

## Klinik Araştırma

# Dual Antiplatelet Tedavi Alan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Majör Kardiyovasküler Olay Gelişimi Üzerine Etkisi

Uzm.Dr. Demet MENEKŞE GEREDİ, Uzm.Dr. Naciye ÖZBEK, Prof. Dr. Sibel TURHAN, Uzm.Dr. Kutay VURGUN, Prof.Dr. Çetin EROL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

## Özet

**Amaç:** Akut koroner sendrom (AKS) tanısı olan hastalarda, aspirin ve klopidogrel günümüzde halen en temel tedavi seçeneği olup, dual antiplatelet tedavi (DAPT)'nin majör kardiyovasküler olayları azalttığı bilinmektedir. Buna karşın DAPT'nin ciddi gastrointestinal (GIS) yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir ve bu yan etkileri önleyebilmek amacıyla pek çok hastada tedaviye proton pompa inhibitörleri (PPI) eklenmektedir. PPI ile beraber klopidogrel kullanımının, majör kardiyovasküler olayları artırıp artırmadığına ait literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada AKS tanısı ile yoğun bakımda takip edilen hastalarda, DAPT'ye ek olarak PPI kullanımının majör kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkisini ve bu etkinin PPI'lar arasında farklı olup olmadığını araştırmayı planladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya AKS tanısı ile yoğun bakıma yatmış olan 303 hasta alındı. Hastaların tamamı aspirin ve klopidogrel kullanmaktayken, 232 hasta PPI kullanmaktaydı. PPI kullananlar ise lansoprazol, pantoprazol, omeprazol ve rabeprazol kullananlar olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. Bu hastalarda hastane içi angina pectoris, nefes darlığı, elektrokardiyografi(EKG) değişikliği, kardiyak belirti yüksekliği, kalp yetersizliği(KY), aritmi ve reinfarkt gelişimi, koroner anjiyografi(KAG) ve perkütan koroner girişim(PKG) ihtiyacı, GIS kanama gelişimi ve mortalite araştırıldı. Aynı verilere taburculuk sonrası 1.ay ve 6. ay içinde bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda PPI kullananlar ve kullanmayanlar arasında hastane içi angina pectoris, dispne, aritmi, KY ve AKS gelişimi, KAG veya PKG ihtiyacı, GIS kanama gelişimi veya mortalite açısından fark saptanmamıştır. PPI grupları kendi arasında değerlendirildiğinde, omeprazol kullanan grupta nefes darlığı ve KY gelişimi daha fazla olarak görülmekle birlikte, başlangıçta da bu hastaların nefes darlığı ve KY ile başvurduğu veya intraaortik balon pompası ihtiyacı olup elimizde intravenöz PPI olarak tek seçenek olan omeprazol başlanan hastalar olduğu tespit edildi. Hastalarda 1. ve 6.ay sonunda kardiyovasküler olay gelişimi açısından fark saptanmadı.

**Sonuç:** Akut koroner sendrom tanısı ile yoğun bakımda takip edilip DAPT başlanan hastalarda PPI kullanımının, kardiyovasküler olay gelişimi üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ve klopidogrel ile birlikte PPI tedavisi kombinasyonunun güvenli olduğu; PPI alt grupları arasında da fark olmadığı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom, Dual antiplatelet tedavi, Klopidogrel, Proton pompa inhibitörleri

## The Effects of the Proton Pump Inhibitor Usage on the Development of Major Cardiovascular Event in Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy

### Summary

**Aim:** Aspirin and clopidogrel are still primary treatment options for patients with acute coronary syndrome (ACS). The application of dual antiplatelet therapy (DAPT) is also known to reduce major cardiovascular events for such patients. However, DAPT has been shown to have serious gastrointestinal (GI) side effects and to avoid these side effects the proton pump inhibitors (PPI) are added to the treatments for many patients. There are conflicting reports in the literature whether the use of PPI with clopidogrel increases major cardiovascular events or not. In this study, we planned to investigate the effects of the use of PPI, in addition to DAPT, towards developing major cardiovascular events on the patients treated in the intensive care unit, and whether these effects differ among PPIs.

**Material and Method:** Three-hundred-three patients with ACS from the intensive care unit were included in this study. While all of the patients were using aspirin and clopidogrel, 232 of them were using PPI. The patients using PPI were divided into 4 groups according to the types of PPI which are lansoprazole, pantoprazole, omeprazole and rabeprazole. In-hospital angina pectoris, shortness of breath, changes in ECG, cardiac enzyme elevation, heart failure, arrhythmias, and reinfarct development, coronary angiography (CAG) and percutaneous coronary intervention (PCI) requirement, the development of GI bleeding and mortality were examined on these patients. The same data was evaluated at first and sixth months after discharge.

