oral antikoagülasyon endikasyonu olan hasta sayısı giderek artmaktadır. Oral antikoagülasyon kullanmakta olan hastalarda perkütan koroner girişim gerekebilmekte ve ikili antitrombotik tedavi kullanan bazı hastalarda oral antikoagülasyon kullanımını gerektiren durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, üçlü tedavi kanama riskinde artışa neden olmaktadır ve hekimler ikili antitrombotik tedavi ile oral antikoagülan kombinasyonunda dikkatli olmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER

Antitrombotik tedavi, asetilsalisilik asit, klopidogrel, varfarin

Triple Antithrombotic Therapy

ABSTRACT

The concomitant use of dual antiplatelet therapy, with aspirin and a thienopyridine, and oral anticoagulation is necessary in some patients with cardiovascular disease. This is referred to as triple oral antithrombotic therapy. The number of patients who have an indication for both dual antiplatelet therapy and oral anticoagulation is increasing, since more patients who are already on oral anticoagulation are scheduled for percutaneous coronary interventions and some patients who are on dual antiplatelet therapy will develop a medical condition which requires oral anticoagulation. However triple therapy may lead to increased bleeding events and physicians should be cautious when prescribing the combination of dual antiplatelet therapy and oral anticoagulation.

KEYWORDS

Antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel, warfarin

İLETİŞİM ADRESİ

Dr. Kudret AYTEMİR

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Giriş

Son yıllarda antitrombotik ve antikoagülan tedavi alan hasta sayısında artış görülmektedir. Akut koroner sendrom (AKS) geçiren veya perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda trombositlere bağlı koroner tromboz ve reinfarktüs gelişiminin önlenmesinde antitrombotik tedaviler yararlı olurken, bu tedaviyi almakta olan bazı hastalarda varfarin ile antikoagülasyon da gerekebilmektedir. Aspirin, thienopiridin ve varfarin ile üçlü oral antitrombotik tedavinin (ÜOAT) gerektiği hastalıklar arasında atriyal fibrilasyon, mekanik kalp kapağı replasmanı, sol ventriküler mural trombus ve venöz tromboemboli bulunmaktadır (1). PKG planlanan hastaların %5-10'u işlem öncesinde oral antikoagülan (OAK) kullanmakta ve ikili antitrombotik tedavi (İAT) alan hastalarda da OAK kullanımı gerekli kılan hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla ÜOAT'nin gerekli olduğu hasta sayısı artmaktadır.

Olgu

Altmış sekiz yaşında kadın hasta, 45 dakika önce başlayan sıkıştırmacı tarzda göğüs ağrısı ile acil servise başvurdu. Koroner arter hastalığı öyküsü olmadığı, yaklaşık 10 yıldır hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısıyla izlendiği, ayrıca-permanent atriyal fibrilasyon nedeniyle hız kontrol stratejisi uygulandığı (yavaş salımlı diltiazem 90mg) ve oral antikoagülan (varfarin) kullandığı öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde nabızları düzensizdi ve nabız defisiti vardı, kalp sesleri aritmikti ve mitral odakta I/VI sistolik üfürüm duyuluyordu. Transtorasik ekokardiyografisinde septumun orta ve apikal bölgesinde duvar hareket bozukluğu saptandı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle %54 olarak hesaplandı. Doppler ekokardiyografide

hafif-orta mitral yetmezliği ve hafif triküspid yetmezliği vardı. Elektrokardiyografisinde ritmi ortalama 80-90 atım/dk hızında atriyal fibrilasyon olan hastanın ayrıca prekordiyal V1-V6 derivasyonlarında ST segment depresyonu ve T dalga negatifliği saptandı. Kardiyak biyobelirteçlerinde yükselme de saptanan hastaya ST yükselmez akut koroner sendrom tanısıyla koroner anjiyografi yapıldı. Sol ön inen koroner arterin orta kesimde önemli koroner aterosklerotik lezyon saptanıp stent implantasyonuna karar verildi.

