

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KLOPİDOGREL TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTALARDA PERKÜTAN
KORONER GİRİŞİM SONRASI VERİLEN KLOPİDOGRELİN ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Beyazıt ALKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cüneyt TÜRKOĞLU**

İZMİR – 2013

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KLOPİDOGREL TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTALARDA PERKÜTAN
KORONER GİRİŞİM SONRASI VERİLEN KLOPİDOGRELİN ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Beyazıt ALKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cüneyt TÜRKOĞLU**

İZMİR – 2013

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Cemil Gürgün'e, değerli fikirlerini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Cüneyt Türkoğlu'na ve birlikte çalıştığım tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin istatistiki analizine yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet N. Orman'a ve Dr. Hatice Uluer'e teşekkür ederim.

Eđitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi ve şevkatlerini esirgemeyen anne ve babama, her zaman yanımda olan ablalarım Emine ve Bahar'a ve erkek kardeşim Çađatay'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim Dr. Zerrin Alkan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa Beyazıt ALKAN

ÖZET

Giriş ve amaç: Stabil angina pectoris (AP) veya akut koroner sendrom (AKS) tanısı olup perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda klopidogrel standart tedavi halini almıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların sayısındaki artışa paralel olarak antitrombositler ilaçların kullanım oranlarında da artış izlenmektedir. Ayrıca ilaç salınımlı stent (İSS) implantasyonu, akut miyokart enfarktüsü (AME) takip eden yıl içindeki tedavi, aşamalı PKG prosedürleri veya diğer antitrombotik olaylardan dolayı PKG öncesi kronik klopidogrel kullanan hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada; daha önce klopidogrel tedavisi alan hastalarda, klopidogrel direnci olup olmadığına bakmaksızın PKG sonrası verilen farklı dozlarda klopidogrel yükleme tedavisinin 30 günlük klinik etkinlik ve güvenilirliğini [ölüm, AME, hedef damar revaskülarizasyonu (HDR), göğüs ağrısı (GA), stent trombozu, kanama/vasküler komplikasyon oranları] değerlendirdik. Yine bu farklı doz uygulamasının takılan stent sayısı, ortalama stent çapı ve bifurkasyon yan dal ile ilişkisini ve sonuçlar üzerine olan etkisini değerlendirdik.

Materyal ve Metod: 24 saatten uzun süredir klopidogrel tedavisi alan (75 mg/gün) ve 01 Aralık 2009-30 Haziran 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda PKG yapılan 183 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, PKG sonrası verilen klopidogrel yükleme dozlarına göre gruplara ayrıldı. Takılan stent sayısı, işlem yapılan damar sayısı, ortalama stent çapı, bifurkasyon yan dal varlığı gibi durumlara göre alt grup analizleri yapıldı. Hastalar PKG sonrası 30 günlük dönemdeki sonlanım (ölüm, AME, HDR, GA, stent trombozu, kanama/vasküler komplikasyon oranları) noktaları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastalar, PKG sonrası verilen klopidogrel yükleme dozlarına göre 5 gruba (75 mg: grup 1, 150 mg: grup 2, 300 mg: grup 3, 450 mg: grup 4, 600 mg: grup 5) ayrıldı. Grup 1'de 43 (%23.5), grup 2'de 43 (%23.5), grup 3'te 63 (%34.4), grup 4'te 11 (%6), grup 5'te 23 (%12.6) hasta bulunmaktaydı. 30 günlük sonlanım noktalarından ölüm, AME, HDR oranları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p1:0.13, p2:0.51, p3:0.51). 6 hastada GA saptandı. GA işlem sonrası 75 mg verilen hastalarda (grup 1) daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p:0.3). Major kanama, serebral kanama veya ölümcül olan kanama saptanmadı. 11 hastada işlem yerinde

kanama saptandı, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (grup 1:%11.6, grup 2:%4.7, grup 3:%4.8, grup 4:% 0, grup 5:% 4.3, p:0.47).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada, daha önce klopidogrel tedavisi alan ve PKG uygulanan hastalarda PKG sonrası verilen farklı dozlarda klopidogrel yükleme tedavisinin 30 günlük klinik etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirdik. Klopidogrel direncini göz ardı ettiğimizde, daha önce klopidogrel tedavisi alan hastalarda PKG sonrası verilen düşük doz ve yüksek doz klopidogrel uygulamaları arasında klinik etkinlik ve güvenilirlik açısından farklılık saptamadık.

Anahtar kelimeler: Klopidogrel, Perkütan koroner girişim, Stent, Koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Introduction and aim: Clopidogrel has become standart treatment for patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for stable angina or acute coronary syndrome. Parallel to the increase of patients with coronary artery disease the use of anti-platelet drugs has increased too. In addition, due to drug eluting stent (DES) implantation, in the year following the treatment of acute myocardial infarction (AMI), PCI procedures or because of other anti-thrombotic events, chronic clopidogrel usage has increased before PCI. The aim of this study is to evaluate 30 days of clinical efficacy and safety (death, AMI, target vessel revascularization (TVR), chest pain (CP), stent thrombosis, hemorrhage/vascular complication rates) of different doses of clopidogrel reloading therapy after PCI in patients receiving clopidogrel, regardless of whether there is clopidogrel resistance. Also, with the application of different doses we evaluated the relationship and the effect on the number of stents inserted, the average bifurcation side branch and stent diameter.

Material and Methods: Patients taking clopidogrel therapy (75mg/day) longer than 24 hours and patients who underwent coronary angiography (CAG) between 01 December 2009 - 30 June 2011 at Ege University, department of Cardiology were included. Patients were divided into groups according to loading doses of clopidogrel after PCI. Sub-group analysis was performed according to situations such as the number of stents inserted, the number of vessels treated, mean stent diameter, side-branch bifurcation presence. Patients were evaluated regarding the 30 days of outcome (death, AMI, TVR, CP, stent thrombosis, hemorrhage/vascular complication rates) after PCI.

Findings: Patients were divided into 5 groups according to the given clopidogrel reloading dose after PCI (75 mg:group 1, 150 mg:group 2, 300 mg:group 3, 450 mg:group 4, 600 mg:group 5). In group 1 43 (%23.5), in group 2 43 (%23.5), in group 3 63 (%34.4), in group 4 11 (%17.5), in group 5 23 (%12.6) patients were included. No significant difference was detected between the groups regarding the 30 days end-point for death, AMI, TVR (respectively p1:0.13, p2:0.51, p3:0.51). 6 patients had CP. CP was detected more often in group 1, where 75 mg clopidogrel was giving after procedure, but there were no statistical significance (p:0.3). Major bleeding, cerebral bleeding or death causing bleeding wasn't detected. In 11 patients

bleeding occurred at intervention site, but no significant difference were detected between groups (group 1 %11.6, group 2 %4.7, group 3 %4.8, group 4 %0, group 5 %4.3, p:0.47).

Conclusion: In this study we evaluated the 30 days of clinical efficacy and safety of different doses of clopidogrel reloading therapy after PCI in patients under the treatment of clopidogrel. No difference in terms of clinical efficacy and safety events detected in patients under the treatment of clopidogrel who received low doses and high doses of clopidogrel reloading therapy after PCI, while ignoring clopidogrel resistance.

Key words: Clopidogrel, Percutaneous coronary intervention, Stent, Coronary artery disease

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
A. GENEL BİLGİLER	1
1. Koroner Arter Hastalığı	1
2. Ateroskleroz	2
3. Trombositler	4
4. Antitrombositler Tedavi	6
4.1. Aspirin	7
4.2. Tiyenopiridinler	9
4.2.1. Tiklopidin	10
4.2.2. Klopidoğrel	12
4.2.2a. Klopidoğrel'in İkincil Korumada Kullanımı	12
4.2.2b. NSTEMİ'de Klopidoğrel Kullanımı	14
4.2.2c. PKG Sonrası Klopidoğrel Kullanımı	15
4.2.2d. STEMİ'de Klopidoğrel Kullanımı	20
4.2.2e. Klopidoğrel Kullanan Hastalarda PKG Sonrası Klopidoğrel Kullanımı	22
4.2.3. Prasugrel	23
4.3. Nontiyenopiridinler	25
4.3.1. Tikagrelor	25
4.3.2. Kangrelor	26
B. AMAÇ	28
C. MATERYAL ve METOD	29
D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
E. BULGULAR	32
F. TARTIŞMA	43

G. SONUÇ	47
H. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

- ACEİ:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- ACUTY:** Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy
- ADP:** Adenozin di fosfat
- AKS:** Akut koroner sendrom
- ALBION:** Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation, and Ongoing Necrosis
- AME:** Akut miyokart enfarktüs
- AMI:** Acute Myocardial Infarction
- AP:** Angina pectoris
- ARB:** Anjiyotensin reseptör blokeri
- ARMYDA:** Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty
- ASA:** Asetil salisilik asit
- BASKET-LATE:** Basel Stent Kosten Effektivitats Trial-Late Thrombotic Events
- CAG:** Coronary angiography
- CAPRIE:** Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
- CHAMPION-PCI:** Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PCI
- CHAMPION-PLATFORM:** Clopidogrel vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PLATFORM
- CHARISMA:** Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance
- CLARITY TIMI-28:** Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction 28
- CLASSICS:** Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study
- COMMIT:** The Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
- COX:** Siklooksijenaz
- CP:** Chest Pain
- CRP:** C reaktif protein
- CREDO:** Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation
- CURE:** Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events

CURRENT OASIS 7: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events-Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Symptoms

ÇMS: Çıplak metal stent

DES: Drug eluting stent

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diyabetes mellitus

FDA: Food and Drug Administration

GA: Göğüs ağrısı

GA: Geçici iskemik atak

HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

HLP: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

ISAR REACT: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment

ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival

ISAR-CHOICE: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect

İSS: İlaç salımlı stent

KABG: Koroner arter by-pass greftleme

KAG: Koroner anjiyografi

KAH: Koroner arter hastalığı

KH: Kalp hızı

KKH: Koroner kalp hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

KVÖ: Kardiyovasküler ölüm

LAD: Sol ön inen

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

MACE: Major istenmeyen kardiyak olay

NSTEMİ: ST yükselmez miyokart enfarktüsü

PCI: Percutaneous coronary intervention

PCI-CLARITY: Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy

PCI-CURE: Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events

PDGF: Platelet derived growth factor

PLATO: A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes

PKG: Perkütan koroner girişim

PTKA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti

RELOAD: the REload with cLOpidogrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy

RISC: Research on Instability in Coronary Artery Disease

SKB: Sistolik kan basıncı

STARS: Stent Anticoagulation Regimen Study

STEMİ: ST yükselmeli miyokart enfarktüsü

SVO: Serebrovasküler olay

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TG: Trigliserit

TGF: Transforming growth factor

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

TK: Total kolesterol

TRITON TIMI 38: Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38

TVR: Target vessel revascularization

TxA2: Tromboksan A2

UAP: Kararsız angina pectoris

vWF: Von Willebrand Faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların bazal karakteristik özellikleri	32
Tablo 2. Hastalara takılan ortalama stent çapının ve ortalama stent uzunluğunun gruplara göre dağılımı	35
Tablo 3. Hastaların işlem yapılan damar sayısına ve takılan stent sayısına göre dağılımları	36
Tablo 4. PTKA yapılan ve yapılmayan hastaların gruplara göre dağılımı	37
Tablo 5. Hasta gruplarının ortalama DKB, SKB ve KH değerleri	37
Tablo 6. Hasta gruplarının ortalama lipid düzeyleri	38
Tablo 7. LVEF'si \leq %40 olan ve $>$ %40 olan hastaların gruplara göre dağılımları ...	39
Tablo 8. Hastaların işlem öncesi ve taburculuk sırasındaki tedavileri	39
Tablo 9. Hasta gruplarının ortalama kreatinin düzeyleri	40
Tablo 10. Birincil sonlanım noktaları olan ölüm, AME, HDR oranlarının gruplara göre dağılımı.....	40
Tablo 11. Göğüs ağrısı oranlarının gruplara göre dağılımı	41
Tablo 12. Kanama komplikasyon oranlarının gruplara göre dağılımı	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aterosklerozun gelişim evreleri	3
Şekil 2. Glikoprotein Aktivasyonu ve Trombosit Agregasyonu	5
Şekil 3. Antitrombositer İlaçların Etki Yerleri	6
Şekil 4. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu	7
Şekil 5. Tiyenopiridinlerin P2Y12 ve P2Y1 reseptörleri üzerinden ADP ile indüklenen trombosit agregasyon inhibisyonu	10
Şekil 6. Hastaların PKG sonrası verilen klopidogrel yükleme dozlarına göre dağılımları	33
Şekil 7. Hasta cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı	33
Şekil 8. Yatış tanılarının hasta gruplarına göre dağılımı	34
Şekil 9. LAD'ye işlem yapılan ve yapılmayan hastaların dağılımı	36

A. GENEL BİLGİLER

1. Koroner Arter Hastalığı

KAH, koroner arterlerdeki anatomik ve fizyopatolojik lezyonların özelliklerine bağlı olarak istirahatta veya efor esnasında koroner kan akımının azalmasıyla oluşan, AP'den ani kardiyak ölüme kadar çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır. En sık nedeni aterosklerozdur (1-4).

20. yüzyıldan itibaren kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm yaş gruplarında ölümlerin ve morbiditenin en yaygın nedeni haline gelmiştir (1,5,6,7). KAH'ın önlenmesi, tanısı ve tedavisi bu nedenle önemli bir halk sağlığı problemidir. ABD'de 1960'lı yıllarda, Framingham çalışması sonucunda değiştirilebilir risk faktörlerinin [sigara içimi, dislipidemi, hipertansiyon (HT)] saptanmasına ve bu risk faktörlerinin engellenmesine bağlı olarak KVH'ya bağlı mortalitede azalma izlenmiştir (8). 1990'lı yıllarda ise bu azalmada düşüş izlenmiştir. Bu azalmaya toplumda sigara içiminin artması, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) prevalansında ki artışın sebep olduğu düşünülmektedir (9). Dünya Sağlık Örgütü 2006 verilerinde; dünyadaki ölümlerin %30'unun KAH, %13'ünün kanser ve %2'sinin DM kaynaklı olduğu belirtilmiştir (10). KAH'a bağlı meydana gelen ölümler ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin yaklaşık olarak %50'si, gelişmekte olan ülkelere ise yaklaşık olarak %25'i KAH'a bağlıdır. KAH'a bağlı ölümlerdeki bu oransal artışın devam ederek 2020 yılına kadar %36.3'e çıkacağı öngörülmektedir (11). Koroner mortalite açısından Türkiye Avrupa ülkeleri arasında yüksek riskli grupta yer almaktadır (12). Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz için, hem de gelecek için kaygı vericidir.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2.0 milyon koroner kalp hastasının (KKH) bulunduğu ve yılda 160 bin kişinin KKH'den öldüğü tahmin edilmektedir (13). Ülke genelinde yılda 260 bin civarında koroner olay meydana gelmektedir. Böylece toplam koroner hastalarının sayısı yılda 90-100 bin kadar artmaktadır (13).

TEKHARF çalışmasında erişkinlerdeki yıllık KKH mortalitesi erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulunmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında KKH nedenli ölüm % 42.5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu % 24'lük oranda kanser ve % 12'lik bir oranda serebrovasküler olay (SVO) nedenli ölümler izlemiştir (13). Avrupa ülkelerinde KKH yıllık mortalitesi 45-74 yaş kesimindeki erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değişmektedir. Halbuki TEKHFARF çalışmasında, Türkiye'de aynı yaş kesiminde KKH mortalitesi erkeklerde binde 8.5, kadınlarda binde 4.5 olarak belirtilmiştir (13).

Mortalite ve morbidite üzerine olan bu etkilerinden dolayı KVH'nin takip ve tedavisine yönelik pekçok çalışma yapılmıştır (1,11,13,14,15,16). Yapılan bu çalışmaların sonuçları önemli gelişmeler sağlamıştır. Ancak KAH'ın tedavisindeki devam eden gelişmelere rağmen mortalitesi hala yüksek seyretmektedir (17,18). Bu nedenle KAH'ın birincil ve ikincil korunmasına yönelik çalışmalara devam edilmektedir.

2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. KAH'ın altta yatan en sık nedenidir (%95) (1-4). Dislipidemi, hiperkoagülopati, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve infeksiyon aterosklerozda rol oynayan önemli faktörlerdir (18). İnflamasyon hastalığın başlangıcında, ilerlemesinde, plak yırtılmasında ve trombus oluşmasında önemli rol oynar (19,20).

Ateroskleroz, çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır (3,21). En sık etkilenen damarlar arasında koroner arterler, internal karotis arterler ve abdominal aorta varken bazı arterlerin ise aterosklerozdan çok az etkilendiği veya hiç etkilenmediği bilinmektedir (22,23). Özellikle koroner arterler ateroskleroza çok duyarlıdır (24,25).

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında başlamasına rağmen klinik sorunlar daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıkar (24,25). Ateroskleroz; intimal düz kas hücre proliferasyonu, monositler tarafından oluşan makrofaj ve T lenfositlerinin

infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol veya kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir (Şekil 1) (26-30). Bu komponentler çoğunlukla intimayı etkilemekle birlikte media ve adventisya tabakalarında da ikincil değişikliklere neden olabilmektedir (31).

KAH'ta esas olay aterosklerotik zeminde meydana gelen koroner plaklar ve takibinde gelişen aterotrombozdur. Plak rüptürü ya da yüzeysel erozyon kan akımını trombojenik uyarıya maruz bırakır ve bunun sonucunda trombosit tıkaçı oluşur. Bu dinamik süreç klinik olarak ventriküler aritmi ya da akut dolaşım yetmezliğine bağlı ani ölüm, göğüs ağrısı ve AKS şeklinde yansıyabilir (32).