**Results:** In our study no difference was observed between PPI users and non-users in terms of in-hospital angina pectoris, dyspnea, arrhythmia, the development of heart failure and ACS, need for CAG or PCI, development of GI bleeding and mortality. When the PPI groups were evaluated among each other, the development of dyspnea and heart failure was seen more in the patients using omeprazole. However, it was realized that either these patients had initially been accepted with the shortness of breath and heart failure complaints, or they had needed an intra-aortic balloon pump and had been treated with omeprazol as the only intravenous PPI option available to us at the time. At the end of the first and sixth months there were no differences found in terms of the development of cardiovascular events.

**Conclusion:** It is concluded that the PPI use does not have any negative impacts of causing development of cardiovascular events in intensive care unit patients who are diagnosed with acute coronary syndrome and who are receiving DAPT. Moreover, it is seen that the combination of clopidogrel and PPI treatments are safe. In addition, no differences were observed among the subgroups of PPI.

**Key Words:** Acute coronary syndrome, Clopidogrel, Dual antiplatelet therapy, Proton pump inhibitors

## Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedenidir. Bu hastalıklar arasında koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir.

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, koroner kan akımının ani olarak azalmasıyla ortaya çıkan akut miyokardiyal iskemiye bağlı klinik durumları adlandırmak için kullanılmaktadır. Kararsız angina pectoris (UAP), ST yükselmez miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI), AKS tanımlaması içinde yer alan üç ayrı klinik durumdur.<sup>1</sup>

Akut koroner sendrom patogenezinde temel olarak; aterosklerotik plağın yırtılmasının ardından trombüs oluşumuna bağlı olarak koroner arterin kısmi veya tam tıkanıklığı sorumludur. Kompleks ve çok faktörlü bir olay olan tıkanıklığın oluşumunda trombositler önemli role sahiptir. Öncelikle vasküler plağın yırtılması lipidden zengin trombojenik çekirdeği ortaya çıkarmakta ve hasarlanmış damar bölgesine doğru olan trombosit adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Daha sonra, mekanik ve kimyasal yollarla trombosit aktivasyonu başlamaktadır. Tromboksan A2 veya adenosin difosfat (ADP) ile oluşan trombosit aktivasyon ve agregasyonu, koroner trombozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.

Akut koroner sendrom tanısı olan hastalarda aspirin ve klopidogrel temel antiagregan tedavi seçeneği olup, majör kardiyovasküler olayları azalttığı bilinmektedir. Yine birçok klinik çalışmada; aspirin ve klopidogrel ile uygulanan antitrombosit tedavinin perkütan koroner girişim sonrasında majör kardiyovasküler olayları ön-

lemede sadece aspirin kullanımına üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2</sup> Akut koroner sendrom tedavi kılavuzlarında aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı önerilmektedir.<sup>1,3</sup> Ancak ikili antiagregan tedavi kullanımının ciddi gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri vardır ve bu nedenle kullanımları kısıtlanmaktadır. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda ikili antiagregan tedaviyle birlikte proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi önerilmektedir.<sup>4,5</sup>

Klopidogrel bir ön ilaçtır ve karaciğerde sitokrom P450 sistemi tarafından iki aşamalı bir yolla aktif metabolitine dönüşmektedir. Aktif metabolitine dönüşümünde en çok CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimlerinin kullanıldığı bilinmektedir. Proton pompa inhibitörlerinin bu izoenzimlerin değişik derecelerde kompetitif inhibisyonu ile klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümünü ve terapötik etkisini azalttığı düşünülmektedir. Başka bir görüş ise gastrik PH değişimi ile klopidogrel ve Aspirinin emiliminin azaldığı yönündedir. Sonuç olarak ikili antiagregan tedavi ile birlikte PPI kullanımının majör kardiyovasküler olay sıklığında artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, herhangi bir etkileşimin olmadığını da gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte bazı proton pompa inhibitörlerinin CYP2C19 veya CYP3A4 izoenzimlerini inhibe etmediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda rabeprazol ve pantoprazolün klopidogrel ile en az etkileşen PPI'leri olduğu saptanmıştır ancak elimizdeki veriler henüz yetersizdir.<sup>4</sup>

Bu sebeple; AKS tanısı ile yoğun bakımda takip edilen hastaların, ikili antiplatelet tedaviye ek olarak PPI kullanıp kullanılmalarının majör kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkilerini belirlemek ve PPI'ler

arasında fark olup olmadığını incelemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2009 ve 2012 yılları arasında AKS tanısı ile yatan 303 hasta çalışmaya alındı. Retrospektif olarak hastaların verileri değerlendirildi. Tüm hastalar dual antiplatelet tedavi almaktaydı. Bu hastalar proton pompa inhibitörü kullanıp kullanmamalarına göre randomize edildi. İki yüz otuz iki hasta beraberinde gastrointestinal kanama riskinin yüksek (daha önce GİS kanaması geçirmiş olması, peptik ülser hikayesi, non-steroid antiinflamatuar veya steroid ilaç kullanım öyküsü) olması nedeniyle PPI kullanmaktaydı. Proton pompa inhibitörü kullananlar da kendi aralarında; pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol ve omeprazol kullananlar olmak üzere 4 gruba randomize edildi.

