

## UZMAN YANITLARI

### **K**lopidogrel kullanan hastalarda PPI kullanıyor musunuz?

**Yanıt** Akut koroner sendrom (AKS) olgularının hemen hepsinde, perkütan koroner girişim (PKG) uygulansın veya uygulanmasın, akut dönemde heparin (ve/veya fibrinolitik, GP IIb/IIIa inhibitörü) ile birlikte olmak üzere, uzun süreli aspirin ve klopidogrel tedavisi önerilmektedir. Uzun süreli kombine antiplatelet tedavinin kardivasküler morbidite ve mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmakla birlikte, öncelikli olarak gastrointestinal kanama (GİK) olmak üzere kanama riskini belli düzeyde artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, kardiyoloji pratiğinde AKS olgularında aspirin ve klopidogrel tedavisine ek olarak GİK gelişme riskine yönelik profilaksi amaçlı uzun süreli proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı yaygın bir uygulamadır. Son olarak JAMA'nın Mart 2009 sayısında yayımlanan bir makalede, AKS'li 8205 olgu geriye dönük olarak değerlendirilmiş; klopidogrel (+aspirin) ile birlikte PPI kullanılan olgularda (%64 hasta), PPI kullanmayan olgulara (%36 hasta) kıyasla ölüm veya AKS nedeni yeniden yatış riskinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiş ve bu sonuç, olasılıkla PPI'lerin klopidogrelin AKS olgularındaki yararlı etkisini azaltmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (JAMA 2009; 301:937-44). Klopidogrel bir prodrug olması nedeniyle, karaciğerde sitokrom P450 bağımlı izoenzimlerle (CYP2C19 ve CYP3A4) metabolize olduktan sonra aktif metabolite dönüşür ve trombosit yüzeyindeki P2Y12 ADP reseptörü ile inaktif disülfid bağı oluşturarak antiplatelet etkinlik gösterir. PPI grubundaki ilaçların da karaciğerde aynı izoenzimler ile metabolize olmaları nedeniyle, bu ilaçların muhtemelen CYP2C19 düzeyindeki yarışmacı metabolik etkileri sonucu klopidogrelin biyolojik etkinliğini azalttığı düşünülmektedir.

Akut koroner sendrom olgularında hafif düzeyde de olsa gelişen kanama, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Ayrıca, AKS olgularında kullanılan aspirin ve klopidogrel tedavisi, gastrointestinal erozyon veya ülser oluşumunu uyarak veya gastrik hemostazı bozarak üst gastrointestinal sistem kanama (ÜGİK) riskini artırabilmektedir. Bu olgularda PPI kullanımının tekrarlayan ÜGİK riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, profilaktik amaçlı rutin PPI kullanımının etkinliği bilinmemektedir. Akut koroner sendrom olgularında yoğun antitrombotik-antiplatelet tedavi nedeniyle artmış ÜGİK riskinin değerlendirildiği geriye dönük bir çalışmada, GİK riskinin göreceli olarak düşük olduğu (%0.7 genel; %0.02 önemli kanama) ve profilaktik olarak PPI kullanımının ÜGİK riskini anlamlı olarak azaltmadığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak, yukarıda kısaca değindiğimiz literatürdeki mevcut klinik veriler, AKS olgularında klopidogrel (+aspirin) ile birlikte ÜGİK riskinin azaltılmasına yönelik profilaktik amaçlı PPI kullanımının, klopidogrelin antiplatelet etkinliğini azaltarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığını destekler niteliktedir. Bununla birlikte, bu kanıtların çoğunlukla geriye dönük veya kısıtlı hasta sayısı ile yapılan çalışmalardan elde edilmiş olması nedeniyle, rutin klinik uygulamaya yönelik kesin önerilerin yapılması henüz mümkün görünmemektedir.

Bugün için, AKS olgularında hastane dönemi ve taburculuk sonrası uzun dönem klopidogrel ve aspirin tedavisine ek olarak PPI kullanımının yalnızca ÜGİK riski yüksek olgular (ileri yaş, kronik renal yetersizlik/Cr yüksekliği, geçirilmiş GİK veya peptik ülser öyküsü, önceden aspirin, klopidogrel veya NSAİ ilaç kullanımı) ile sınırlı tutulması ve diğer olgularda profilaktik amaçlı rutin PPI uygulamasından kaçınılması uygundur. Bu konudaki

diğer öneriler ise, ÜGİK riski yüksek olgularda profilaktik olarak PPI dışındaki antiasid ajanlar olarak H<sub>2</sub> reseptör blokerleri (famotidin, ranitidin, vb.) veya sukralfat kullanımı; klopidogrel ile PPI'nin birlikte kullanılması durumunda ise, AKS'nin akut döneminde bir hafta süreyle çift doz klopidogrel (150 mgr/gün) ve takiben 75/mgr gün olarak idame tedavisi uygulanması olabilir.