Sonuç olarak KAH'ın en sık nedeni aterosklerozdur (1-4). Aterosklerozun ilerlemesi sonucu oluşan plaklar ve bu plakların rüptürü sonucu gelişen aterotromboz klinik sorunlara yol açmaktadır. Aterotrombozda ise endotelial faktörler, koagülasyon faktörleri ve trombositler önemli rol oynamaktadırlar (33).

İSİMLENDİRME VE HISTOLOJİ	ATEROSKLEROZ İLERLEMESİNDE AŞAMALAR	EN ERKEN BAŞLAMA	ANA BÜYÜME MEKANİZMASI	KLİNİK BAĞLANTI
İlk lezyon <ul style="list-style-type: none"> • "Normal" histoloji • Makrofaj sızması • İzole köpüklü hücreler 		Birinci on yıldan itibaren	Başlıca lipid birikimi ile büyür	Klinik olarak sessiz
Yağ çizgileri <ul style="list-style-type: none"> • Başlıca hücre içi yağ birikimi 		3. on yıldan itibaren		
Ara lezyonlar <ul style="list-style-type: none"> • Yeni yağ çizgileri • Hücre içi yağ havuzculdani 				
Ateroma <ul style="list-style-type: none"> • Yeni yağ çizgileri • Hücre dışı yağ birikintisi 		4. on yıldan itibaren	Hızlı artan düz kas ve kollajen	Klinik olarak sessiz veya meydana
Fibroateroma <ul style="list-style-type: none"> • Yeni yağ çizgileri • Yağlı merkez, fibrotik tabaka, veya birden fazla yağlı merkez ve fibrotik tabaka, veya başlıca kireçli, veya başlıca fibrotik 			Tromboz, hematom	
Karmaşık Lezyon <ul style="list-style-type: none"> • Bozuk yüzey, hematoma, • hemoraj, trombus 				

Şekil 1. Aterosklerozun gelişim evreleri.

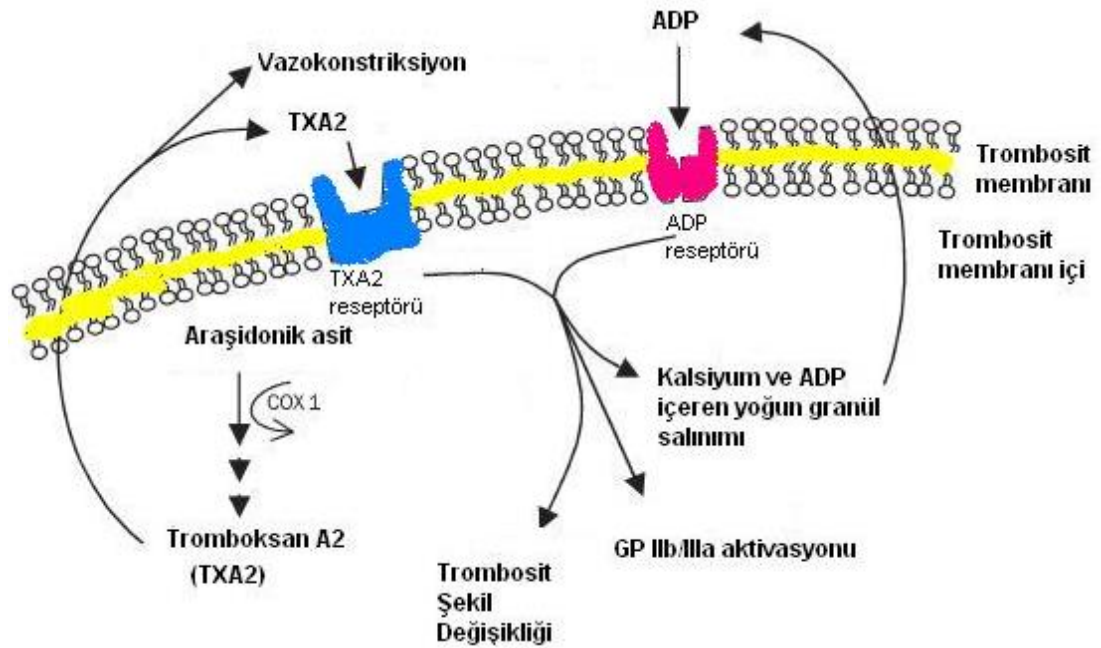
3. Trombositler

Trombositler, kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositler tarafından üretilen çekirdeksiz ve şekilsiz elemanlardır. Ortalama ömürleri 7-10 gündür (34,35). Adezyon ve agregasyon gibi görevleri olduğu için zedelene kan damarlarında meydana gelen trombozun en önemli elemanlarından biridir (36). Günümüzde kullanılan antitrombosit ilaçlar, adezyon, sekresyon ve/veya agregasyon gibi bazı basamaklara müdahale eder ve kanama riskinin artması ile birlikte arteriyel tromboz riski üzerinde ölçülebilir bir etkinlik oluştururlar (37).

Endotel bütünlüğünün bozulması sonucunda trombojenik subendotelyal yapılar (immobilize von Willebrand Faktör (vWF), kollajen, laminin, fibronektin) kan akımına maruz kalırlar (38). Kan dolaşımındaki trombositler endotelin hasarlanan bölgesinde toplanırlar ve bağlanırlar. Hasarlı vasküler alanda tek tabakalı trombosit formasyonu oluşur (adezyon) (39). Adezyonu takiben, trombositler subendotelyal matris üzerinde birçok yeni reseptör-substrat bağlanması ile sıkı bir şekilde yayılırlar. Kollajen, adenosin difosfat (ADP), epinefrin, trombin gibi herhangi bir agonist trombosit yüzeyindeki reseptörüne yapıştığı zaman hücrede belirgin biyokimyasal değişikliklere neden olur (aktivasyon) (40,41). Aktive olan trombositin şekli değişir ve diğer hücrelerle etkileşimleri uyarılır. Şekil değişiminin ve trombosit aktivasyonu neticesinde GPIIb/IIIa reseptöründe meydana gelen konfigürasyon değişikliğinin avantajıyla trombositler bu reseptörün ligandı olan fibrinojeni bağlamak suretiyle kümeleşirler (agregasyon) (40). Agregasyonun ilk aşaması geri dönebilir. Agregasyon sonrasında granül içerikleri salgılanır (sekresyon) ve bu granüllerin yapısında bulunan agonistlerin de katkısıyla agregasyon geri dönemez hale gelir (41). ADP, adenosin trifosfat ve serotonin dense granüllerden soluble adeziv protein (fibrinojen, vWF, trombospondin, fibronektin), büyüme faktörleri [platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor-alfa (TGF-alfa), TGF-beta] ve alfa granüllerden prokoagulanlar sentezlenir. Aktive trombositler güçlü trombosit aktivatörü ve vazokonstriktör olan tromboksan A2 (TxA2) sentezler (42). Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistler zayıf ve güçlü olarak sınıflanırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) agregasyonun engellendiği şartlarda dahi granül sekresyonunu uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP,

epinefrin vb.) ise tek başlarına granül sekresyonunu uyaramazlar, ancak agregasyonu uyarabilirler (40).

Fibrinojen, fibrin oluşturması ve trombosit agregasyonunu desteklemesi dolayısıyla trombüs oluşumunda iki ayrı role sahiptir. GPIIb/IIIa reseptörünün latent durumdan, fibrinojen bağlayabilecek aktif duruma geçmesi bütün agonistlerle olan trombosit aktivasyonunun ortak bir sonucudur. Aktive trombositlerdeki fonksiyone Gp Iib/IIIa reseptörü aynı fibrinojen molekülüne bağlanır ve iki trombosit arasında köprü oluşturur (Şekil 2).



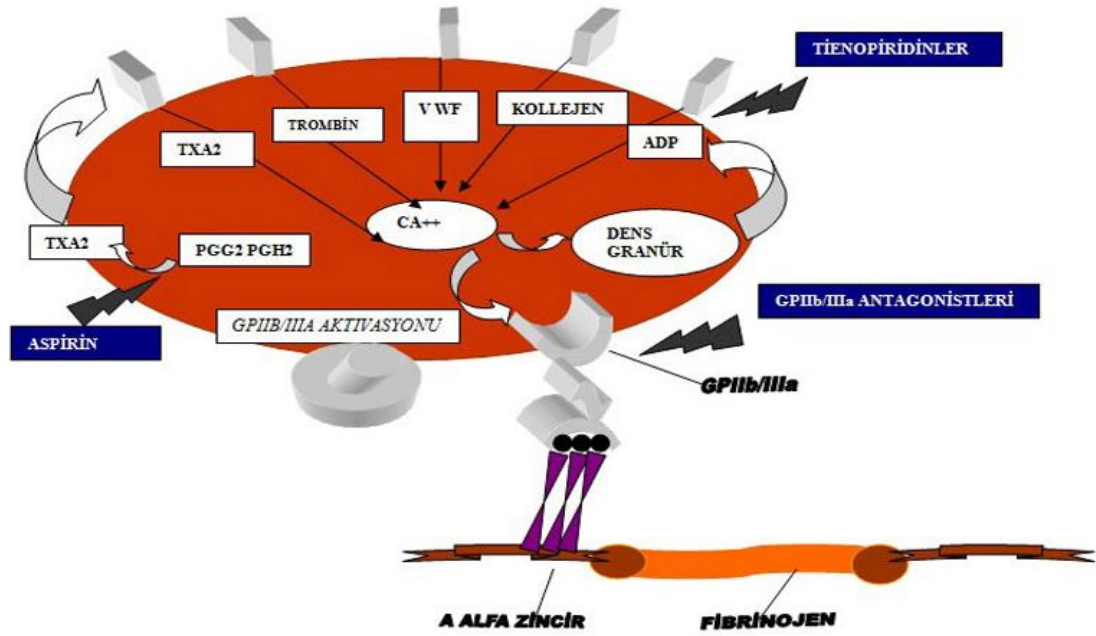
Şekil 2. Glikoprotein aktivasyonu ve trombosit agregasyonu.

Trombosit pıhtı formasyonu oluşuktan sonra plazma koagülasyon kaskadı da aktive olur. Koagülasyonda ekstrinsek ve intrinsek yollar aktive olur ve bu iki yol trombin aktivasyonu ile birleşir (43-45). Pıhtılaşma sistemi aktive olduktan sonra tüm damar sistemindeki kanın pıhtılaşmasını engellemek için bu olayın damarın hasarlı olduğu bölgede sınırlı kalması gerekir. Pıhtılaşma antitrombin III (trombin ve diğer serin proteazları inaktive eder), protein C ve protein S (kofaktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder), plazminojen-plazmin sistemi (fibrini parçalar, fibrin polimerizasyonunu durdurur) ile kontrol altında tutulur (46).

4. Antitrombositer Tedavi

Antitrombositer ilaçlar; KAH, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıkların artık standart tedavileri içerisinde yer almaktadır (47-53). Bunun yanı sıra PKG'nin profilaksisinde ve tedavisinde de temel ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar (53).

Bu ilaçlar; trombositlerin yüzey reseptör işlevlerini bozarlar, hücre içi kalsiyum varlığını azaltırlar (degranülasyonu engelleme) ve prostaglandin metabolizmasını bozarlar (trombosit TxA_2 düzeyinde azalma) (Şekil 3) (54,55). Bu gibi mekanizmalar sonucunda antitrombositer etkiye neden olurlar.



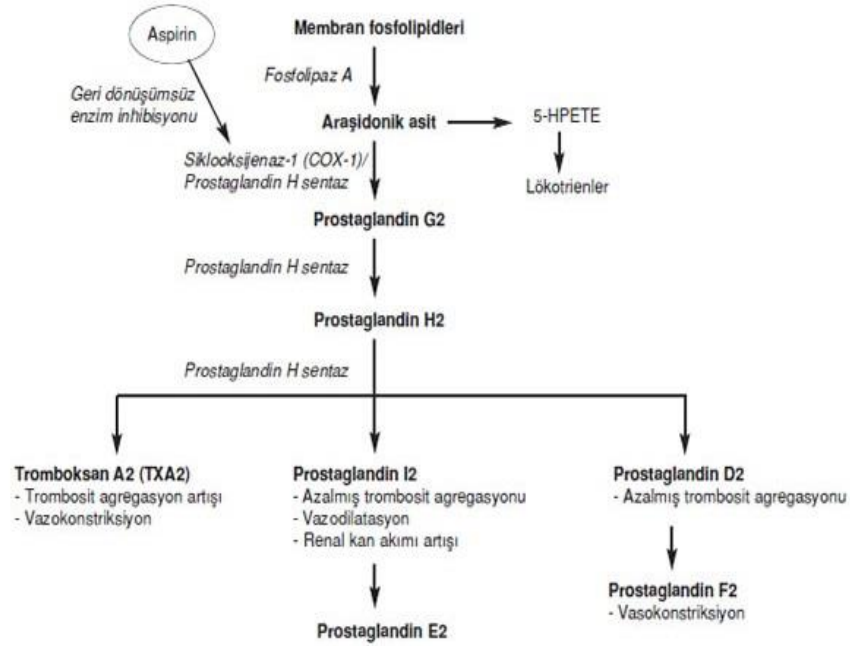
Şekil 3. Antitrombositer ilaçların etki yerleri.

Antitrombositer tedavi trombositlerin kümelenebilirliğini azaltmanın yanında inflamasyonu yansıtan C reaktif protein (CRP) düzeylerinin de düşmesini sağlar (56,57). CRP düzeyi en yüksek olan hastalar antitrombositer tedaviden en fazla yarar sağlayacak hastalardır (56,57).

Antitrombositer tedavide; aspirin, klopidogrel, tiklopidin, GIIb/IIIa antagonistleri, prasugrel, tikagrelor, kangrelor vs. gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

4.1. Aspirin

Aspirin, trombositteki siklooksijenaz'ı (COX) geri dönüşümsüz olarak inhibe eder (Şekil 4). Bu enzimin inhibisyonu sonucu TxA2 sentezlenemez (42,54). TxA2 trombosit agregasyonunda rol alır, dolayısıyla TxA2 oluşumunun azalması agregasyonun baskılanması ile sonuçlanır. COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere 2 izoenzimi vardır. Aspirin ile COX-1, COX-2'göre 70 kat daha fazla inhibe olur (58,59). COX-1'i inhibe etmek için gerekenden çok daha yüksek konsantrasyonlarda COX-2'yi inhibe eder (60). Bu durum, kısmen de olsa ilacın analjezik ve antienflamatuvar etkilerine karşılık, antitrombosit etki gösterebilmesi için farklı dozlara gereksinim duyulmasını açıklayabilir. COX enzimi inhibisyonu, trombosit gibi nükleusu olmayan hücrelerde yeni bir enzim sentezi olmaması nedeniyle hücre yaşamı boyunca sürmektedir (54).



Şekil 4. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu.

Randomize klinik çalışmalardan (16,61) elde edilen bilgiler göre, aspirin trombositlerdeki COX-1'i kalıcı olarak inhibe ederek AME ve iskemik inmeyi önlemektedir. Aspirinin farklı dozlarıyla yapılan çalışmalarında, antitrombotik etkisinin 75-100 mg arasındaki dozlarda görüldüğü saptanmıştır (54,61). Aspirin,

insanların dolaşım sisteminde yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır. Oral olarak, 75-150 mg doz ile trombosit işlevleri yaşam süresi boyunca (7-10 gün) bozulmaktadır. Bu durum, insanda ilaç ağızdan alındıktan sonra trombositlerdeki COX-1 inaktivasyonunun kalıcı özelliğini ve TXA2'deki inhibisyonun süresini yansıtmaktadır (15,54,62,63,64). COX-1 aktivitesine sahip trombosit oranı %20'ye ulaşınca normal hemostaz yeniden kazanılmakta olduğundan aspirinin etkisinin sürdürülebilmesi için yeni dolaşıma katılmış trombositlerinde bloke edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle aspirin hergün kullanılmalıdır (15,16).

Kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil korunmasında aspirin ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Birincil korumaya yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında aspirin tedavisinin kardiyovasküler olay riski çok yüksek olan hastalara verilmesi önerilmektedir (65-76). Stabil KAH veya AKS gibi klinik durumlarda da (ikincil korumada) aspirin tedavisinin birçok yararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir (15,16,48,62,77,78). Aspirinin AME'de kullanımı ile ilgili yapılan ilk önemli çalışma 1988 yılında yayımlanan ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) çalışmasıdır (48). Bu çalışmada AME düşünülen 17,187 hastaya ilk 24 saat içinde uygulanan aspirin tedavisinin 5. haftanın sonunda kardiyovasküler mortalitede %23, tekrarlayan AME ve ölümcül olmayan inmede %50 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. Uzun dönemli takiplerde (10 yıllık) faydanın devam ettiği gösterilmiştir.

1991 yılında Wallentin (77) tarafından yayımlanan RISC (Research on Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasında ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMİ) ile başvuran 796 hasta değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında aspirin, kısa (30 günlük) ve uzun (1 yıllık) vadede kombine sonlanım noktaları olan AME ya da ölüm oranlarında anlamlı azalma sağlamıştır.

100,000'in üzerinde hastayı içeren 287 çalışmanın analiz edildiği "Antiplatelet Trialists Collaboration" çalışmasında, antitrombositler ilaçların özellikle de aspirinin etkisi değerlendirilmiştir. Aspirinin ölümcül olmayan inmeyi % 31, kardiyovasküler olayları %27 ve çeşitli aterosklerotik hastalıklarda kardiyak ölümleri %18 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın en önemli tarafı, aspirinin yararlı etkilerinin cins, yaş, DM ya da sistemik HT gibi diğer koroner risk faktörlerinin varlığında fark göstermemesidir. Bundan dolayı, aspirinin hem

AKS'lerin izlenmesi, hem de KAH'nın sekonder korunmasında rutin olarak uygulanması konusunda çok sayıda bulgu elde edilmiştir (16).