1. Bu hastada oral antikoagülasyon gerekli midir?

Uzun süreli OAK kullanımı gerektiren hastalıklar arasında en büyük pay atriyal fibrilasyonudur. Altmış yaş üzerinde AF prevalansı %4 iken 80 yaş üzerinde prevalans %10'a çıkmaktadır. AF hastalarında inme riskinin azaltılmasında OAK tedavinin aspirine üstünlüğü bilinmektedir. OAK ayrıca büyük bir randomize çalışmada İAT ile karşılaştırılmış ve inmenin önlenmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (2). AF hastalarında OAK'nin kanama riskine karşı inmenin önlenmesinde net yararı hastanın risk faktörleri ile ilgilidir. Kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, yaş, diyabetes mellitus (DM) ve inme öyküsünün değerlendirildiği CHADS2 skorlaması, hastaların risk sınıflandırılmasında en sık kullanılan modeldir. CHADS2 skoru 0 düşük inme riski, 1 orta riski, ≥ 2 yüksek riski gösterir, yüksek risk grubuna varfarin, orta risk grubuna varfarin veya 81-325 mg/g aspirin, düşük risk grubuna ise 81-325 mg/g aspirin önerilir. CHADS2 skoru ≤ 1 olanlarda düşük ve orta inme riski olup bu hastalar aspirin (PKG ile stent implante edilenlerde İAT) ile izlenebilirken CHADS skoru ≥ 2 olanlar yüksek riskli olup bu hastalarda OAK öne-

ılmaktadır. Düşük CHADS2 skoru olup PKG yapılan AF hastalarında İAT'nin gerekli olduğu süre boyunca varfarinin kesilmesi olası bir seçenek olarak görünmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda ÜOAT verilenler AF hastaları olup OAK gerektiren diğer hastalıklarda (örneğin kalp kapak hastalıkları) yeterli veri ve çalışma bulunmamaktadır.

Birmingham araştırmacıları bu risk faktörlerini ayrıntılandırarak yeni skorlama sistemi (CHA₂DS₂-VASc) geliştirmişlerdir (Tablo 1) (3). Girişte verilen hasta örneğinde hipertansiyon (HT) ve DM öyküsü ile CHADS2 skoru 2 ve yıllık emboli riski %4 (%95 CI, 3.1–5.1) olarak hesaplanmakta ve bu nedenle OAK kullanımı gerekmektedir. CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemine göre hasta HT, DM, yaş, kadın cinsiyet, vasküler hastalık ile toplam 5 puan almakta yıllık tromboemboli riski 6.7% olup yine yüksek risk kategorisine girmektedir, dolayısıyla elimizdeki veriler ile stentleme sonrası İAT yanında OAK'nin de verilmesi gerektiği görülmektedir.

2. Bu hastada kanama riski nedir ve kanamayı azaltma stratejileri nelerdir?

ÜOAT'de en önemli konu kanama riskidir. Varfarin kullanan hastalarda kanama riskini be-

lirlemek için birçok kanama risk skoru geliştirilmiştir. HAS-BLED (Hipertansiyon, anormal karaciğer/böbrek fonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya diyatezi, labil INR, yaşlılık (>65 yaş), ilaç/alkol kullanımı) kanama risk skoru yeni, kullanımı kolay bir skorlandırma sistemidir (Tablo 2)(4). Hastaya ister aspirin ister varfarin başlansın üç veya üçten fazla risk faktörünün bulunması yüksek kanama riskini gösterir, dikkatli olmayı ve hastanın yakın takibini gerektirir. Bu skorlama ÜOAT'de daha fazla önem kazanmaktadır. ÜOAT ile major ve minor kanama olayları farklı çalışmalarda %9.2-%27.5 arasında bildirilmiştir. Major kanamalar en sık ponksiyon bölgesinde, gastrointestinal sistemde intrakraniyal bölgede görülmektedir. Aspirin, klopidogrel ve vitamin K antagonistlerinin farklı kombinasyonları ile tedavi edilen 40000'den fazla akut MI hastasının retrospektif olarak analiz edildiği çalışmada 476 günlük ortalama izlem süresi boyunca hastaların %4.6'sı kanama nedeniyle tekrar hastaneye başvurmuş; yıllık kanama insidansı sadece aspirin alanlarda %2.6, sadece klopidogrel alanlarda %4.6, sadece OAK alanlarda %4.3, İAT alanlarda %3.7, aspirin+OAK alanlarda %5.1, klopidogrel+OAK alanlarda %12.3, ÜOAT

TABLO 1

CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemi

	Risk faktörü	Skor
C	Konjestif kalp yetmezliği/sol ventrikül disfonksiyonu	1
H	Hipertansiyon	1
A2	Yaş≥75	2
D	Diyabetes mellitus	1
S2	İnme öyküsü	2
V	Vasküler hastalık — koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı, aortik plaklar	1
A	Yaş 65-74	1
Sc	Kadın cinsiyet	1

alanlarda %12 olarak tespit edilmiştir (5). Nguyen ve ark. (6) major kanama açısından ÜOAT ve varfarin+tek antiagregan ilaç arasında benzer oranlar vermektedir (%5.9-%4.6). Sarafoff ve ark. (7) yaptığı başka bir çalışmada 2 yıl sonunda ÜOAT ve İAT için benzer major ve minör kanama oranları (%9.1- %11.5) saptanmıştır. Yakın zamanda yayınlanmış olan ve ÜOAT ile eşleştirilmiş kontrol gruplarının yer aldığı bir gözden geçirme makalesinde 1. 6. ve 9. aylarda ÜOAT ile kanama riskinde artıştan söz edilmektedir (8).