Tüm olgular için koroner arter hastalığı risk faktörleri, hastaneye yatış nedenleri, kullandığı ilaçlar, hastane içi semptomlar, majör kardiyovasküler olaylar (hastane içi angina pectoris, dispne ve aritmi gelişimi, EKG değişikliği, kardiyak belirteç yüksekliği, koroner anjiyografi (KAG) veya yeniden girişim ihtiyacı, reenfarktüs gelişimi, KY gelişimi, GİS kanama gelişimi ve mortalite) araştırıldı. Elektrokardiyografi değişikliği, ardaşık iki derivasyonda >1 mm ST depresyonu, >1mm ST elevasyonu ve yeni gelişen T negatifliği olarak değerlendirildi. Kardiyak belirteç yüksekliği, CKMB için bazal değerlerin üst sınırının 1-3 kat artışı, troponin için ise bazal değerlerin üst sınırının 2 kat artışı olarak değerlendirildi. Birinci ay ve 6. aylık takip için ulaşılabilen hastalarda; yine aynı bulgulara bakıldı.

Verilerin istatistiksel analizi, Statistical Package for Social Science (SPSS) 16.0 paket programında yapıldı. Veriler Ki-kare testlerinden Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact yöntemleri kullanılarak karşılaştırıldı ve P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

### Genel özellikler

Çalışmaya; 76'sı (%25,1) kadın ve 227'si (%74,9) erkek olmak üzere toplam 303 hasta dahil edildi. Hastaların 143'ü (%47,2) STEMI ile, 113'ü (%37,3) NSTEMI ve 47 tanesi (%15,5) de UAP ile başvurmuştu.

Tüm hastalar aspirin ve klopidogrel tedavisi almaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Özellik	Sayı (n)	(%) veya ortalama + SS
Yaş	62	±12
Cinsiyet	E:227 K:76	(%74,9) (%25,1)
Aile hikayesi	71	(%23,4)
Hipertansiyon	179	(%59,1)
Diyabetes Mellitus	93	(%30,7)
Hiperlipidemi	148	(%48,8)
Sigara	129	(%42,6)
STEMI	143	(%47,2)
NSTEMI	113	(%37,3)
UAP	47	(%15,5)

STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez miyokard enfarktüsü, UAP: kararsız angina pectoris

### Hastane içi klinik sonuçlar

Hasta popülasyonu, PPI kullanıp kullanmamalarına göre 2 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde ve PPI alt gruplarına göre incelendiğinde hastanede yatarken elde edilen sonuçlar tablo 2'de verilmiştir.

Hastane içi angina pectoris, dispne, dekompanse KY bulguları, aritmi, kardiyak belirteç yüksekliği, EKG değişikliği, KAG ihtiyacı, yeniden girişim ihtiyacı, reenfarktüs ve ölüm gelişimi açısından PPI kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların sadece 1'inde hastane içi transfüzyon ihtiyacı olmayan GİS kanama gelişti ve o da PPI kullanan grupta idi.

Hastane içi angina pectoris, aritmi, kardiyak belirteç yüksekliği, EKG değişikliği, reenfarktüs, tekrarlayan KAG ve yeniden perkütan koroner girişim (PKG) ihtiyacı, GİS kanama ve hastane içi ölüm açısından PPI subgrupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken; hastane içi dispne ve KY gelişimi omeprazol kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.

### Hastaların 1. ay klinik sonuçları

İkiyüz elli bir hastanın 1. ay verileri değerlendirilebildi. Tablo 3'de hasta popülasyonunun 1. ay kontrollerinde elde edilen sonuçlar verilmiştir.