Quinn ve ark. (78) AKS sonrası verilen aspirin dozunun 6 aylık sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmiştir. Ölüm, AME ve inmenin önlenmesinde yüksek doz aspirinin olumlu etkisinin olmadığı saptanmıştır. AME ve ölüm aynı oranda bulunmasına rağmen, yüksek doz aspirin grubunda inme insidansında artış izlenmiştir.

Aspirinin yüksek dozları kanama riskini artırmaktadır (62). Aktif kanama, anafaksi, aktif peptik ülser, astım atağı, hemofili ve ağır kontrolsüz HT gibi durumlar aspirin tedavisi için kontrendikasyon oluşturmaktadır (79-82).

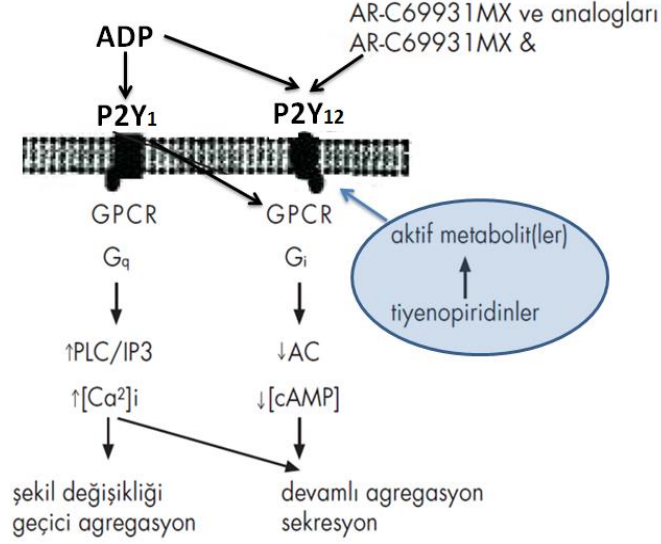
Kılavuzlar, stabil KAH'ı olan hastalarda 75-150 mg/gün aspirin tedavisinin verilmesini, AKS ile başvuran hastalarda 150-300 mg aspirin verilmesini ve sonrasında 75-150 mg/gün şeklinde devam edilmesini sınıf I endikasyonla önermektedir. Benzer şekilde stabil KAH veya AKS tanısı ile PKG girişim yapılan hastalarda aspirin verilmesini sınıf I endikasyonla önermektedir (47,50,51,53).

4.2. Tiyenopiridinler

Trombositlerdeki dens granüllerden salgılanan ADP, trombositlerdeki P2Y12 ve P2Y1 reseptörleri üzerinden etki ederek agregasyonu sağlamaktadır. ADP, P2Y12 reseptörü üzerinden GIIb/IIIa reseptörlerini aktive edip adenilat siklaz aktivitesini ve cAMP düzeyini azaltarak, P2Y1 reseptörü üzerinden fosfolipaz C ve Ca⁺⁺ düzeyini arttırarak agregasyonu sağlamaktadır (Şekil 5) (83). ADP ile meydana gelen bu trombosit agregasyonu, trombosit aktivasyonunun önemli kollarından birisidir.

Çalışmalarda tam ADP yanıtı için P2Y1 ve P2Y12 reseptörlerinin eş zamanlı uyarılması gerektiği gösterilmiştir (84). Tiyenopiridinler, trombositlerdeki P2Y12 ve P2Y1 reseptörlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunu bloke ederler. Tiyenopiridinler, bu etkilerini ADP-reseptör bağlanmasını seçici olarak azaltarak veya geri dönüşümsüz olarak bloke ederek gösterirler. Fakat bağlanma afinitesinde ise bununla uyumlu bir değişikliğe yol açmazlar (83,84). İlacın bırakılması durumunda trombosit fonksiyonları yavaş yavaş düzelmektedir (37).

Tiyenopiridinler, ön ilaçtır ve karaciğerde metabolize olurlar. Bu nedenle karaciğer yetersizliğinde ve ileri yaşlarda etkileri azalmaktadır (84).



Şekil 5. Tiyenopiridinlerin P2Y12 ve P2Y1 reseptörleri üzerinden ADP ile indüklenen trombosit agregasyon inhibisyonu.

4.2.1. Tiklopidin

Birinci jenerasyon tiyenopiridin olan tiklopidin, ADP'nin reseptöre bağlanmasını geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek etki göstermektedir (85). 250 mg'lık tablettten günde iki kez olacak şekilde oral yoldan kullanılır. Düzenli olarak alındığında maksimum etki 4-7 gün arasında oluşur. Bununla birlikte oral yüklemeye ile daha hızlı yanıt alınabilir. Çoğunlukla karaciğerde metabolize olur ve renal yoldan eksekresyon ile atılır. Plazma yarılanma ömrü 4-5 gündür (85).

Stent uygulanan hastalarda tiklopidinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, basit lezyonlara başarılı bir şekilde çıplak stent uygulanan hastalarda kısa dönem heparin ile beraber ikili antitrombotik tedavi (aspirin ile beraber tiklopidin) uygulanmasının varfarine göre subakut stent trombozlarını azalttığı gösterilmiştir (86,87).

Bertrand ve ark.'nın (88) yaptığı çalışmada tiklopidinin plaseboya kıyasla inme, unstabil angina pectoris (UAP) ve periferik arter hastalığında major istenmeyen kardiyak olayları (MACE) azalttığı gösterilmiştir.

Leon ve ark. (86) tarafından yapılan STARS (Stent Anticoagulation Regimen Study) çalışmasında PKG yapılan 1965 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar aspirin, aspirin+varfarin ve aspirin+tiklopidin gruplarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası olan 30 günlük ölüm, acil koroner arter by-pass greftleme (KABG), Q dalgalı AME ya da anjiyografik olarak tromboz kanıtı, aspirin ve tiklopidini beraber alan grupta anlamlı oranda daha düşük (sırasıyla %3.6, %2.7 ve %0.5, $p<0.001$) bulunmuştur.

Tiklopidinin, nötropeni (%2.4), trombotik trombositopeni (%0.01) gibi istenmeyen ciddi yan etkileri mevcuttur (85). Bu ciddi yan etkiler dışında karaciğer toksisitesi (%4), minör kanamalar (>%10), diyare (%22) ve ciltte rash (%15) gibi başka yan etkileri de görülebilmektedir. Nötropeni tedaviye başlandıktan sonraki ilk 3 ay içinde gözlenir. Bu nedenle tedavi başlamadan önce tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi başladıktan sonraki dönemde ise 2 haftalık periyotlarla 3. aya kadar kan sayımı tekrarlanmalıdır (85).

Diğer bir tiyenopiridin olan klopidogrel, tiklopidin ile karşılaştırıldığında daha iyi bir yan etki profiline sahiptir. Bertrand ve ark.'nın yaptığı CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) çalışmasında, PKG sonrası stent takılan 1020 hasta incelenmiştir. Hastalar, aspirine (325 mg/gün) ek olarak verilen klopidogrel ve tiklopidin gruplarına ayrılmıştır. Çalışma sonunda birincil sonlanım noktalarının insidansı (major periferik kanama, trombositopeni, nötropeni ya da kardiyak olmayan yan etki nedeni ile ilacı bırakma) anlamlı olarak klopidogrel alan grupta daha az bulunmuştur (sırasıyla %4.6 ve %9.1, $p:0.005$). Major istenmeyen kardiyak olay oranları ise her iki grupta benzer olarak saptanmıştır (klopidogrel ile %1.5, tiklopidin ile 0.9, $P:NS$) (89).

Bhatt ve ark.'nın (90) yaptığı 13,955 hastayı içeren bir metaanalizde, tiklopidine kıyasla klopidogrel kullananlarda major kardiyak olay insidansı (%4'e karşı %2, $p:0.002$) ve 30 günlük mortalite (%1.1'e karşı %0.5, $p:0.003$) daha az bulunmuştur.

Sonuç olarak tiklopidin ile gözlenen major yan etkilerin daha fazla olması ve kardiyovasküler riski azaltmadaki etkisinin klopidogrelle göre daha düşük olmasından dolayı klinik kullanımda yerini klopidogrelle bırakmıştır (91).

4.2.2. Klopidoğrel

Tiklopidin gibi geri dönüşümsüz olarak ADP reseptörüne bağlanır. Tiklopidinle kıyaslandığında tolerabilitesi daha iyidir, daha güvenlidir ve daha etkindir (85). Klopidoğrel inaktif olan bir ön ilaçtır. Hepatik ve/veya intestinal sitokrom P450-CYP3A4 izoenzimi ile aktive olur. Tek tabletin oral alımından sonra saatler içinde etkisi başlar, ancak tam inhibisyon 4-7. günlerde oluşur. 600 mg klopidoğrel yüklenmesinden sonra maksimum trombosit inhibisyonu 2 saat sonra, 300 mg yükleme sonrası ise 24-48. saatlerde gözlenir. İlaç kesildikten yaklaşık 7 gün sonra trombosit fonksiyonları normale dönmektedir (85). Karaciğerde metabolize olmaktadır.

Semptomatik aterosklerotik hastalıklarda ve PKG uygulanan hastalarda, klopidoğrel'in klinik sonuçları üzerindeki yararlı etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (79,92,93). Bu çalışmalara dayanarak FDA (Food and Drug Administration), CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) çalışmasından sonra günlük tek doz 75 mg klopidoğrel kullanımını, takip eden CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) çalışmasından sonra ise AKS'de 300 mg yükleme dozunun kullanımını onaylamıştır (79,93).

4.2.2a. Klopidoğrel'in İkincil Korumada Kullanımı

KAH'ın ikincil korumasında, aspirini tolere edemeyenlerde ya da aspirin hipersensitivitesi olan hastalarda klopidoğrel tercih edilebilir (94). Bu amaca yönelik yapılan CAPRIE çalışmasında bilinen aterosklerotik damar hastalığı olan hastalarda aspirin ile klopidoğrel karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 19,185 hasta alınmış ve klopidoğrel ile aspirin kollarına ayrılmıştır. Çalışma sonunda klopidoğrel tedavisi sonrası KVÖ, iskemik inme ya da AME oranı %5.32 iken aspirin tedavi kolunda %5.83 olarak saptanmıştır ve klopidoğrel tedavi kolunda %8.7'lik rölatif risk azalması gözlenmiştir (p:0.043) (79). Kanama açısından değerlendirildiğinde intrakraniyal kanama oranları arasında anlamlı farklılık gözlenmemişken (p:0.23), aspirin kolunda gastrointestinal kanama oranı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p<0.05). Uzun dönem sonuçlara bakıldığında klopidoğrel'in iskemik inme, AME

veya ölüm üzerine olan yararlı etkilerinin aspirinden daha iyi olduğu, güvenilirlik olaylarının ise aspirine benzer olduğu saptanmıştır (79).

Bhatt ve ark.'nın (95) yaptığı CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance) çalışmasında ise 12,153 hastada klopidogrel'in uzun süreli birincil ve ikincil korumadaki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışma, yüksek riskli geniş bir hasta grubunda klopidogrel ve aspirin kombinasyonunun, sadece aspirine göre kardiyovasküler hastalıklara karşı daha fazla koruma sağlayacağı hipotezine dayanarak planlanmıştır. Bilinen koroner, serebral veya periferik arter hastalığı bulunan veya çoklu risk faktörü taşıyan hastalar, günde 75 mg klopidogrel ile birlikte 75-162 mg aspirin veya plasebo ile birlikte aspirin gruplarına randomize edilmiş ve 28 ay boyunca takip edilmiştir. KVÖ, AME veya inmeden oluşan birincil sonlanım noktaları her iki grupta benzer oranlarda saptanmıştır (%6.8'e karşı %7.3, p:0.2). Altgrup analizler değerlendirildiğinde, semptomatik aterosklerozu olan grupta klopidogrel ile sonlanım noktaları daha az oranda görülmüştür (p:0.046). Ancak, bu grupta orta şiddetteki (p<0.001) kanama oranlarında artış olmuştur. Klopidogrel ile plasebo karşılaştırıldığında ikincil sonlanım noktaları olan AME, inme, KVÖ ya da UAP, geçici iskemik atak (GİA) ya da revaskülarizasyonda %8 rölatif risk azalması saptanmıştır (%16.7'ye karşı %17.9, p:0.04). CHARISMA araştırmacıları, bilinen vasküler hastalığı bulunmayan kişilerde birincil koruma amacıyla klopidogrel kullanımını önermemektedirler (95).

Helton ve ark.'nın (96) yaptığı bir metaanalizde, 5 çalışma (CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT ve CHARISMA), 79,624 hasta analiz edilmiş ve aspirine eklenen klopidogrel'in etkisi değerlendirilmiştir. Tüm nedenlerden kaynaklı ölüm (%6.3'e karşı %6.7, p:0.026), AME (%2.7'ye karşı %3.3, p<0.0001) ve inme oranı (%1.2'ye karşı %1.4, p:0.02) klopidogrel eklenen tedavi grubunda daha düşük saptanmıştır. Kanama açısından değerlendirildiğinde ise major kanama oranı (%1.6'ya karşı %1.3, p<0.0001) klopidogrel eklenen tedavi grubunda daha yüksek saptanırken, ölümcül kanama oranları (%0.28'e karşı %0.27, p:0.79) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.2.2b. NSTEMİ/UAP'de Klopidoğrel Kullanımı

Antitrombositler tedavi, AKS tanısı olan hastaların medikal tedavisinin köşe taşlarından birini oluşturmaktadır. Semptomatik KAH'ta klopidoğrel'in yararlı etkileri gösterildikten sonra bu konu üzerine yoğunlaşmış ve birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan CURE ve PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events) çalışmaları, NSTEMİ'de klopidoğrel kullanımı konusunda yapılan ilk klinik çalışmalardır (93,97). Klopidoğrel, CURE çalışmasının sonuçlarının ışığında NSTEMİ tedavisinde kullanım endikasyonu almıştır. CURE çalışmasında, AKS (UAP veya NSTEMİ) tanısı olan 12,562 hasta semptomlarının başlamasından itibaren 24 saat içinde aspirin ile kombine 300 mg klopidoğrel ve plasebo kollarına ayrılmıştır. Klopidoğrel grubu günde 75 mg klopidoğrel ve aspirine, plasebo grubu ise aspirine 3-12 ay boyunca devam etmiştir (93). Birincil sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm (KVÖ), ölümlle sonuçlanmayan AME ve inme oranı klopidoğrel grubunda daha az saptanmıştır (%11.4'e karşı %9.3, $p<0.001$). Bunun yanında hastane içi dirençli ya da ciddi iskemi insidansı, hastane içi kalp yetmezliği ve revaskülarizasyon oranları da klopidoğrel grubunda daha düşük bulunmuştur. Major kanamalarda anlamlı artış olmasına karşın (%2.7'ye karşı %3.7, $p:0.001$), hemorajik inme ya da yaşamı tehdit eden kanama oranında artış saptanmamıştır (%1.8'e karşı %2.2, $p:0.13$). Klopidoğrel'in olumlu etkisi, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek, orta veya düşük risk grubuna dahil hastaların yanı sıra aspirin, lipid düşürücü tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) gibi olumlu etkileri kanıtlanmış ilaçları kullanan hastalarda da izlenmiştir (93). CURE çalışmasının sonuçları, UAP ve NSTEMİ ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanmayan hastalarda aspirin ile birlikte klopidoğrel kullanımını kuvvetli olarak desteklemektedir (98).

Yapılan altgrup analizlerde, tedaviye erken (ilk 24 saat içinde) başlanıldığı takdirde yarar sağlandığı ve bu yararın 1 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (yeni olay insidansı %5.2'ye karşı %6.3, RR 0.82). Major kanamalarda küçük bir artış izlenmesine karşın, yaşamı tehdit eden kanamalarda anlamlı artış olmamıştır (99).

Kılavuz önerilerine baktığımızda; NSTEMİ/UAP ile başvuran ve medikal tedavi ile takip edilen hastalarda 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün

klopidogrel idame tedavisinin en az 12 ay süreyle verilmesi önerilmektedir. PKG uygulanan hastalarda ise 600 mg yükleme dozu önerilmektedir (50,98).

4.2.2c. PKG Sonrası Klopidogrel Kullanımı

Stabil KAH veya AKS tanısı olan hastalarda intrakoronar stent uygulanması sonrası endotelial hasar ve takip eden süreçte trombosit aktivasyonu oluşur. Ek olarak küçük trombositler zengin aterosklerotik materyaller embolize olabilirler ve mikrovasküler obstrüksiyon oluştururlar (100). Bu distal embolizasyon sonucu periprocedürel AME oluşur. Bunun sonucunda istenmeyen kardiyak sonuçlarda artış görülebilmektedir (101). PKG uygulanacak hasta popülasyonunda antitrombositler tedavi ile periprocedürel iskemik olaylarda azalma görülmektedir. Bunun yanında stent implantasyonu sonrasındaki dönemde stent trombozu riski en korkulan komplikasyonlardan biridir. Bu nedenle stent endotelizasyonu tamamlanana kadar geçen sürede klopidogrel tedavisinin devamı gerekmektedir. Klopidogrel, AKS ve stabil KAH gibi çeşitli nedenlerle PKG uygulanacak hastalardaki kullanımını, kullanım dozunu ve kullanma süresini araştıran klinik çalışmalar yapılmıştır (92,97, 102,103,104,105,106,107,108).