Üçlü tedavi alanlarda güvenliği artırmak için dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. Bu kişilerde INR düzeyi etkin olan en düşük düzeyde tutulacak şekilde varfarin dozu ayarlanmalıdır. Bu durumda tromboembolik olayların önlenmesinde etkin bir INR düzeyi sağlanırken kanama riski en düşük düzeyde tutulmuş olur. INR düzeyi 2.0-2.5 arasında tutulanlarda kanama riski INR>2.6 olanla-

ra göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca 2.0-2.5 INR düzeyi bulunanlarda kanama riski İAT alanlarla benzer düzeydedir. Bu veriler ile ÜOAT sırasında mekanik kalp kapağı bulunanlarda INR'nin 2.5-3.0 arasında, diğer antikoagülasyon endikasyonlarında ise 2.0-2.5 arasında tutulması önerilmektedir (9). Kanama olaylarının %30-40'ının gastrointestinal sistemden kaynaklandığı göz önüne alındığında bu konuda koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir. Üçlü tedavinin devam ettiği süre boyunca proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ile gastrointestinal kanama riskini azaltılabilir. Klopidoğrelinin trombosit agregasyonuna etkisinde omeprazolün olumsuz etkisi gösterilmiş olup bunun klinik sonuçlarında nasıl etkili olduğu henüz net olmamasına rağmen farklı proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanılması önerilebilir. Kanama riskinin azaltılmasında ayrıca kan basıncı hedefinin 130/80 mmHg altında tutulması, steroid ol-

TABLO 2

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda HAS-BLED kanama risk skorlaması

Harf	Klinik özellik*	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek veya karaciğer fonksiyonu(her biri birer puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR	1
E	Yaşlılık(>65 yaş)	1
D	İlaçlar veya alkol(her biri birer puan)	1 veya 2
		Maksimum 9 puan

*Hipertansiyon sistolik kan basıncının >160 mmHg olması, anormal böbrek fonksiyonu; kronik diyaliz veya renal transplant veya serum cre \geq 200 mmol/L, anormal karaciğer fonksiyonu; kronik karaciğer hastalığı(örn:siroz) veya önemli karaciğer bozukluğunun biyokimyasal kanıtının olması(örb: bil>2x normal olması ile birlikte AST/ALT/ALP >3x normal olması, kanama; önceki kanama öyküsü veya kanamaya yatkınlık, örn, kanama diyatezi, anemi, labil INR; anstabil/yüksek INR veya çok az süre törapatik aralıkta kalma(örn; <%60), ilaç/alkol kullanımı; eş zamanlı antitrombotik veya NSAİİ gibi ilaçlar veya alkol kullanımı.

mayan antiinflamatuvar ilaçlar konusunda hastanın uyarılması gibi önlemler göz önünde bulundurulmalıdır. OAK kullananlarda işlem sırası ve sonrasındaki kanama riski göz önüne alınmalı, işlemin aciliyeti ile kanama riski arasında denge gözetilerek antikoagülasyon planı çizilmelidir. Bazı acil durumlarda OAK kesilmeden PKG yapılması gerekebilmekte ve bu nedenle işleme bağlı kanama olaylarında artmış risk ortaya çıkabilmektedir.

Girişte verilen hasta örneğinde hipertansiyon (HT), yaş ve eşlik eden antitrombotik ilaç kullanımı ile HAS-BLED skoru üçtür ve yüksek kanama riskini gösterir bu da dikkatli olmayı ve yakın izlemi gerektirmektedir. Tedaviye klopidogrel ile etkileşimi az olan bir PPI eklenmesi de uygun olacaktır.

3. Çıplak metal stent mi yoksa ilaç salınlı stent mi?

Antitrombotik tedavi planının belirlenmesinde diğer bir konu implante edilecek olan stentin türüdür. Çıplak metal stent (ÇMS) implantasyonundan sonra en az 4 hafta İAT kulla-

nımı gerekirken ilaç salınlı stent (İSS) implantasyonu sonrası en az 12 ay İAT önerilmektedir. Üçlü tedavi süresinin daha kısa tutulabilmesi nedeniyle özellikle kanama riskinin daha yüksek olduğu hastalarda mümkünse ÇMS tercih edilmesi ve İSS implantasyonunun restenoz riskinin yüksek olduğu hastalar (diyabet, kompleks lezyonlar gibi) ile sınırlı tutulması önerilmektedir (9).