*Not:* ESC 2009 toplantısında yeni bildirilen TRINITON-TIMI 38 çalışması verilerinin *post-hoc* analiz sonuçlarına göre, AKS'li ve PKG planlanan olgularda aspirine ek olarak klopidogrel veya prasugel ile birlikte PPI kullanımı (farklı ajanlar) ile kardiyovasküler primer sonlanma noktaları (kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü, inme) veya

miyokart enfarktüsü riskinde artış gözlenmemiştir. Bu analiz sonuçlarının *post-hoc* değerlendirmeye dayandırılmış olması göz önüne alınarak ve klopidogrel-PPI etkileşimine dair farmakolojik ve klinik kanıtlar ortada iken mevcut önerilerin değiştirilmesi kanımca henüz gerekli değildir. Bu konudaki daha net öneriler için bununla ilgili ileriye dönük randomize çalışma verilerine ihtiyaç vardır.

Dr. Seçkin Pehlivanoglu, Dr. Güçlü Dönmez

*Başkent Üniversitesi Kardiyoloji  
Anabilim Dalı, İstanbul Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Hastanesi,  
34662 Altunizade, İstanbul*

## **S**tabil KAH için yapılan koroner anjiyografide rutin olarak sol ventrikülografi yapılmalı mıdır?

**Yanıt** Tanısal koroner anjiyografiye ek olarak yapılan sol ventrikülografi fazla zaman almayan, basit bir görüntüleme yöntemidir ve global sol ventrikül fonksiyonları, bölgesel duvar hareketleri, anevrizma/psödoanevrizma, trombus varlığı, mitral yetersizliği, VSD varlığı ve derecesi gibi tanıya ve prognoza ilişkin ek bilgiler sağlar. Ayrıca, ventrikülografi öncesi ve sonrasında yapılan diyastol sonu ventrikül içi basınç ölçümleri sol ventrikül fonksiyonlarına ilişkin veri sağlarken, aorta çekiş sırasında yapılan basınç kaydı aort kapak gradiyentini gösterir.

Tüm bu faktörlerin tedavi seçiminde damar anatomisiyle birlikte değerlendirildiği göz önüne alındığında, ventrikülografi koroner anjiyografiyi tamamlayıcı rol oynamaktadır.

Böbrek yetersizliği, maksimum kontrast dozuna ulaşılmış olması, konjestif kalp yetersizliği varlığı, sol ventrikül diyastol sonu basıncının yüksek bulunması (>30 mmHg) ve nitrogliserin verilmesine rağmen düşmemesi gibi durumlarda sol ventrikülografiden vazgeçilmelidir. Mekanik aort kapağı (Star-Edwards), aort kapak endokarditi, ciddi aort darlığı, sol ventrikülden hareketli trombus varlığında da ventrikülografi yapılmamalıdır.

Biz günlük uygulamada, tanısal koroner anjiyografi yapılan ve kontrendikasyon olmayan tüm hastalarda diyastol sonu basınç ölçümü sonrası iki projeksiyonda (RAO 30° ve LAO 60° kraniyal 20°) pigtail kateterle ventrikülografi yapmaktayız. Burada üzerinde durulması gereken diğer bir nokta, ventrikülografinin koroner anjiyografiden önce mi, sonra mı yapılmasının daha doğru olduğudur. Sol ventrikülografi sonrası ölümle sonlanabilen akut hemodinamik bozulmanın en önemli nedeni sol ana koroner hastalığıdır. Sol ana koroner arterde önemli darlık varlığında, ventrikülografinin neden olduğu hemodinamik değişiklik ve hipotansiyon koroner perfüzyon basıncını düşürerek ağır iskemiye, miyokart depresyonunun daha da artmasına ve ölümle sonuçlanan kısır döngüye yol açabilir. Bu nedenle, koroner anjiyografinin önce yapılması ve ciddi sol ana koroner arter hastalığı varlığında ventrikülografiden vazgeçilmesi veya çok az miktarda kontrastla yapılması doğru olacaktır.

Dr. Alev Arat-Özkan

*İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
34034 Haseki, İstanbul.*