PKG uygulanacak hastalarda klopidogrel tedavisinin yararı ilk olarak daha önce yukarıda bahsettiğimiz CLASSICS çalışmasında gösterilmiştir (89). Daha sonra Mehta ve ark. (97) tarafından yapılan PCI-CURE çalışmasında, CURE çalışmasına alınan ve PKG uygulanan 2658 hasta (%82'sine stentleme yapılmıştır) incelenmiştir. Hastalar, klopidogrel (n:1313) ve plasebo (n:1345) koluna ayrılmıştır. 300 mg klopidogrel yükleme dozu ya da plasebo PKG'den ortalama 6 gün önce verilmiş ve PKG sonrası 4 hafta devam edilmiştir. PKG öncesi, PKG sonrası ve uzun dönem takiplerde klopidogrel'in yararlı etkileri gösterilmiştir. Plaseboya kıyasla klopidogrel alan grupta PKG öncesi görülen AME veya refrakter iskemi oranı daha düşük saptanmıştır (%15.3'e karşı %12.1, p:0.008). Birincil sonlanım noktası olan 30 günlük KVÖ, AME veya revaskülarizasyon oranı yine klopidogrel grubunda daha düşük saptanmıştır (%4.5'e karşı %6.4, p:0.03). Uzun dönem (ortalama 8 ay) sonuçlarına bakıldığında yine klopidogrel tedavi grubunda KVÖ, AME veya revaskülarizasyon oranı daha düşük saptanmıştır (%18.3'e karşı %21.7, p:0.03). PKG öncesi ve sonrası dönem bütünüyle değerlendirildiğinde KVÖ ve AME oranı

klopidogrel grubunda daha düşük saptanmıştır (%8.8'e karşı %12.6, p:0.002). İki gruptaki hastalarda kanama oranları benzer olarak saptanmıştır (p:0.64) (97). PCI-CURE sonuçları, NSTEMİ ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanan hastalarda PKG öncesi başlanan ve işlem sonrası devam edilen uzun süreli klopidogrel tedavisinin, erken ve geç dönemdeki major kardiyovasküler olayları azalttığını göstermektedir.

PCI-CURE çalışmasından sonra yayınlanan CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) çalışması PKG planlanan hastalara işlem öncesi uygulanan klopidogrel tedavisinin önemi hakkında değerli bilgiler sağlamıştır (92). AKS'li hastalarında bulunduğu PKG planlanan 2116 hastayı (%89 stentleme, tümü çıplak stent) değerlendiren bir çalışmadır (92). Hastalar klopidogrel ve plasebo kollarına ayrılmıştır. Klopidogrel grubuna işlemden 3-24 saat öncesinde 300 mg yükleme dozu verilmiş, işlem sonrasında tüm hastalarda tedavi 75 mg/gün olacak şekilde 28 gün devam edilmiştir. Sonrasında klopidogrel grubuna klopidogrel 75 mg/gün ve kontrol grubuna da plasebo 12 ay boyunca verilmiştir. 28. gün sonunda ölüm, AME ya da acil HDR'den oluşan ortak sonlanımda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (%6.8'e karşı %8.3, p:0.23). Fakat altgrup analizlere bakıldığında klopidogrel yükleme dozu PKG'den en az 6 saat önce uygulandığında plaseboya göre %37'lik görece risk azalması saptanmıştır, fakat bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p:0.051). Uzun dönem (1 yıl) sonuçlara bakıldığında klopidogrel grubunda ölüm, AME ve inmeden oluşan ortak sonlanım noktalarında %26.9 rölatif risk azalması saptanmıştır (p:0.02). 28 günlük ve 1 yıllık major ve minör kanama oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. CREDO sonuçları, standart 2-4 haftalık klopidogrel tedavisine ek olarak verilen 1 yıllık klopidogrel tedavisinin major trombotik olayları azalttığını ve PKG'den en az 6 saat öncesinde yüklenildiği taktirde klopidogrel'in yararlı etkilerinin oluştuğunu göstermektedir.

AKS tanısı olup PKG planlanan hastalarda ya da diagnostik koroner anjiyografi (KAG) sırasında PKG yapılması planlanan hastalarda klopidogrel yükleme dozu problem teşkil edebilmektedir. Bu grup hastalarda ya da acil anjiyoplasti uygulanan hastalarda yükleme dozu ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during

Angioplasty) çalışmasında, stabil KAH ya da NSTEMİ tanısı olan ve PKG planlanan 255 hasta değerlendirilmiştir (102). Hastalar işlemden 4-8 saat öncesinde 300 mg ve 600 mg klopidogrel yükleme dozlarına ayrılmıştır. 30 günlük dönemdeki ölüm, AME ve HDR oranları birincil sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda 30 günlük dönemdeki solanım oranları yüksek doz klopidogrel alan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (%4'e karşı %12, p:0.04). 600 mg yükleme dozu ile periprosedürel AME'de %50 rölatif risk azalması saptanmıştır (OR: 0.48; p:0.04) (102). Güvenlik sonlanım noktaları ise her iki grupta benzer saptanmıştır. Bu çalışmada koroner stent uygulanan hastalarda 600 mg yükleme dozunun ADP ile indüklenen trombosit aktivasyonunu, önemli bir yan etki veya kanama olmadan 300 mg doza göre daha erken ve daha güçlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.

Buna karşın Wolfram ve ark'nın. (103) yaptığı başka bir çalışmada kararlı anginası olan ve PKG uygulanan 455 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar yüksek doz (600 mg) ve konvansiyonel doz (300 mg) klopidogrel yükleme tedavi gruplarına ayrılmıştır. İşlem sonrası kardiyak enzim yüksekliği (p:0.91), major kanama (%0.6'ya karşı %0, p:1.0), 30 günlük major istenmeyen kardiyak olay oranları (%1.2'ye karşı %0, p:0.56) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çok değişkenli analizlerde 600 mg klopidogrel'in periprosedürel AME'yi azalttığı gösterilememiştir (103). Bu çalışmada 600 mg klopidogrel güvenilir olduğu gösterilmesine karşın, periprosedürel AME veya 30 günlük sonlanım noktaları üzerine yararı gösterilememiştir. Böyle bir sonucun elde edilmesi ise klopidogrel'in hemen işlemden önce yüklenmesine bağlanmıştır.

Lotrionte ve ark.'nın (104) yaptığı 1567 hasta ve 10 çalışmanın değerlendirildiği bir metanalizde, yüksek doz klopidogrel yükleme tedavisi ile standart doz klopidogrel yükleme tedavisi karşılaştırılmıştır. Kardiyak ölümden ve ölümcül olmayan AME'den korunmada yüksek doz klopidogrel yükleme tedavisi üstün bulunmuştur (p:0.02). Major ya da minör kanamalarda ise anlamlı bir artış izlenmemiştir (sırasıyla p:0.55, p:0.98).

CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent-Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Symptoms) çalışmasında AKS ile başvuran ve PKG uygulanan 17,263 hasta değerlendirilmiştir (105). Hastalar 600 mg yükleme dozunu takiben bir hafta 150 mg sonrasında da 75

mg/gün klopidogrel (çift doz grubu) karşı 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün klopidogrel (standart doz grubu) ve düşük doz aspirine (75-100 mg/gün) karşı yüksek doz aspirin (300-325 mg/gün) gruplarına ayrılmıştır. 30 günlük KVÖ, AME ve inmeden oluşan kombine sonlanım noktaları standart doz grubuna kıyasla çift doz klopidogrel grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmış iken (%4.5'e karşı %3.9, p:0.039), düşük ve yüksek doz aspirin grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.76). 30 günlük stent trombozu oranları çift doz klopidogrel ve yüksek doz aspirin grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (klopidogrel için p:0.001, aspirin için p:0.016). Bu yararlı etkilerin yanında çift doz klopidogrel grubunda major ve minör kanamada artış izlenmiştir (sırasıyla p:0.009, p:0.004). TIMI major, intrakraniyal hemoraji ya da KABG ile ilgili kanamalarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (105).

Kandzari ve ark.'nın (106) yaptığı ISAR REACT (Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment) çalışmasında, PKG planlanan 2159 hastada işlem öncesi farklı zamanlarda yüklenen 600 mg klopidogrelin etkisi değerlendirilmiştir. Hastalar, PKG öncesi klopidogrel yükleme zamanlarına göre 4 gruba ayrılmıştır (2-3 saat, 3-6 saat, 6-12 saat, >12 saat). 30 günlük ölüm, AME, HDR ya da major kanama oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.27) (106). Bu çalışma düşük-orta risk grubunda olan ve PKG planlanan hastalarda işlemden en az 2 saat öncesine kadar yüksek doz klopidogrel uygulamasının ek yarar getirmediğini gösteren ilk çalışmadır.

ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) çalışmasında, 600 mg klopidogrelden daha yüksek dozda yüklemenin trombosit fonksiyonlarını baskılamada ek fayda getirmediği gösterilmiştir (p:NS) (107). KAH tanısı olan 60 hasta 3 farklı klopidogrel yükleme dozundan birine randomize edilmiştir (300 mg, 600 mg ve 900 mg). Farmakokinetik çalışmalarda klopidogrel yükleme dozunu 600 mg'dan 900 mg'a çıkarmak aktif metabolit konsantrasyonunda ($p \geq 0.38$) ya da ADP'in indüklediği (5 ve 20 $\mu\text{mol/L}$) trombosit agregasyonunda ek bir artış sağlamamıştır (p:0.59, p:0.39) (107). Doz artmasına rağmen böyle bir sonuç elde edilmesi klopidogrel emilimindeki kısıtlılığa bağlanmıştır.

Montalescot ve ark.'nın (108) yaptığı ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation, and Ongoing Necrosis) çalışmasında ise PKG uygulanan 103 AKS'li hastada 600 mg ve 900 mg'lık klopidogrel yükleme dozlarının 300 mg yükleme dozuna göre daha hızlı trombosit inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Kanama oranları ise her üç grupta benzer bulunmuştur ($p:NS$). Her ne kadar 900 mg'lık dozla 600 mg'a göre daha yüksek oranda trombosit inhibisyonu sağlanmış görünse de bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca etkilerinin başlaması açısından her iki yüksek doz arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (108).

BASKET-LATE (Basel Stent Kosten Effektivitats Trial-LATE Thrombotic Events) çalışması ise ikili antitrombositler tedavi süresinin önemini vurgulayan bir çalışmadır (109). Stabil KAH ve AKS tanısı olan ve PKG uygulanan 746 hasta değerlendirilmiştir. İSS ve çıplak metal stent (ÇMS) takılan hastalar altı ay boyunca klopidogrel kullanmış ve bu sürenin sonunda klopidogrel tedavisi kesilmiştir. Altı ay boyunca kardiyovasküler olay yaşamamış olan hastalar, klopidogrel kesildikten sonra geç trombotik olaylar açısından bir yıl boyunca takip edilmiştir. Klopidogrel kesildikten sonraki bir yıl içinde kardiyak ölüm veya AME'den oluşan birincil sonlanım noktaları İSS grubunda daha yüksek saptanmıştır (%4.9'a karşı %1.3, $p:0.01$). ÇMS'ye kıyasla İSS grubunda geç stent trombozu (anjiyografik olarak gösterilen tromboz ve trombotik klinik olaylar) oranı daha yüksek saptanmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. (İSS için %2.6, ÇMS için %1.3, $p:0.23$). Bu çalışmanın sonuçları, stabil KAH veya AKS nedeniyle İSS takılan hastalarda geç trombozunu önlemek amacıyla klopidogrel tedavisine daha uzun süre devam edilmesi gerektiğini düşündürmektedir (109).

Kılavuz önerilerine baktığımızda; elektif PKG uygulanacak hastalara işlemden en az 6 saat önce 300 mg veya en az 2 saat önce 600 mg klopidogrel yükleme tedavisi önerilmektedir. İdame tedavi olarak ise 75 mg/gün klopidogrel önerilmektedir (ÇMS için en az 1 ay, İSS için en az 6 ay). UAP/NSTEMİ veya STEMİ ile başvuran ve erken PKG uygulanan hastalarda 600 mg yükleme tedavisi önerilmektedir. İdame tedavi olarak ise 75mg/gün klopidogrel en az 12 ay süreyle önerilmektedir (53).

4.2.2d. STEMI’de Klopidoğrel Kullanımı

NSTEMİ ve anjiyoplasti uygulanan hastalarda aspirin ve klopidoğrel’in faydalı antitrombositik etkisi gösterildikten sonra, STEMI hastalarında standart tedaviye (aspirin ve fibrinolitik tedavi) ek olarak klopidoğrel kullanılması’nın klinik sonuçlar üzerine etkisi sonraki çalışmalarda değerlendirilmiştir (110-112).

CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) çalışmasında STEMI ile başvuran ve fibrinolitik tedavi uygulanan 3491 hastada standart tedaviye eklenen klopidoğrel’in birleşik sonlanım noktaları olan infarktla ilişkili arterin tıkanıklığı, bütün nedenlere bağlı ölüm ve tekrarlayan AME’ye olan etkisi araştırılmıştır (110). Hastalar 300 mg yükleme dozu ardından günde 75 mg klopidoğrel veya plaseboya randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası plasebo grubunda %21.7, klopidoğrel grubunda %15 bulunmuş ($p < 0.001$) ve %6.7’lik mutlak risk azalması sağlanmıştır. Klopidoğrel’in infarkt ilişkili arterde oklüzyon oranında azalmada belirgin bir etkiye sahip olduğu (klopidoğrel ile %11.7, plasebo %18.4, $p < 0.001$) ve bunun da rekürren AME’de azalma ile ilişkili olduğu (plasebo ile %3.6, klopidoğrel ile %2.5, $p:0.08$), fakat ölüm ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (plasebo ile %2.2, klopidoğrel ile %2.6, $p:0.49$). 30 gün sonunda klopidoğrel kombine sonlanım noktaları olan KVÖ, tekrarlayan AME ya da acil revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemide %20’lik anlamlı risk azalması sağlamıştır (%11.6’ya karşı %14.1, $p:0.03$). Major kanama (klopidoğrel ile %1.3, plasebo ile %1.1, $p:0.64$) ve intrakraniyal kanama oranları her iki tedavi grubunda benzer olarak bulunmuştur (klopidoğrel ile %0.5, plasebo ile %0.7, $p:0.38$) (110).

CLARITY-TIMI 28 çalışmasına katılan ve PKG uygulanan 1863 hastaya ait bir altgrup analizi olan PCI-CLARITY (PCI-Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) çalışmasında, stent uygulanan hastalara tanısız KAG’dan sonra en az 300 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmiş ve günde 75 mg dozda idame olarak devam edilmiştir (111). PKG’den önce klopidoğrel ile tedavi edilen hastalarda PKG’yi takiben görülen KVÖ, AME ve inme insidansında anlamlı azalma sağlanmıştır (%3.6’ya karşı %6.2, $p:0.008$). Klopidoğrel ile öncü tedavi aynı zamanda PKG öncesi görülen inme ve AME insidansını da azaltmıştır (%4.0’e karşı %6.2, $p:0.03$). Bütün bunlara ilaveten, klopidoğrel ile öncü tedavi 30 gün boyunca KVÖ, AME ve

inmede anlamlı oranda azalma sağlamıştır (%7.5'e karşı %12, p:0.001) (53). TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) major ve minör kanama oranlarında anlamlı bir artış izlenmemiştir (klopidogrel ile %2, plasebo ile %1.9, p:0.9). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, STEMI hastalarında erken dönemde klopidogrel kullanılmasını ve PKG uygulanacak hastalarda rutin klopidogrel ile öncü tedavi stratejisini ayrıca desteklemiştir (113).

STEMI hastalarında klopidogrel'in etkinliğini değerlendiren diğer bir çalışma COMMIT (The Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) çalışmasıdır. Aspirin tedavisi alan 45,852 hasta 75 mg klopidogrel (yükleme yapılmaksızın) veya plasebo grubuna randomize edilmiştir (112). Birincil birleşik sonlanım noktası olan ölüm, tekrarlayan AME ve inmede klopidogrel ile %9 rölatif risk azalması (%9.2'ye karşı %10.1, p:0.002), ölümden ise %7 rölatif risk azalması (%7.5'e karşı %8.1, p:0.03) sağlanmıştır. Ölüm, reinfarkt ve inme üzerine olan bu etkiler diğer kullanılan tedavilerden bağımsız olarak görülmüştür. Klopidogrel ayrıca ölümcül olmayan AME riskinde de anlamlı azalma sağlamıştır (%1.2'ye karşı %1.4, p:0.01), fakat ölümcül olmayan inme oluşumunda risk azalması gözlenmemiştir (%0.6'ya karşı %0.6, p:0.33). Plasebo ile karşılaştırıldığında klopidogrel ile iskemik ya da hemorajik inme ortak sonlanımında fark izlenmemiştir (klopidogrel ile %0.9, plasebo ile %1.1, p:0.11) (112). Yine plasebo ile karşılaştırıldığında klopidogrel; major serebral olmayan kanama (ölümcül ve transfüzyon yapılmış) ve serebral kanamada (klopidogrel ile %0.58, plasebo ile %0.55, p:0.59), ölümcül serebral kanama (klopidogrel ile %0.17, plasebo ile %0.18; p:NS) ya da ölümcül olmayan serebral kanamada artışa neden olmamıştır (her iki grupta %0.07).

Sonuç olarak CLARITY çalışması, STEMI hastalarında klopidogrel eklenmesinin koroner perfüzyonu düzelttiğini, COMMIT çalışması da klopidogrel'in ölüm ve rekürren iskemik olaylarda azalma ile birlikte klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. CLARITY çalışması klopidogrel'in yükleme dozunun verilmesini ve COMMIT çalışması da 75 yaş üzerinde hasta içermesine rağmen major kanama ve intrakraniyal kanamada artışa neden olmadığını göstermiştir.

Kılavuz önerilerine baktığımızda; STEMI ile başvuran ve medikal tedavi ile takip edilen hastalarda klopidogrel'in 300 mg yükleme dozunu (75 yaş üzerinde yükleme dozu yapmadan) takiben 75 mg/gün klopidogrel tedavisinin en az 12 ay

süreyle verilmesi önerilmektedir. PKG uygulanan hastalarda ise 600 mg yükleme dozu önerilmektedir (51).