Avrupa Kardiyoloji Derneği Tromboz Çalışma Grubu akut koroner sendromlarda özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda İSS yerine ÇMS takılmasını ve ÜOAT'nin kısa süreli kullanılmasını önermektedir (Tablo 3) (10). Bu hastada da HAS-BLED skorunun 3 olması nedeniyle ÇMS tercih edilmesi uygundur.

4. Hastaneden çıkarken hastanın antitrombotik tedavisi nasıl düzenlenmelidir?

Günümüzdeki kılavuzlar akut koroner sendrom sonrasında ÇMS takılan hastalara ilk 4 hafta ÜOAT, sonrasında 12. aya kadar varfarin+klopidogrel veya aspirin 100 mg/g,

TABLO 3

Atriyal fibrilasyonu olan stent takılan AKS'lu hastalarda kanama risklerine göre antitrombotik tedavi yaklaşımı

Kanama Riski	Klinik durum	Stent	Antikoagulan tedavi
Düşük veya orta(HAS-BLED skoru ;0-2)	AKS	ÇMS/ İSS	6 ay : ÜOAT(KVA (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤100 mg/g + klopidogrel 75 mg/g 12. aya kadar: KVA(INR 2.0–2.5) + klopidogrel 75 mg/g* (veya aspirin 100 mg/g) Hayat boyunca : Sadece KVA (INR 2.0–3.0)
Yüksek (HAS-BLED skoru ≥3)	AKS	ÇMS	4 hafta: ÜOAT(KVA (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤100 mg/g + klopidogrel 75 mg/g 12. aya kadar: KVA(INR 2.0–2.5) + klopidogrel 75 mg/g* (veya aspirin 100 mg/g) Hayat boyunca : Sadece KVA (INR 2.0–3.0)

*KVA ile aspirin ≤100 mg/g kombinasyonu (gerekirse PPI ile birlikte) alternatif olarak düşünülebilir.

£ İlaç salınlı stentlerden olabildiğince kaçınılmalıdır, fakat eğer kullanılırsa daha uzun süreli (3-6 ay) ÜOAT kullanımı gerekir.

sonrasında da sadece varfarini, İSS takılan hastalara 6 ay ÜOAT, sonrasında 12. aya kadar varfarin+ klopidogrel veya aspirin 100 mg/g, 12. Aydan sonra da sadece varfarini önermektedir (Tablo 3) (11). Bu hastanın da ÇMS sonrası ilk 4 hafta ÜOAT, sonra 12. aya kadar varfarin+ klopidogrel veya aspirin 100 mg/g sonrasında da sadece varfarin kullanması uygun olacaktır.

AKS ve stentleme sonrası klopidogrel tedavinin temel komponentini oluşturmaktadır. Ancak etkisinin başlamasında gecikme, platelet yanıtında bireyler arası farklılık, geri dönüşümsüz inhibitör etki gibi dezavantajları dolayısıyla prasugrel gibi yeni antitrombotik ajanlar geliştirilmiştir. Bu ilaçların üçlü tedavide kullanımı ile ilgili veriler bulunmamakla beraber çeşitli serilerde serilerde klopidogrel ile karşılaştırıl-

dığında prasugrel'in daha yüksek kanama hızları ile ilişkili olduğu gösterildiğinden bu ajanın üçlü tedavi içinde kullanımı çok olası görünmemektedir.

Atriyal fibrilasyonda trombini doğrudan inhibe eden ve oral kullanılan bir ilaç olan dabigatranın 110 ve 150 mg'ı varfarin ile karşılaştırıldığında. İnme veya sistemik emboliden oluşan birincil son noktada 110 mgr dabigatran varfarine eşdeğer çıkarken, 150 mgr dabigatran varfarine göre daha üstün bulunmuştur (RR=0.66, p<0.001)(12). ÜOAT olarak henüz çalışması olmamasına rağmen özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda 110 mgr, düşük olan hastalarda da 150 mgr dozların varfarin yerine kullanılması uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Hermosillo AJ, Spinler SA.** Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008; 42: 790-805.
2. **Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.** Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
3. **Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ.** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
4. **Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY.** A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1032-3.
5. **Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al.** Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967-74.
6. **Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al.** Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-22.
7. **Sarafoff N, Ndrepepa G, Mehili J, et al.** Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation. *J Intern Med* 2008; 264: 472-80.
8. **Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al.** Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008; 40: 428-36.
9. **Schomig A, Sarafoff N, Seyfarth M.** Triple antithrombotic management after stent implantation: when and how? *Heart* 2009; 95: 1280-5.
10. **Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al.** Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13-28.
11. **Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al.** Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
12. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.