4.2.2e. Klopidoğrel Kullanan Hastalarda PKG Sonrası Klopidoğrel Kullanımı

PKG öncesi kronik klopidoğrel kullanan hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bunun nedenleri arasında daha önceki İSS implantasyonu, AME'yi takip eden yıl içindeki tedavi, aşamalı PKG prosedürleri veya diğer antitrombotik olaylar sayılabilir (114). Klopidoğrel tedavisi altında PKG yapılan hastaların klopidoğrel yükleme tedavi şekli konusunda sınırlı sayıda çalışma ve veri bulunmaktadır.

Agregometre çalışmalarında kronik klopidoğrel tedavisi alan hastalara verilen 600 mg klopidoğrel dozunun rezidüel trombosit aktivitesine anlamlı olarak ek inhibisyon sağladığı gösterilmiştir (115). Ancak bunun klinik olaylar üzerine etkisi gösterilememiştir. Ayrıca klopidoğrel tedavisi alan hastalarda tekrar yüklemenin kanama riskinde artış ile ilişkili olabileceği konusunda endişeler mevcuttur (116).

Collet ve ark.'nın (117) yayınladığı RELOAD (the REload with cLOpidoğrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy) çalışmasında 75 mg klopidoğrel kullanan hastalarda farklı stratejilerde yüklenen 900 mg klopidoğrel dozunun etkisi değerlendirilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve 2 aşamalı yükleme yapılmış. Birinci aşamada 300 mg, 600 mg ve 900 mg klopidoğrel, 4 saat sonraki ikinci aşamada ise 600 mg, 300 mg ve 0 mg klopidoğrel dozu yüklenmiş. İlk yükleme dozu sonrasında dördüncü saatte bakılan rezidüel trombosit aktivasyon inhibisyon oranı anlamlı olarak 900 mg yüklenen grupta daha fazla saptanmıştır (p:0.0024), 300 mg ve 600 mg yüklenen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yirmi dördüncü saatte bakılan rezidüel trombosit aktivasyon inhibisyon oranları arasında her 3 grup arasında farklılık saptanmamıştır. Her 3 grup arasında klinik güvenilirlik ve etkinlik açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yakın zamanda yapılan ARMYDA-4 çalışmasında kronik klopidoğrel kullanan ve PKG planlanan hastalarda tekrar yüklenen klopidoğrel'in etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir (114). Çalışmaya 503 hasta dahil edilmiş ve PKG'den 4-8 saat önce verilen 600 mg klopidoğrel veya plasebo grubuna randomize

edilmişler. Birincil sonlanım noktası olan 30 günlük MACE oranları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (%6.7'ye karşı %8.8, p:0.5). Stabil anginalı hastalarda 1 aylık MACE oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamışken (%7'ye karşı %3.9, p:0.36), AKS'li hastalarda tekrar yükleme dozu klinik açıdan anlamlı yarar sağlamıştır (%6.4'e karşı %16.3, p:0.033). Her iki gruptaki kanama oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (her iki grup için %6) (114).

ARMYDA-4 çalışması PKG öncesi kronik klopidogrel kullanan hastalardaki klopidogrel tedavisi hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Ancak bu bilgilerin başka çalışmalarda da desteklenmesi gerekmektedir.

Mahmoudi ve ark., (118) AKS ile başvurup PKG yapılan ve kronik klopidogrel kullanan hastalarda, klopidogrelin yeniden yüklenmesinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmiştir. 442 hasta yükleme yapılmayan grupta, 926 hasta ise yükleme yapılan grupta (600 mg klopidogrel) olmak üzere toplam 1368 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 30 günlük sonlanım noktaları olan ölüm (%1.1'e karşı %0.9, p:0.77), ölüm veya AME (%0.9'a karşı %0.9, p:1.0), HDR (%1.1'e karşı %1.1, p:1.0), hedef lezyon revaskülarizasyonu (%0.2'ye karşı %0.8, p:0.45), MACE (%2'ye karşı %1.8, p:0.8) her iki grupta benzer olarak saptanmıştır. Major kanama (p:0.66) ve gastrointestinal kanama (p:0.28) oranları benzer olarak saptanırken, her iki grupta da stent trombozu izlenmemiştir.

Yukarıda da anlatıldığı gibi klopidogrel kullanan hastalarda tekrar klopidogrel yükleme tedavisinin rezideül trombosit aktivitesine ek inhibisyon sağladığı gösterilmesine karşın klinik etkinlik üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Günlük pratik uygulamaya baktığımızda, PKG sonrası uygulanan klopidogrel yükleme tedavi dozları operatörlere göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle bu konudaki çalışmalara devam edilmektedir.

4.2.3. Prasugrel

Prasugrel üçüncü jenerasyon bir tiyenopiridindir. Tiklopidin ve klopidogrel gibi ön ilaç olup karaciğerde metabolize olduktan sonra aktif hale dönüşmektedir. CYP inhibitörlerinden, CYP2C19 geninin işlevsiz değişken formlarından ve p-glikoprotein fonksiyonunda azalmadan anlamlı derecede etkilenmemektedir. P2Y12 reseptörüne geri dönüşümsüz olarak bağlanır, 30 veya 75 mgr'lık oral dozu bir saat

içinde ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunun %50'sinden fazlasını inhibe eder ve etkisi 48 saat sürer. Klopidoğreden daha hızlı etki eder. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda oral yoldan uygulanan prasugrel, klopidoğrele göre daha hızlı, daha yüksek ve daha tutarlı bir şekilde trombosit inhibisyonuna neden olmuştur (119).

TRITON-TIMI 38 (TRITON-TIMI 38: Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) prasugrel ve klopidoğrele karşılaştıran ilk geniş çalışmadır (120). AKS (10,074 NSTEMİ, 3594 STEMİ) tanısı olan ve PKG planlanan 13,608 hasta incelenmiştir. Hastalar prasugrel 60 mg yükleme ve idame 10 mg/gün ile klopidoğrel 300 mg yükleme ve idame 75 mg/gün kollarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktaları kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan AME ve inme olarak belirlenmiştir. Prasugrel tedavisi alan hastalardaki 30 günlük birincil sonlanım noktalarının oranı daha düşük saptanmıştır (%12.1'e karşı %9.9, $p<0.001$). Prasugrel ayrıca AME insidansında (%9.7'ye karşı %7.4, $p<0.001$), acil HDR'de (%3.7'ye karşı %2.5, $p<0.001$) ve stent trombozunda (%2.4'e karşı %1.1, $p<0.001$) anlamlı azalma sağlamıştır (120). Güvenlik sonlanımları açısından değerlendirildiğinde prasugrel tedavisi major kanamalarda (%1.8'e karşı %2.4, $p:0.03$), hayatı tehdit edici kanamalarda (%0.9'a karşı %1.4, $p:0.01$) ve ölümcül kanamalarda (%0.1'e karşı %0.4, $p:0.002$) anlamlı bir artışa neden olmuştur.

TRITON-TIMI 38 çalışmasındaki STEMİ tanılı hastaların analizlerinde prasugrel'in KVÖ, ölümcül olmayan AME ve inmeden oluşan birincil birleşik sonlanım noktalarında 30. gün (%6.5'e karşı %9.5, $p:0.0017$) ve 15. ay (%10.0'a karşı %12.4, $p:0.0221$) takip sonuçlarında anlamlı oranda azalma sağladığı gösterilmiştir. Prasugrel tedavisi ile ikincil sonlanım noktası olan KVÖ, AME ya da HDR'de 30. günde ($p:0.02$) ve 15. ayda ($p:0.02$) anlamlı azalma sağlanmıştır. Kesin veya olası stent trombozunda anlamlı azalma sağlanmıştır (%2.4'e karşı %1.1, $p<0.001$). Çalışma süresi boyunca her iki grup arasında major kanama açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (121). Ancak KABG sonrası prasugrel kolunda TIMI major kanamalarda klopidoğrele göre anlamlı oranda artış izlenmiştir (OR:0,87; $p:0,003$).

SVO geçirmiş hastalarda prasugrel'in zararlı olduğuna ilişkin bulgular mevcuttur (122). Ayrıca 75 yaş üstü ve düşük kilolu (<60 kg) hastalarda klinik yarar

net olarak gösterilememiştir. DM hastalarında kanama riskinde artış olmaksızın büyük bir yarar sağlanmıştır. Böbrek bozukluğu olan hastalar arasında ilacın etkinliği açısından fark saptanmamıştır (kreatinin klirensi >60 ml/dk olanlar ile <60 ml/dk olanlar arasında). Klopidoğrelle kıyaslandığında trombositopeni oranları eşit (%3), nötropeni oranı ise daha düşük olarak saptanmıştır (%0.2'ye karşı %0.1, p:0.02).

Kılavuzlarda, prasugrel'in stabil KAH'ı olan hastalarda veya elektif PKG uygulanacak hastalarda rutin kullanıma yönelik öneri henüz yoktur. AKS (UAP, NSTEMİ ya da STEMİ) ile başvuran ve PKG planlanan hastalara aspirine ilave olarak prasugrel (60 mg yükleme, 10 mg/gün idame) tedavisinin en az 12 ay süreyle verilmesi sınıf I endikasyonla önerilmektedir (53).

4.3 Nontiyenopiridinler

4.3.1. Tikagrelor (AZD6140)

Tikagrelor P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü bağlanan ilk oral nontiyenopiridindir. Diğer antitrombosit ilaçlarla kıyaslandığında yükleme dozu yapılmadan iki saat içerisinde etkisinin başlaması, daha fazla trombositin inhibe etmesi, ilacın kesilmesinden sonra kısa sürede etkisinin kaybolması gibi üstünlükleri vardır. Yarılanma ömrü 12 saattir.

PLATO (A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) çalışmasında AKS ile başvuran 18,000 üzerindeki hastada kardiyovasküler olayları önlemede tikagrelor (180 mg yükleme, 90 mg 2x1 idame) ve klopidoğrel (300 mg yükleme, 75 mg/gün idame) tedavileri karşılaştırılmıştır (123). Tikagrelor, birincil sonlanım noktaları olan KVÖ, AME ve inme riskinde anlamlı azalma sağlamıştır (%9.8'e karşı %11.7, p<0.001). Bunun yanında damar hastalıklarıyla ilişkili ölüm oranında (%5.1'den %4'e, p:0.001) ve AME oranında (%6.9'dan %5.8'e, p:0.005) anlamlı düşüş izlenmiştir. İnme oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (%1.3'e karşın %1.5, p:0.22). Kesinleşmiş stent trombozu oranı %1.9'dan %1.3'e (p<0.01) ve total mortalite %5.9'dan %4.5'a düşmüştür (p<0.001). Kanama oranları açısından değerlendirildiğinde major kanama oranları her iki grupta benzer olarak saptanmıştır (sırasıyla %11.2 ve %11.6, p:0.43). KABG cerrahisine bağlı olmayan major kanama oranında artış (klopidoğrel grubunda %3.8, tikagrelor grubunda %4.5, p:0.03) izlenmesine karşın KABG cerrahisiyle ilişkili major kanama oranları benzer olarak

saptanmıştır (sırasıyla %7.4 ve %7.9, p:0.32). Tikagrelor grubunda total ölümcül intrakraniyal kanama oranı daha yüksek olmasına rağmen, ölümcül kanama oranı her iki grupta benzer saptanmıştır (her iki grupta % 0.3).

PLATO çalışmasının alt grup analizinde sadece PKG yapılan hastalar ayrıca incelendiğinde ölüm, AME ve inmeden oluşan birincil sonlanım oranı tikagrelor grubunda daha düşük saptanmıştır (p:0.0025). Ayrıca AME (p:0.0023), ölüm (p:0.01) ve stent trombozu oranları (p:0.014) anlamlı olarak tikagrelor grubunda daha düşük saptanmıştır. Major kanama oranları açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:NS).

Nefes darlığı, ventriküler asistoli ve kreatinin-ürük asit düzeylerinde bir miktar artış gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yan etki nedeni ile ilaç bırakma oranları tikagrelor grubunda anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir (%7.4'e karşı %6.0, p<0.01) (122).

Kılavuzlarda, AKS tanısı olan ve PKG planlanan hastalarda tikagrelor tedavisi (180 mg yükleme, 90 mg 2*1 idame olarak) sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Stabil KAH tanısı olan ve elektif PKG planlanan hastalarda ise şuan için önerilmemektedir (53).

4.3.2. Kangrelor (ARC 69931MX)

Diğer bir nontiyenopiridin olan kangrelor intravenöz olarak kullanılmaktadır. Hızlı etkinliğe sahiptir ve yarılanma ömrü kısadır (3 ila 5 dakika). İlaç bırakıldıktan sonra etkisi 1 saatte geri döner (124).

İki büyük çalışmada, AKS ile başvuran ve PKG uygulanan hastalarda kangrelorun etkinliği değerlendirilmiştir. CHAMPION PLATFORM (Clopidorel vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PLATROFM) çalışmasında, PKG gerektiren NSTEMİ ya da kararlı AP tanılı 5362 hasta değerlendirilmiştir (125). Hastalar işlemden 30 dk önce kangrelor infüzyonu ya da plasebo koluna randomize edilmiş, her iki gruba da işlemden sonra 600 mg klopidoğrel uygulanmıştır. 48 saat sonunda birincil sonlanım noktaları olan ölüm, AME ve iskemi nedenli revaskülarizasyonda anlamlı fark saptanmamışken (%7.0'ye karşı %7.1, p:0.17) ikincil sonlanım noktası olan stent trombozunda ise anlamlı olarak azalma izlenmiştir (%0.6'ya karşı %0.2, p:0.02).

CHAMPION PCI (Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PCI) çalışmasında AKS ya da kararlı angina nedeni ile PKG planlanan 8877 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar işlemden 30 dk önce intravenöz kangrelor ya da 600 mg klopidogrel grubuna ayrılmıştır (126). 48 saat sonunda birincil sonlanım noktaları olan herhangi bir nedenle ölüm, Q dalgalı AME, iskemi nedeni revaskülarizasyon oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (kangrelor ile %7.5, klopidogrel ile %7.1, p:0.59). 30 günlük sonuçlar açısından değerlendirildiğinde kangrelorun klopidogrelle karşı üstünlüğü saptanmamıştır. Hayatı tehdit edici ciddi kanama oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (%0.3'e karşı %0.2, p:0.82), ancak ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) minör (p:0.003) ve major (p:0.06) kanama oranlarında artış izlenmiştir.

CHAMPION çalışmaları sonucu, kangrelorun primer sonlanım noktaları ve güvenlik noktalarında negatif etkisine rağmen etkisinin hızlı başlaması ve sonlanması nedeni ile perioperatif dönemde köprü tedavisi için uygulanacak bir ilaç olarak düşünülebileceği gündeme gelmiştir. Bu konuyla ilgili çalışmalar yürütülmektedir (127).

B. AMAÇ

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de KAH en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. KAH’ın tanı ve tedavisindeki devam eden gelişmelere rağmen mortalitesi hala yüksek seyretmektedir (1,5,6,7). Daha önce de belirtildiği gibi KAH’ta esas olay aterosklerotik zeminde meydana gelen koroner plaklar ve takibinde gelişen aterotrombozdur (32). Bu nedenle KAH’ta ve PKG’de ana tedavi prensibi aterotrombotik olayları önlemektir. Bu konuya yönelik yapılan çalışmalar ışığında stabil KAH’ta, AKS’de ve PKG uygulanan hastalarda klopidogrel ve aspirin standart tedavi halini almıştır (47-53). PKG planlanan ve klopidogrel kullanmayan hastalara işlemden en az 2 saat önce 600 mg veya işlemden en az 6 saat önce 300 mg klopidogrel yükleme dozunun verilmesi önerilmektedir (53). Sonrasında ise hastanın klinik durumuna (stabil KAH veya AKS) ve takılan stentin tipine (düz metal stent, ilaç kaplı stent) göre 1 ay ila 1 yıl arasında değişen sürelerde klopidogrel 75 mg/gün idame tedavisi önerilmektedir (53). Aspirin allerjisi olan hastalarda ise ömür boyu klopidogrel tedavisi önerilmektedir.

KAH’ı olan hastaların sayısındaki artışa paralel olarak antitrombositer ilaçların kullanım oranlarında da artış izlenmektedir. İSS implantasyonu, AME’yi takip eden yıl içindeki tedavi, aşamalı PKG prosedürleri veya diğer antitrombotik olaylardan dolayı PKG öncesi kronik klopidogrel kullanan hastaların sayısı giderek artmaktadır (114). Yukarıda belirtildiği gibi kronik klopidogrel kullanmayan hastaların klopidogrel yükleme tedavisi ile ilgili çok sayıda veri var iken, kronik klopidogrel kullanan hastaların PKG sonrasındaki klopidogrel yükleme tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma ve veri bulunmaktadır.

Bu çalışmada; daha önce klopidogrel tedavisi alan hastalarda, klopidogrel direnci olup olmadığına bakmaksızın PKG sonrası verilen farklı dozlarda klopidogrel yükleme tedavisinin 30 günlük klinik etkinlik ve güvenilirliğini (ölüm, AME, HDR, stent trombozu, GA, kanama/vasküler komplikasyon oranları) değerlendirdik. Yine bu farklı doz uygulamasının takılan stent sayısı, ortalama stent çapı ve bifurkasyon yan dal ile ilişkisini ve sonuçlar üzerine olan etkisini değerlendirdik.

C. MATERYAL ve METOD

Tek merkezli, retrospektif bir çalışma yapıldı. 01 Aralık 2009 – 30 Haziran 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda KAG yapılan hastaların dosyaları tarandı. 24 saatten uzun süredir klopidogrel tedavisi alan (75 mg/gün) ve çalışma dahil edilme kriterlerine uygun hastalar çalışmaya alındı. KAG yapılan 1941 hastanın dosyası tarandı. Bu hastalardan 548 tanesine PKG yapıldığı saptandı. PKG yapılan hastalardan 205 tanesi çalışmaya uygun bulundu. 205 hastadan 183 hastanın PKG sonrasındaki 30 günlük dönemdeki bilgilerine ulaşıldı ve bu 183 hasta üzerinden analizler yapıldı. Hastalar, PKG sonrası verilen klopidogrel dozlarına göre gruplara ayrıldı. Takılan stent sayısı, işlem yapılan damar sayısı, ortalama stent çapı, bifurkasyon yan dal varlığı gibi durumlara göre alt grup analizleri yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların dosyalarına, Ege Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanının bilgisi dahilinde kardiyoloji anabilim dalı arşivinden ulaşıldı. Dosyalardan hastaların bilgilerine (yaş, cinsiyet, yatış tanısı, özgeçmiş, soy geçmiş, aldığı tedavi, tansiyon ve kalp hızı değerleri, laboratuvar değerleri, KAG raporu vs.) ulaşıldı ve bu bilgiler olgu rapor formuna kaydedildi. Sonlanım noktaları, PKG sonrası 30 günlük dönemdeki ölüm, AME, HDR, kanama/vasküler komplikasyon, stent trombozu ve GA oranları olarak belirlendi. Ayrıca yatış anındaki klinik tanı, DM varlığı veya yokluğu, bir stent veya birden fazla stent takılması, bir damara veya birden fazla damara işlem yapılması, sol ön inen (LAD) veya LAD dışı damara işlem yapılması, ≤ 15 mm veya >15 mm uzunluğunda stent takılması, ≤ 2.5 mm veya >2.5 mm çapında stent takılması gibi klinik alt gruplarda PKG sonrası 30 günlük dönemdeki ölüm, AME, HDR oranları değerlendirildi. Hastaların PKG sonrasındaki 30 günlük dönemdeki bilgilerine poliklinik kayıtlarından, eski dosyalarından, hastanın kendisinden ve/veya yakınından ulaşıldı.

Çalışmanın etik kurallara uygunluğu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 20.03.2012 tarihinde onaylandı.

Dahil edilme kriterleri:

- 1- PKG öncesi klopidogrel kullanan hastalar
 - 2- PKG sırasında stent uygulanan hastalar
 - 3- 18-85 yaş arası hastalar
- Çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- 1- PKG öncesinde klopidogrel kullanmayan hastalar
 - 2- PKG sırasında stent uygulanmayan hastalar
 - 3- <18 , >85 yaş grubundaki hastalar
 - 4- Bilinen klopidogrel direnci olan hastalar
- Çalışmaya dahil edilmedi.

D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile (ort \pm SS) belirtildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturuldu ve ki-kare testi analizi yapıldı. İki grup arası farklılığın analizinde t-test, üç grup arasındaki normal dağılıma uyan verilerin istatistiksel karşılaştırması için ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için sırasıyla Mann-Whitney U test ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

E. BULGULAR

Hasta özellikleri

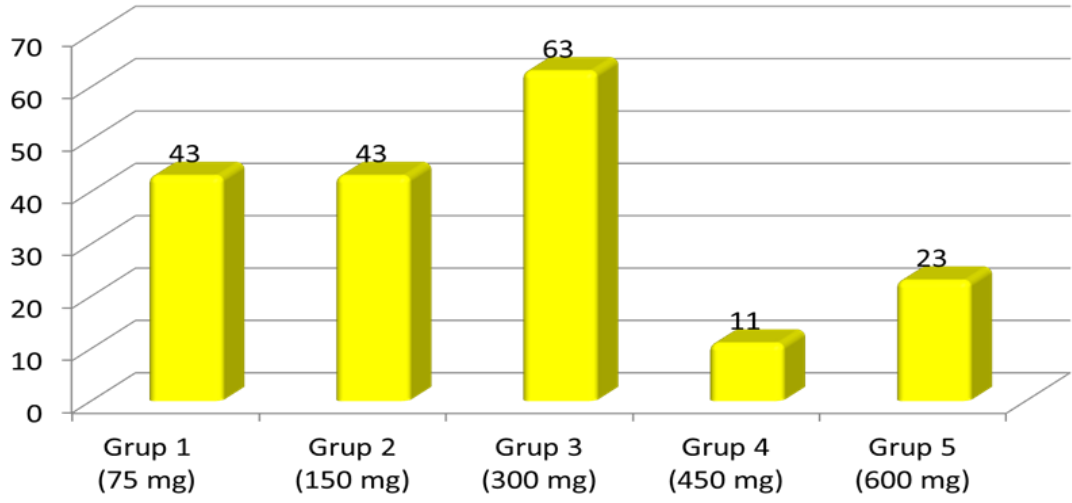
Çalışmamızda 24 saatten uzun süredir klopidogrel kullanan ve PKG sırasında stent takılan 183 hasta değerlendirildi. Hastaların klinik ve demografik verileri karşılaştırıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların bazal karakteristik özellikleri.

	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri	
Yaş	58.41±10.60	57.81±9.83	55.92±11.30	61.18±7.53	56.65±12.06	57.36±10.70	0.53	
Erkek Cinsiyet	30 (%69.8)	33 (%76.7)	56 (%88.9)	10 (%90.9)	22 (%95.7)	151 (%82.5)	0.028	
Diabetes Mellitus	14 (%32.6)	13 (%30.2)	9 (%14.3)	3 (%27.3)	8 (%34.8)	47 (%25.7)	0.14	
Hipertansiyon	28 (%65.1)	27 (%62.8)	31 (%49.2)	9 (%81.8)	14 (%60.9)	109 (%59.6)	0.2	
Hiperlipidemi	18 (%41.9)	22 (%51.2)	19 (%30.2)	6 (%54.5)	11 (%47.8)	76 (%41.5)	0.18	
Aktif Sigara İçiciliği	21 (%48.8)	13 (%30.2)	35 (%55.6)	2 (%18.2)	7 (%30.4)	78 (%42.6)	0.019	
Yatış Tanısı	Stabil KAH	14 (%32.6)	20 (%46.5)	21 (%33.3)	10 (%90.9)	12 (%52.2)	77 (%42.1)	0.04
	AKS	29 (%67.4)	23 (%53.5)	42 (%66.7)	1 (%9.1)	11 (%47.8)	106 (%57.9)	
Obesite	5 (%11.6)	10 (%23.3)	11 (%17.5)	0 (%0)	6 (%26.1)	32 (%17.5)	0.23	
Önceki KAH	18 (%41.9)	23 (%53.5)	31 (%49.2)	10 (%90.9)	14 (%60.9)	96 (%52.5)	0.052	
Önceki PKG	9 (%20.9)	3 (%7)	12 (%19.0)	1 (%9.1)	7 (30.4)	32 (%17.5)	0.13	
Önceki KABG	2 (%4.7)	1 (%2.3)	0 (%0)	1 (%9.1)	4 (%17.4)	8 (%4.4)	0.01	

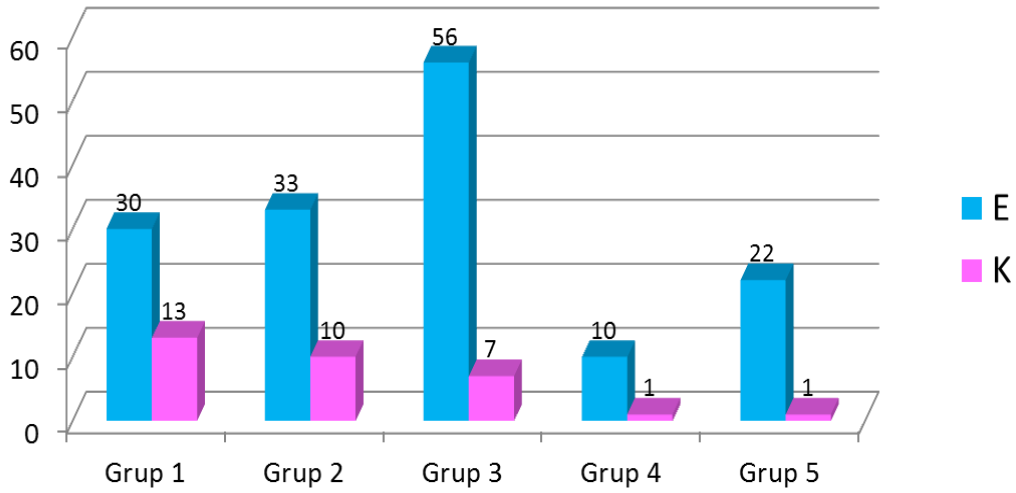
KAH: Koroner arter hastalığı, AKS: Akut koroner sendrom, KABG: Koroner arter by-pass grefti, PKG: Perkütan koroner girişim

Hastalar, PKG sonrası verilen klopidogrel dozlarına göre 5 gruba (75 mg: grup 1, 150 mg: grup 2, 300 mg: grup 3, 450 mg: grup 4, 600 mg: grup 5) ayrıldı. Grup 1’de 43 (%23.5), grup 2’de 43(%23.5), grup 3’te 63(%34.4), grup 4’te 11 (%6), grup 5’te 23 (% 12.6) hasta bulunmaktaydı (Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların PKG sonrası verilen klopidogrel yükleme dozlarına göre dağılımları.

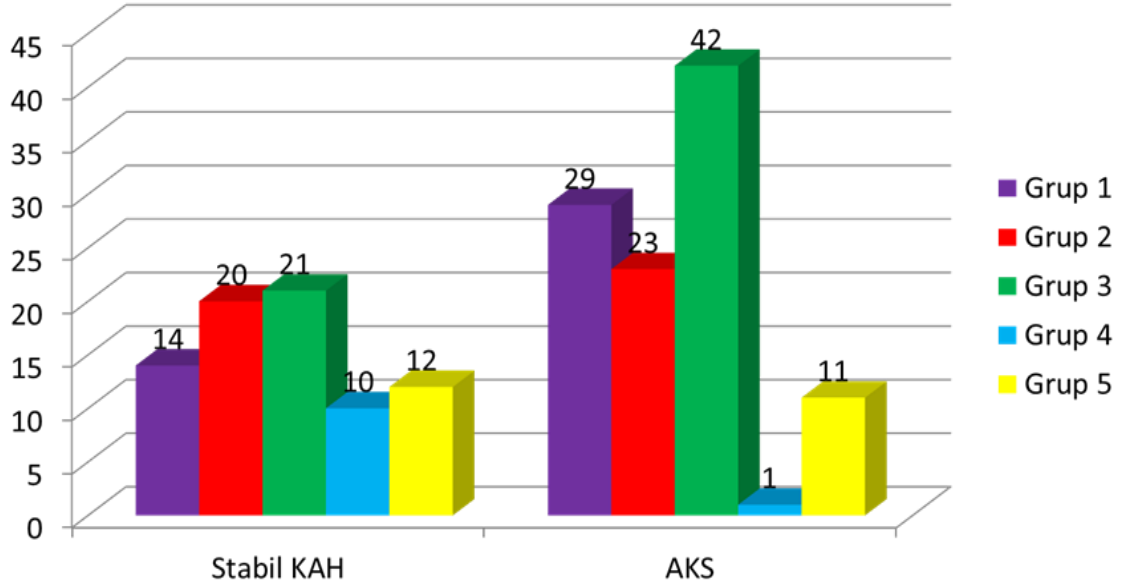
Tüm hastaların 151'i (%82,5) erkek, 32'si (%17,5) kadındı (Bkz. Tablo1, Şekil 7). Tüm gruplardaki erkek hastaların oranı daha yüksek saptandı.



Şekil 7: Hasta cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı.

Hastalar 31-85 yaş aralığında olup tüm hastaların yaş ortalaması 57.36 ± 10.70 yıl olarak saptandı. Altgrupların yaş ortalamaları ise sırasıyla grup 1'de 58.41 ± 10.60 , grup 2'de 57.81 ± 9.83 , grup 3'te 55.92 ± 11.30 , grup 4'te 61.18 ± 7.53 , grup 5'te 56.65 ± 12.06 olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.53$) (Bkz. Tablo 1).

Tüm hastaların %42.1'inin (n:77) stabil KAH, %52.9'unun (n:106) ise AKS tanısı mevcuttu. AKS tanılı hastaların oranı grup 3'te daha yüksek iken, stabil KAH tanılı hastaların oranı grup 4'te daha yüksek saptandı (p:0.04) (Şekil 8).



Şekil 8: Yatış tanılarının hasta gruplarına göre dağılımı.

KAH: Koroner arter hastalığı, AKS: Akut koroner sendrom

Tüm hastaların %59.6'sının (n:109) HT, %25.7'sinin (n:47) DM, %41.5'inin (n:76) hiperlipidemi (HLP), %52.5'inin (n:96) KAH, %17.5'inin (n:32) PKG ve %4.4'ünün (n:8) KABG öyküsü mevcuttu (tablo 1). HT, DM, KAH, HLP ve önceki PKG oranları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p1:0.2, p2:0.14, p3:0.052, p4:0.18, p5:0.13). KABG oranları açısından değerlendirildiğinde ise en yüksek değer grup 5'te (%17.4) saptanmış olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p:0.01). Tüm hastaların %42.6'sı aktif olarak sigara içmektedir. Sigara içme oranlarının gruplar arasındaki dağılımına baktığımızda en yüksek sigara içme oranı grup 3'te (%55.6), en düşük olarak ise grup 4'te (%18.2) saptandı. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p:0.019) (Bkz. Tablo 1).

Hastalar takılan stent çapı ve toplam stent uzunluğu açısından değerlendirildi (Tablo 2). Hastaların %30.1'ine (n:55) ≤ 2.5 mm çapında stent, %69.9'una (n:128) ise

>2.5 mm çapında stent takılmıştır. Tüm hastalara takılan stentlerin ortalama çapı 2.91 ± 0.35 mm olarak saptandı. Ortalama stent çapı değerinin gruplara göre dağılımını incelediğimizde, grup 1’de 2.82 ± 0.35 mm, grup 2’de 2.98 ± 0.30 mm, grup 3’te 2.97 ± 0.33 mm, grup 4’te 2.95 ± 0.52 mm ve grup 5’te ise 2.79 ± 0.35 mm olarak saptandı. Hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.06$). Takılan en küçük stent çapı 2.0 mm iken en büyük stent çapı ise 4.0 mm saptandı. Hastaların %36.1’ine ($n:66$) ≤ 15 mm uzunluğunda stent, %63.9’una ($n:117$) >15 mm uzunluğunda stent takılmıştır. Tüm hastaların ortalama toplam stent uzunluğu 24.42 ± 14.93 mm olarak saptandı. Ortalama stent uzunluğunun gruplara göre dağılımını incelediğimizde, grup 1’in 17.21 ± 8.45 mm, grup 2’nin 20.67 ± 10.02 mm, grup 3’ün 26.43 ± 14.76 mm, grup 4’ün 24.55 ± 11.37 mm ve grup 5’in 40.00 ± 21.71 mm olarak saptandı. >15 mm uzunluğunda stent takılan hastaların oranı ve ortalama stent uzunluğu anlamlı olarak yüksek doz klopidogrel alan grupta (grup 5) daha fazla saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 2: Hastalara takılan ortalama stent çapının ve ortalama stent uzunluğunun gruplara göre dağılımı.

	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
Ortalama stent Çapı (mm)	2.82 ± 0.35	2.98 ± 0.30	2.97 ± 0.33	2.95 ± 0.52	2.79 ± 0.35	2.91 ± 0.35	0.06
Ortalama Stent uzunluğu (mm)	17.21 ± 8.45	20.67 ± 10.02	26.43 ± 14.76	24.55 ± 11.37	40.00 ± 21.71	24.42 ± 14.93	<0.001

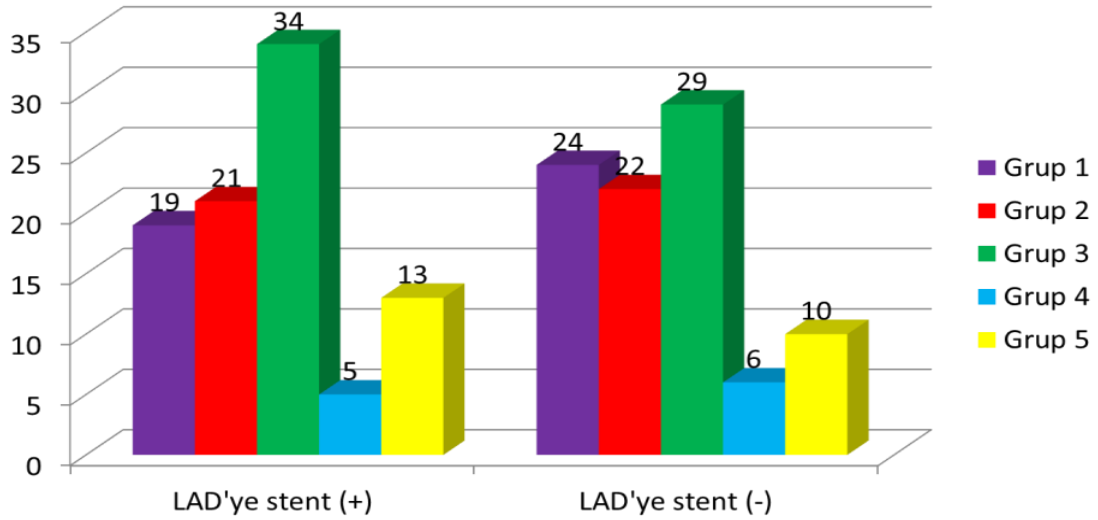
Hastalar takılan stent sayısı ve işlem yapılan damar sayısı açısından değerlendirildi (Tablo 3). 123 hastaya 1 stent, 60 hastaya ise ≥ 2 stent takıldığı saptandı. Bir stent takılan hastaların oranı grup 1’de (%81.4), ≥ 2 stent takılan hastaların oranı ise grup 5’te (%60.8) daha fazla saptandı ($p:0.009$). 149 hastanın 1 damarına geriye kalan 34 hastanın ise ≥ 2 damarına işlem yapıldığı saptandı. 1 damara PKG yapılan hastaların oranı grup 1’de (%93) en yüksek saptanırken, ≥ 2 damara PKG yapılan hastaların oranı grup 5’te (%39.1) daha fazla olarak saptandı ($p:0.012$). Bu veriler göz önüne alındığında ≥ 2 stent takılan hastaların oranı, ≥ 2

damara işlem yapılan hastaların oranı ve ortalama stent uzunluğu daha fazla olan hastaların oranı grup 5'te daha fazla saptandı.

Tablo 3: Hastaların işlem yapılan damar sayısına ve takılan stent sayısına göre dağılımları.

		Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
Takılan stent sayısı	1 stent	35 (%81.4)	32 (%74.4)	41 (%65.1)	6 (%54.5)	9 (%39.1)	123 (%67.2)	0.009
	≥ 2 stent	8 (%18.6)	11 (%25.6)	22 (%34.9)	5 (%45.5)	14 (%60.9)	60 (%32.8)	
İşlem yapılan damar sayısı	1 damar	40 (%93)	35 (%81.4)	53 (%84.1)	7 (%63.6)	14 (%60.9)	149 (%81.4)	0.012
	≥ 2 damar	3 (%7)	8 (%18.6)	10 (%15.9)	4 (%36.4)	9 (%39.1)	34 (%18.6)	

92 (%50.3) hastanın LAD'sine PKG işlemi yapılmış olup hastaların gruplardaki dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.83) (Şekil 9).



Şekil 9: LAD'ye işlem yapılan ve yapılmayan hastaların dağılımı.

LAD: Sol ön inen

PKG sırasında tüm hastaların %60.1'ine (n:110) perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) yapılmış olup hastaların gruplardaki dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.23) (Tablo 4).

Tablo 4: PTKA yapılan ve yapılmayan hastaların gruplara göre dağılımı.

	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
PTKA (+)	21 (%48.8)	27 (%62.8)	40 (%63.5)	5 (%45.5)	17 (%73.9)	110 (%60.1)	0.23
PTKA (-)	22 (%51.2)	16 (%37.2)	23 (%36.5)	6 (%54.5)	6 (%26.1)	73 (%39.9)	

PTKA: perkütan translüminal koroner anjiyografi

Hastalardan 4 tanesinin stent işlemi, yan dal komşuluğu olan lezyona (bifurkasyon lezyonu) yapılmıştır. 2 hasta grup 2’de, 2 hasta ise grup 5’te bulunmaktadır.

Hastaların vital göstergeleri olan ortalama sistolik kan basıncı (SKB), ortalama diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kalp hızı (KH) düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastaların ortalama SKB düzeyi 136.57 ± 20.98 mmHg, ortalama DKB düzeyi 80.17 ± 12.86 mmHg, ortalama bazal KH ise 76.49 ± 14.83 /dk olarak saptandı. Altgrup analizlerine bakıldığında ortalama SKB, DKB ve KH değerleri tüm gruplarda benzer oranlarda saptandı (sırasıyla $p_1:0.27$, $p_2:0.2$, $p_3:0.12$) (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta gruplarının ortalama DKB, SKB ve KH değerleri.

	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
DKB (mmHg)	81.42 ± 13.41	83.40 ± 13.52	77.73 ± 11.82	80.91 ± 8.31	78.17 ± 14.34	80.17 ± 12.86	0.20
SKB (mmHg)	138.65 ± 20.80	138.58 ± 22.32	132.10 ± 20.53	144.09 ± 20.34	137.57 ± 19.58	136.57 ± 20.98	0.27
KH (atım/dk)	77.35 ± 16.49	76.81 ± 15.24	77.79 ± 14.61	65.00 ± 12.40	76.22 ± 10.63	76.49 ± 14.83	0.12

DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, KH: Kalp hızı

Olgular biyokimyasal göstergelerden olan lipid değerleri açısından analiz edildi (Tablo 6). Tüm hastaların ortalama yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi 41.82 ± 11.22 mg/dl, ortalama total kolesterol (TK) düzeyi ise

182.34±45.49 mg/dl olarak saptandı. Ortalama HDL-K ve TK düzeyleri açısından değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p1:0.86, p2:0.083). Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerine bakıldığında, tüm hastaların ortalama LDL-K düzeyi 109.77±39.72 mg/dl saptandı. Altgrup analizleri yapıldığında ortalama LDL-K düzeyi en yüksek olarak grup 3'te (120.06±44.51 mg/dl), en düşük olarak ise grup 5'te (93.17±34.60 mg/dl) saptandı. Grupların ortalama LDL-K düzeyleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p:0.049). Hastaların trigliserit (TG) düzeyleri ise ortanca değeri (median, interquartil range) kullanılarak analiz edildi. TG ortanca değerleri grup 1'de 123.50,97; grup 2'de 149.00,100; grup 3'te 137.00,96; grup 4'te 131.36,99; grup 5'te 117.00,62 olarak saptandı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.47).

Tablo 6: Hasta gruplarının ortalama lipid düzeyleri.

	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
LDL (mg/dl)	103.05±37.89	110.10±33.60	120.06±44.51	109.91±38.35	93.17±34.60	109.77±39.72	0.049
HDL (mg/dl)	42.24±12.58	43.07±11.47	40.95±9.01	42.82±10.40	40.70±14.28	41.82±11.22	0.86
T. Kolesterol (mg/dl)	177.07±40.02	186.69±43.71	191.13±49.99	179.09±43.71	161.48±41.30	182.34±45.49	0.083
TG (mg/dl)*	123.50,97	149.00,100	137.00,96	131.36,99	117.00,62		0.47

LDL: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: trigliserit, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol T. Kolesterol: Total kolesterol *Sayısal değişkenler ortanca (median, interquartil range) olarak ifade edilmiştir.

155 (%84,7) hastanın ekokardiyografi tetkikine ulaşıldı. 50 hastanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤%40, 105 hastanın LVEF'si >%40 saptandı. LVEF ≤%40 olan hastaların oranı grup 2'de (%51.6) en yüksek, grup 3'te (%21.1) ise en düşük olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: LVEF'si ≤%40 olan ve >%40 olan hastaların gruplara göre dağılımları.

		Grup 1 (n:36)	Grup 2 (n:31)	Grup 3 (n:57)	Grup 4 (n:8)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:155)	P değeri
LVEF (saptanabilen)	≤ %40	9 (%25)	16 (%51.6)	12 (%21.1)	2 (%25)	11 (%47.8)	50 (%47.8)	0.016
	> %40	27 (%75)	15 (48.4)	45 (%78.9)	6 (%75)	12 (%52.2)	105 (%67.7)	

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Hastalar, işlem öncesi ve taburculuk öncesi verilen ilaç tedavileri açısından değerlendirildi. PKG öncesi b-bloker, ACEİ ve anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanım oranları tüm gruplarda benzer oranda (sırasıyla p1:0.057, p2:0.051, p3:0.3) saptanmasına karşın asetil salisilik asit (ASA) ve statin kullanım oranı grup 4'te daha düşük bulundu (sırasıyla p1:0.04, p2:0.001). Taburculuk tedavileri açısından kıyaslandığında b-bloker, ACEİ, ARB, ASA ve statin kullanım oranları tüm gruplarda benzer olarak saptandı (p1:0.52, p2:0.62, p3:0.3, p4:0.72, p5:0.16) (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların işlem öncesi ve taburculuk sırasındaki tedavileri.

Tedavi		Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
PKG öncesi tedavi	B-bloker	40 (%93)	39 (%90.7)	58 (%92.1)	7 (%63.6)	20 (%87)	164 (%89,6)	0.057
	ASA	41 (%95.3)	42 (%97.7)	62 (%98.4)	8 (%72.7)	22 (%95.7)	175 (%95,6)	0,04
	Statin	43 (%100)	39 (%90.7)	60 (%95.2)	7 (%63.6)	19 (%82.6)	168 (%91,8)	0,001
	ACEİ	38 (%88.4)	33 (%76.7)	51 (%81.0)	8 (%72.7)	13 (%56.5)	143 (%78,1)	0.051
	ARB	1 (%2.3)	2 (%4.7)	3 (%4.8)	2 (%18.2)	2 (%8.7)	10 (%5,5)	0.3
Taburculuk tedavisi	B-bloker	40 (%93)	41 (%95.3)	60 (%95.2)	9 (%81.8)	21 (%91.3)	171 (%93,4)	0.52
	ASA	41 (%95.3)	43 (%100)	63 (%90.9)	10 (%95.7)	22 (%97.8)	179 (%97,8)	0.62
	Statin	43 (%100)	42 (%97.7)	62 (%98.4)	11 (%100)	22 (%95.7)	180 (%98,4)	0.3
	ACEİ	36 (%83.7)	35 (%81.4)	53 (%84.1)	9 (%81.8)	16 (%69.6)	149 (%81,4)	0.72
	ARB	2 (%4.7)	2 (%4.7)	3 (%4.8)	2 (%18.2)	3 (%13)	12 (%6,6)	0.16

ASA: Asetil salisilik asit, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

7 (%3.8) hastaya standart tedaviye ek olarak aggrastat tedavisi verilmiş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.72).

33 (%18) hastaya STEMI tanısı ile fibrinolitik tedavi (%100'ü alteplaz) verilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.18).

Diğer bir biyokimyasal gösterge olan kreatinin düzeyine bakıldığında, tüm hastaların ortalama kreatinin düzeyi 1.007 ± 0.31 mg/dl olarak saptandı. Tüm gruplardaki ortalama kreatinin düzeyleri benzer olarak saptandı (p:0.54) (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta gruplarının ortalama kreatinin düzeyleri.

	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
Kreatinin düzeyi (mg/dl)	1.03 ± 0.37	0.99 ± 0.32	0.96 ± 0.32	1.09 ± 0.16	1.06 ± 0.22	1.00 ± 0.31	0.54

Sonlanım noktaları:

Hastalar PKG sonrasındaki 30 günlük sonlanım noktaları açısından değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10: Sonlanım noktaları olan ölüm, AME, HDR oranlarının gruplara göre dağılımı.

Hasta grupları	Ölüm	AME	HDR
Grup 1 (n:43)	0	1 (%2.3)	0
Grup 2 (n:43)	0	0	1 (%2.3)
Grup 3 (n:63)	0	0	0
Grup 4 (n:11)	0	0	0
Grup 5 (n:23)	1 (%4.3)	0	0
P değeri	0.13	0.51	0.51

AME: Akut miyokart enfarktüsü, HDR: Hedef damar revaskülarizasyonu

3 (%1.6) hasta sonlanım noktasına ulaştı. Grup 5'teki 1 hastada KVÖ, grup 1'deki 1 hastada AME saptandı. 3 hastaya KAG yapıldı, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.63). KAG yapılan hastalardan 1 tanesine (grup 2'de) stent içi tromboz nedeniyle PKG yapıldı. Stent içi tromboz saptanan hastanın PKG

sonrasında klopidogrele devam etmediği saptandı. Ölüm, AME ve HDR oranları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p1:0.13, p2:0.51, p3:0.51).

6 (%3.3) hastada GA saptandı. GA işlem sonrası 75 mg verilen hastalarda (grup 1) daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p:0.3) (Tablo 11). Ayrıca AKS tanısı ile yatan hastalarda ve LAD'ye stent uygulanan hastalarda da GA'nın görülme oranı daha fazla saptandı, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p:NS).

Tablo 11: Göğüs ağrısı oranlarının gruplara göre dağılımı.

	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
Göğüs ağrısı	3 (%7)	2 (%4.7)	0	0	1 (%4.3)	6 (%3.3)	0.3

Sonlanım noktaları olan ölüm, AME ve HDR oranlarının altgrup analizleri yapıldı. Stabil angina tanılı (n:77) hastalar ile AKS tanılı (n:106) hastalar ölüm, AME, HDR'den oluşan 30 günlük sonlanım noktaları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p1:0.47, p2:0.67, p3:0.53).

DM'si olan ve olmayan (sırasıyla p1:0.34, p2:0.67, p3:0.30), LAD'ye stent uygulanan ve uygulanmayan (sırasıyla p1:0.56, p2:0.44, p3:0.48) hastaların analizlerine bakıldığında sonlanım noktaları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Yine bir damara stent uygulanan ve ≥ 2 damara stent uygulanan hastalar (sırasıyla p1:0.60, p2:0.93, p3:0.81), bir stent uygulanan ve ≥ 2 stent uygulanan hastalar (sırasıyla p1:0.30, p2:0.072, p3:0.14) kendi aralarında kıyaslandığında sonlanım noktaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Ortalama stent uzunluğu ≤ 15 mm ve >15 mm olan hastalar kıyaslandı. Sonlanım noktaları olan ölüm, AME ve HDR açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:NS).

Takılan stent çapı ≤ 2.5 mm olan hastalarla >2.5 mm hastalar kıyaslandığında ölüm, AME ve HDR açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:NS).

Yan dal komşuluğu olan lezyona PKG yapılan hastalarda (n:4) ölüm, AME ve HDR saptanmadı.

Kanama/Vasküler Komplasyonlar:

5 grupta da major kanama, serebral kanama veya ölümcül olan kanama saptanmadı. 11 (%6) hastada işlem yerinde kanama saptandı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (grup 1’de: %11.6, grup 2’de: %4.7, grup 3’te: %4.8, grup 4’te: %0, grup 5’te: %4.3, p:0.47) (Tablo 12).

Tablo 12: Kanama komplikasyon oranlarının gruplara göre dağılımı.

Kanama Tipi	Grup 1 (n:43)	Grup 2 (n:43)	Grup 3 (n:63)	Grup 4 (n:11)	Grup 5 (n:23)	Toplam (n:183)	P değeri
Lokal kanama	5 (%11,6)	2 (%4.7)	3 (%4.8)	0	1 (%4.3)	11 (%6)	0.47
Major kanama	0	0	0	0	0	0	-
İntrakraniyal kanama	0	0	0	0	0	0	-
Ölümcül kanama	0	0	0	0	0	0	-

F. TARTIŞMA

Çalışmamızda, klopidogrel tedavisi altında iken PKG yapılan ve klopidogrel direnci göz ardı edilerek verilen farklı dozlarda klopidogrel yükleme tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirdik. Sonlanım noktaları olan 30 günlük dönemdeki ölüm, AME ve HDR oranları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptamadık (sırasıyla p:0.13, p:0.51, p:0.51).

İkili antiplatelet tedavi artık PKG'lerin köşe taşlarından birini oluşturmaktadır. İkili antiplatelet tedaviye yeni başlanan hastalardaki aspirin ve klopidogrel yükleme tedavileri ile ilgili yeteri kadar veri ve çalışma olmasına rağmen, kronik klopidogrel kullanan hastalarda tekrar klopidogrel yükleme tedavisi ile sınırlı sayıda veri ve çalışma bulunmaktadır. KAH tanısı olan hastaların ve PKG uygulanan hastaların sayısının artmasına paralel olarak antitrombotik tedavi almakta olan hastaların da sayısında artış izlenmektedir (114). Bunun yanında İSS implantasyonu, AME'yi takip eden yıl içindeki tedavi, aşamalı PKG prosedürleri veya diğer antitrombotik olaylardan dolayı PKG öncesi kronik klopidogrel kullanan hastaların sayısı da giderek artmaktadır (114,118). Bu nedenle kronik klopidogrel kullanan hastalardaki bu sorun giderek artan bir endişe haline gelecektir.

Trombosit aktivasyonun ve agregasyonun aterotrombozdaki rolü göz önüne alındığında, PKG sırasında trombosit aktivasyonuna ek inhibisyon sağlanmasının biyolojik ve klinik sonuçlar üzerine ek yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. Trombosit aktivasyonuna ek inhibisyonun etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Kastrati ve ark., kronik klopidogrel tedavisi alan hastalara verilen 600 mg klopidogrel dozunun rezidüel trombosit aktivitesine anlamlı olarak ek inhibisyon sağladığını göstermiştir (p<0.001) (115). Collet ve ark.'nın (117) yayınladığı RELOAD çalışmasında 75 mg klopidogrel kullanan hastalarda farklı stratejilerde yüklenen 900 mg klopidogrel dozunun etkisi değerlendirilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmış ve 2 aşamalı yükleme yapılmış. Birinci aşamada 300 mg, 600 mg ve 900 mg klopidogrel, 4 saat sonraki ikinci aşamada ise 600 mg, 300 mg ve 0 mg klopidogrel dozu yüklenmiş. İlk yükleme dozu sonrasında dördüncü saatte bakılan rezidüel trombosit aktivasyon inhibisyon oranı anlamlı olarak 900 mg yüklenen grupta daha fazla saptanmıştır (p:0.0024), 300 mg ve 600 mg yüklenen gruplar arasında anlamlı

farklılık saptanmamıştır. Yirmi dördüncü saatte bakılan rezidüel trombosit aktivasyon inhibisyon oranları arasında her 3 grup arasında farklılık saptanmamıştır. Her 3 grup arasında klinik güvenilirlik ve etkinlik açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan ARMYDA-4 çalışmasında (114) ve Mahmoudi ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada da klopidogrel kullanan hastalarda yeniden klopidogrel yükleme tedavisinin klinik sonuçlar üzerine etkisi gösterilememiştir.

AKS'li hastalarda, rezidüel trombosit aktivitesinde artış ve konvansiyonel dozdaki antiplatelet ilaç tedavilerine düşük inhibisyon yanıt görülebilir (128,129). Buna bağlı olarak bu hastaların, PKG sonrasındaki dönemde kardiyak olay riskinde artış görülebileceği ve daha agresif antiplatelet tedaviden büyük fayda sağlanabileceği düşünülmektedir (130). Çalışmamızdaki hastaların alt grup analizlerini yaptığımızda stabil KAH tanısı olan hastalarda ve AKS tanısı olan hastalarda sonlanımlar açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar, Collet ve ark.'nın (117) yaptığı RELOAD çalışmasının ve Mahmoudi ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumlu bulundu. Ancak, ARMYDA-4 çalışmasında stabil anginalı hastalarda 1 aylık MACE oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamışken (%7'ye karşı %3.9, p:0.36), AKS'li hastalarda tekrar yükleme dozunun klinik açıdan anlamlı yarar sağladığı gösterilmiştir (%6.4'e karşı %16.3, p:0.033) (114). Bu nedenle kronik klopidogrel tedavisi altında iken AKS tanısı ile PKG yapılan hastalara verilen tekrar klopidogrel yükleme tedavisi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

DM'si olan hastalarda ve metal yükü fazla olan hastalarda PKG sonrasındaki dönemde görülen kardiyak olay riski daha yüksektir (131-135). Ancak çalışmamızda, DM'si olan ve olmayan hastaların, tek damara ve çok damara PKG yapılan hastaların, tek stent ve çok stent takılan hastaların, LAD'ye ve LAD dışı damara stent takılan hastaların sonlanım noktalarının oranı benzer olarak saptandı. Yakın zamanda yapılan ARMYDA-4 çalışmasında DM'si olan (p:0.53) veya olmayan (p:0.72), tek damara (p:0.42) veya çok damara (p:1.0) işlem yapılan hastaların sonuçları çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer bulundu (114). Takip süresinin az olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından dolayı böyle bir sonuçla karşılaşılabilir. Bu nedenle daha büyük yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Takılan stent sayısı, işlem yapılan damar sayısı, ortalama stent çapı ve ortalama toplam stent uzunluğu gibi parametreler birer birer göz önünde bulundurulduğunda sonlanım noktaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni, tüm gruplardaki klopidogrel etkinliğinin efektif düzeyde olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

1 hastada (%0.005) stent trombozu saptandı, ancak hastanın PKG sonrasında idame klopidogrel tedavisine devam etmediği saptandı. Bu sonuçlarla benzer olarak Mahmoudi ve ark. tarafından (118) çalışmada klopidogrel yüklenen ve yüklenmeyen hastalarda stent trombozu izlenmemiştir.

Tekrar yapılan yükleme tedavisinin rezidüel trombosit aktivasyonuna ek inhibisyon sağladığı gösterilmiştir. Buna paralel olarak ta antitrombositer etkinliğinin ve kanama komplikasyonlarının artmasının beklenmesi mantıklıdır. Ancak yapılan çalışmalarda tekrar yükleme tedavisi ile rezidüel trombosit aktivasyonuna ek inhibisyon sağlanmasına rağmen, kanama komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (114-118). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki hasta gruplarının kanama oranları benzer olarak saptandı.

Daha önce yapılan çalışmalarda kronik klopidogrel kullanan ve kullanmayan hastalara verilen 600 mg klopidogrel yükleme dozunun kronik klopidogrel kullanan hastalarda daha fazla platelet agregasyon inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir (115,117). Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için ve hastalara rutin olarak agregometrik değerlendirme yapılmadığı için hastalar rezidüel trombosit aktivasyon inhibisyon düzeyleri açısından karşılaştırılmadı. Ayrıca analizler klopidogrel direnci göz ardı edilerek yapıldı.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre, kronik klopidogrel kullanan hastalarda yeniden yükleme tedavisinin rezidüel trombosit aktivasyonuna ek inhibisyon sağladığını söyleyebiliriz. Ancak bu çalışmalarda agregometrik olarak gösterilen bu ek inhibisyonun klinik etkinlik ve güvenilirlik olayları üzerine etkisi gösterilememiştir. Bu bilgilerden ve çalışmamızdan elde edilen bilgilerden yola çıkarak redizüel trombosit aktivasyon inhibisyon düzeyinin değilde trombosit fonksiyonlarının yeterli düzeyde baskılı olup olmamasının klinik etkinlik açısından daha önemli olduğu yorumunu yapabiliriz. Çalışmamızda, klopidogrel

tedavisi altında iken PKG yapılan hastalara verilen farklı dozlarda klopidogrel tedavileri arasında klinik etkinlik ve güvenilirlik olayları açısından farklılık saptanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif bir çalışma yapıldı. Hastaların yatış anındaki bilgilerine, PKG sırasında yapılan işlemlere, kullanılan malzemelere ait bilgilere dosyadaki kayıtlardan ulaşıldı. Bu nedenle predilatasyon ve/veya postdilatasyon yapıp yapılmadığı, şişirme basıncı, toplam iskemi süresi ve işleme bağlı meydana gelen troponin yüksekliği gibi bilgilere ait verilere ulaşılamadı. PKG yapılan hastalarda rutin olarak agregometrik değerlendirme yapılmadığı için hastaların rezidüel trombosit aktivasyon düzeyleri değerlendirilemedi. Çalışmaya alınan hasta sayısı az, muhtemelen buna paralel olarak da sonlanım noktasına ulaşan hasta sayıları az olarak saptandı. Bu nedenle sonlanım noktalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamış olabilir.

G. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada, daha önce klopidogrel tedavisi alan ve PKG uygulanan hastalarda PKG sonrası verilen farklı dozlarda klopidogrel yükleme tedavisinin 30 günlük klinik etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirdik. Klopidogrel direncini göz ardı ettiğimizde, daha önce klopidogrel tedavisi alan hastalarda PKG sonrası verilen düşük doz ve yüksek doz klopidogrel yükleme tedavileri arasında klinik etkinlik ve güvenilirlik açısından farklılık saptamadık.

H. KAYNAKLAR

- 1- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
- 2- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234-1241.
- 3- Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Libby P, Braunwald E, Bonow R, Mann D, Zipes DP, eds. In: Braunwald's Heart disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1003-1026.
- 4- Drouot L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 Suppl 1:1-6.
- 5- Chockaligam A, Balaguer-Vintro, Achutti A, de Luna AB et al. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. *Can J Cardiol* 2000;16:231-235.
- 6- Ebrahim S, Smith GD. Exporting failure? Coronary heart disease and stroke in developing countries. *Int.J.Epidemiol.* 2001;30:201-5.
- 7- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al (eds): Global Burden of Disease and Risk Factors, Oxford, England, Oxford University Press and Washington, DC. The World - Bank 2006.
- 8- Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991;115:687-693.
- 9- Coope R, Cutter J, Designe-Nickens p, et al. Trends and disparities in coronary heart cardiovascular disease, stroke, and other cardiovascular diseases in United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000;102:3137-3147.
- 10- World Health Organization The world health report 2006: working together for health; Report of WHO consultation. Geneva: World Health Organization 2006.

- 11- Hennekens CH et al. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation*. 1998;97:1095-1102.
- 12- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Euroupe. *Eur Heart J*. 2008;29:1316-26.
- 13- Onat A, Keleş İ, et al. Prevalence of Coronary Mortality and Morbidity in the Turkish Adult Risk Factor Study: 10-year Follow-up Suggests Coronary "Epidemic". *Arch Turk Soc Cardiol* 2001;29:8-19
- 14- De Bacquer D, Dallongeville J, et al. Residual risk of cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease: The EUROASPIRE Risk Categories. *Int J Cardiol*. 2012 Nov 14. pii: S0167-5273(12)01426-X.
- 15- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelettherapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelettherapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- 16- Antitrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- 17- Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation*. 1999;99:1132-1137.
- 18- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors:a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
- 19- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
- 20- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
- 21- Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 1:1-6.
- 22- Williams K, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-474.

- 23- Allison TG. Coronary Heart Disease Epidemiology. Joseph GM, Lloyd MA, eds. In: Mayo Clinic Cardiology concise text book. Third ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Pres; 2007. p. 687-781.
- 24- Lippy P. Vascular Disease. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Ed. USA: McGraw Hills Companies; 2001. P. 1377-1387.
- 25- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. The Blood Vessels. Basic Pathology textbook. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 339-378
- 26- Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. Eur Heart J. 1990;11(suppl E):3-19.
- 27- Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. Circulation 1992;85:391-405.
- 28- Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. Stroke 2006 Jul;37(7):1923-32.
- 29- Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. Circulation 1994;89:2462-78.
- 30- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135-43.
- 31- Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation 2002;105:2504-11.
- 32- Blackshear JL, Kantor B. Pathogenesis of Atherosclerosis. Joseph GM, Lloyd MA, eds. In: Mayo Clinic Cardiology concise text book. Third ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Pres; 2007. p. 699.-714.
- 33- Mendolicchio GL, Ruggeri ZM. New Perspectives on von Willibrand Factor in function and hemostasis and thrombosis. Semin hematol 2005. p. 42-5.
- 34- Kauhansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J. Clin Invest 2005;115:3339.
- 35- George JN. Haemostasis and fibrinolysis. IN: Stein JH et al, 5th edn. St Louis: Mosby 1998:534-540. George JN. Thrombocytes. Lancet 2000;355:1531-1539.

- 36- Kroll MH, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William a Wilkins; 1998; pp 261-91.
- 37- Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998; pp 1181-92.
- 38- Ruberg LF, Leopold JA, Loscalzo J. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. *Progress Cardiovascular diseases* 2002;44:381-84.
- 39- Furie B, Frue BC: Thrombus formation in vivo . *J Clin Invest* 2005;115:3335.
- 40- Jurk K, Kehrel BE. Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Haemost* 2005;31:381.
- 41- Rendu F, Brohard-Bohn B. The thrombosit release reaction; granules' constituents, secretion and function. *Trombosits* 2001;12:261-273.
- 42- Yu Y, Cheng Y, Fan J, et al. Differential impact of prostoglandin H synthase 1 knockdown on platelets and parturition. *J Clin Invest* 2005;115:986.
- 43- Konkle BA, Simon D, Schafer AI. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular Disease. Libby P, Braunwald E, Bonow R, Mann D, Zipes DP, eds. In: *Braunwald's Heart disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 2049-2056.
- 44- Kitchens CS; The Contact System. *Arch Pathol Lab Med*.2002;126:1382.
- 45- Mosesson MW. Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Semin Thromb Haemost* 1998;24:169.
- 46- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. Hemodynamic Disorders, Thrombosis, and Shock. *Basic Pathology textbook*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 81-106
- 47- Fox K, Garcia MA, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(11):1341-81.
- 48- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither

- among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-360.
- 49- Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045–2048.
- 50- Hamm CW, Bassand JP, Windecker S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
- 51- Steg PG, James SK, Bax JJ, Hasdai D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- 52- Patrono C, Bachmann F, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Jan;25(2):166-81.
- 53- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Sep;38 Suppl:S1-S52.
- 54- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287.
- 55- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.

- 56- Liuzzo G, Baisucci LM, Gallimore JR, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1696-703.
- 57- Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100:793-8.
- 58- Cipollone F, Patrignani P, Greco A, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;19;96:1109-16.
- 59- Gawaz M, Muller I, Besta F. Combined antithrombotic therapy for acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med* 2003;3(2):163-76.
- 60- Fitz Gerald GA, Austin S, Egan K, Cheng Y, Pratico D. Cyclo-oxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med* 2000;32 (Suppl 1):21-6.
- 61- Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:395-635.
- 62- Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):234-264.
- 63- Eikelboom JW, Hirsch J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxan biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-5.
- 64- Gum PA, Kottke-Merchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patient with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
- 65- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129-135.
- 66- Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Henkens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from Physicians Health Study. *Am Heart J* 1991;122: 1588-1592.

- 67- Peto R, Gray R, Collins R, K Wheatley, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, Gilliland J, and Doll R. Randomized trial of prophylactic Daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-316.
- 68- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. (TPT) Thrombosisprevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):233-241.
- 69- Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid: the HOT study. *Hypertens* 2000; 18:629-642.
- 70- Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE . Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85(3):265-271.
- 71- Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SE, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2006-2010.
- 72- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
- 73- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
- 74- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.

- 75- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136: 157-160.
- 76- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al; American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-391.
- 77- Wallentin LC and the RISC group. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1587.
- 78- Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM, Bhatt DL, Sapp S, Kleiman NS, Harrington RA, Kong DF, Kandzari DE, Topol EJ. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 972-8.
- 79- Gent M, Beaumont D, Topol EJ, Blanchard J, CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) trial. *The Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- 80- Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509-510.
- 81- Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292: 3017-3023.
- 82- Ramanuja S, Breall JA, Kalaria VG. Approach to 'aspirin allergy' in cardiovascular patients. *Circulation* 2004;110:1-4.
- 83- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
- 84- Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000;84:891-6.

- 85- Opie LH, Gersh BJ. Antithrombotic Agents. Drugs for the Heart. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 293-307
- 86- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic - drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1998; 339:1665.
- 87- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996;334:1084.
- 88- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. Circulation 1998;98:1597-603.
- 89- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Doubleblind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation 2000;102:624.
- 90- Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. J Am Coll Cardiol 2002;39:9.
- 91- Kane GC, Cha Y, Murphy JG. Antiplatelet Agents. Murphy JG, Lyod MA. In: Mayo Clinic Cardiology concise text book. Third ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Pres; 2007. p 1283-1290.
- 92- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. JAMA 2002;288:2411-20.
- 93- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 2001;345:494-502.

- 94- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2863.
- 95- Boden WE, Flather MD, Bhatt DL. Role of Dual antiplatelet therapy in symptomatic patients with established vascular disease: putting the CHARISMA trial into Therapeutic Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24: 207-216.
- 96- Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:289-97.
- 97- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet* 2001;358:527-33.
- 98- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
- 99- Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;106:1622.
- 100- Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-580.
- 101- Bhatt DL, Topol EJ. Does Creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005 ? Periproceural cardiac enzyme elevation predicts adverse outcomes. *Circulation* 2005;112:906-915.

- 102- Triocco P, Harrington RA. Letters regarding article by Patti et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARYMDA-2 (Antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) study. *Circulation* 2005;112:282.
- 103- Wolfram R, Torguson RL, et al. Clopidogrel loading dose (300 mg versus 600 mg) strategies for patients with stable angina pectoris subjected to percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97:984-989.
- 104- Lotrionte M, Biondi –Zoccai GGL, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;100:1199-1206.
- 105- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233-43.
- 106- Kandzari DE, Berger PB, Kastrati a et al. Influence of treatment duration with a 600 mg loading dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2133-2136.
- 107- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300 mg, 600 mg and 900 mg loading doses of clopidogrel. Results of ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. 2005; 112: 2946-2950.
- 108- Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L; ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet

- Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):931-8.
- 109- Pfisterer M, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2584-91.
- 110- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Medicine* 2005; 352: 1179-89.
- 111- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. JAMA* 2005;294: 1224-32.
- 112- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- 113- Tran H, Mehta S, Eikelboom JW, et al. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(4):379-387.
- 114- Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Colonna G, Mangiacapra F, Montinaro A; ARMYDA-4 RELOAD Investigators. Clopidogrel reloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention on chronic clopidogrel therapy: results of the ARMYDA-4 RELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *Eur Heart J.* 2010;31(11):1337-43.
- 115- Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schoenig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110:1916–1919.

- 116- Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:657–666.
- 117- Collet JP, Silvain J, Landivier A, Tanguy ML, Cayla G, Bellemain A, Vignolles N, Gallier S, Beygui F, Pena A, Montalescot G. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with Clopidogrel Before Coronary Angioplasty in Subjects Treated Long Term with Dual Antiplatelet Therapy (RELOAD) study. *Circulation*. 2008;118(12):1225-33.
- 118- Mahmoudi M, Syed AI, Ben-Dor I, Gonzalez M, Maluenda G, Gaglia MA Jr, Sardi G, Wakabayashi K, Torguson R, Xue Z, Satler LF, Suddath WO, Pichard AD, Waksman R. Safety and efficacy of clopidogrel reloading in patients on chronic clopidogrel therapy who present with an acute coronary syndrome and undergo percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107(12):1779-82.
- 119- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading dose on platelet function: Magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation . *Am Heart J*. 2007;153:66-69.
- 120- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
- 121- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous intervention for ST –elevation myocardial infarction (TRITON TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
- 122- Son V, Miller JM. Antithrombotic strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Drug Design, Development and therapy* 2010;4:203-220.
- 123- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl Med J*. 2009;361: 1045-1057.
- 124- Angiollo DJ , Bhatt DL, Gurbel PA, et al. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009;103:40-51.

- 125- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. For the CHAMPION PLATFORM investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med.* 2009;361:2330-2341.
- 126- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl. J Med.* 2009;361:2318-2329.
- 127- Maintenance of Platelet Inhibition with Cangrelor (Bridge). This study is currently recruiting participants. ClinicalTrials.gov.
- 128- Geisler T, Kapp M, Göhring-Frischholz K, Daub K, Dösch C, Bigalke B, Langer H, Herdeg C, Gawaz M. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart* 2008;94:743–747.
- 129- Ault KA, Cannon CP, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF, Reimann JD, Braunwald E. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1999;33:634–639.
- 130- Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; published online ahead of print 1 July 2009.
- 131- Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.
- 132- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.

- 133- Costa MA, Sabate M, ET AL. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999;100:789-792.
- 134- Ho KKL, Senerchia C, Rodriquez O, Chaunhan MS, Kuntz RE. Predictors of angiographic restenosis after stenting: pooled analysis of 1197 patients with protocol-mandated angiographic follow-up from five randomized stent trials. *Circulation* 1998;98:362-368.
- 135- Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-659.