Tablo 2: Hastane içinde gelişen komplikasyonlar ve PPI kullanımı ilişkisi

	PPI (+) n= 232	PPI (-) n= 71	p	Lansoprazol n=90	Pantoprazol n=115	Omeprazol n= 20	Rabeprazol n= 7	P
Angina pectoris	(14) %6,0	(4) %5,6	1,000	(4) %4,4	(6) %5,1	(4) %20	0	0,169
Dispne	(12) %5,2	(1) %1,4	0,313	0	(8) %6,9	(4) %20	0	0,001
KY	(18) %7,8	(1) %1,4	0,054	0	(12) %10,2	(6) %30	0	<0,001
Aritmi	(17) %7,3	(3) %4,2	0,428	(3) %3,3	(11) %9,3	(3) %15	0	0,177
Kardiyak Belirteç Yüksekliği	(9) %3,9	(5) %7,0	0,329	(1) %1,1	(5) %4,2	(3) %15	0	0,062
EKG değişikliği	(14) %6,0	(4) %5,6	1,000	(4) %4,4	(6) %5,1	(4) %20,0	0	0,169
STEMI	(1) %0,4	0	1,000	0	0	(1) %5,0	0	0,066
NSTEMI	(11) %4,7	(4) %5,6	0,757	(2) %2,2	(6) %5,1	(3) %15,0	0	0,931
KAG ihtiyacı	(20) %8,7	(3) %4,2	0,218	(4) %4,4	(13) %11,1	(3) %15	0	0,156
PKG ihtiyacı	(16) %6,9	(4) %5,6	1,000	(4) %4,4	(10) %8,5	(2) %10,0	0	0,688
GİS kanama	(1) %0,4	(0)	1,000	0	(1) %1,0	0	0	1,000
Ölüm	(13) %5,6	(1) %1,4	0,201	(3) %3,3	(7) %5,9	(3) %15	0	0,145

PPI: Proton pompa inhibitörleri, KY: Kalp yetersizliği, EKG: Elektrokardiyografi, STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez miyokard enfarktüsü, KAG: Koroner anjiyografi, PKG: Perkütan koroner girişim, GİS: Gastrointestinal sistem

Tablo 3: Hastaların 1. ay klinik sonuçları

	PPI (+) N= 196	PPI (-) N= 55	p	Lansoprazol N=74	Pantoprazol N=99	Omeprazol N=16	Rabeprazol N=7	p
Angina Pectoris	(6) %2,6	(3) %5,5	0,381	(3) %4,4	(3) %3,0	0	0	1,000
Dispne	(10) %4,7	(3) %5,6	0,728	(4) %5,4	(4) %4,0	(2) %12,5	0	0,602
KY	(6) %3,1	(1) %1,9	1,000	(1) %1,4	(3) %3,0	(2) %2,5	0	0,215
Aritmi	(2) %1,0	(1) %1,9	0,526	0	(2) %2,0	0	0	0,596
Kardiyak belirteç yüksekliği	(1) %0,5	0	1,000	0	(1) %1,0	0	0	1,000
EKG değişikliği	0	0	0	0	0	0	0	0
KAG ihtiyacı	(8) %3,6	(2) %3,6	1,000	(2) %2,7	(6) %6,0	0	0	0,700
STEMI	(2) %1	0	1,000	0	(2) %2,0	0	0	0,593
NSTEMI	(3) %1,6	0	1,000	0	(3) %3,0	0	0	0,497
PKG ihtiyacı	(7) %3,1	(2) %3,7	0,688	(1) %1,4	(6) %6,1	0	0	0,506
GİS kanama	0	0	0	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0

PPI: Proton pompa inhibitörleri, KY: Kalp yetersizliği, EKG: Elektrokardiyografi, STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez miyokard enfarktüsü, KAG: Koroner anjiyografi, PKG: Perkütan koroner girişim, GİS: Gastrointestinal sistem

Hastaların 1. ay kontrollerinde PPI kullanan ve kullanmayan hastalar ile PPI subgrupları arasında klinik ve laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

#### Hastaların 6. ay klinik sonuçları

Altmış bir hastanın 6. ay verileri değerlendirilebildi. Tablo 4'de hasta popülasyonunun 6. ayda elde edilen sonuçları verilmiştir.

Altmış bir hastanın 6. ay kontrolünde angina pectoris, dispne, aritmi, miyokard enfarktüsü, KAG ihtiyacı ve yeniden girişim ihtiyacı açısından PPI kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde klinik olaylar; lansoprazol, pantoprazol, omeprazol ve rabeprazol gruplarında karşılaştırıldığında, subgruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 4: Hastaların 6. ay klinik sonuçları

	PPI (+) N= 50	PPI (-) N=11	P	Lansoprazol N=22	Pantoprazol N=23	Omeprazol N=4	Rabeprazol N=1	P
Angina pectoris	(8) %16,0	(1) %9,1	1,000	(4) %18,2	(4) %17,4	0	0	0,952
Dispne	(7) %14	(2) %18,2	0,659	(1) %4,5	(4) %17,4	(2) %50	0	0,723
Aritmi	(1) %2,0	(1) %9,1	0,331	0	(1) %4,3	0	0	0,149
Kardiyak enzim yüksekliği	0	0	0	0	0	0	0	0
EKG değişikliği	0	0	0	0	0	0	0	0
KAG ihtiyacı	(10) %20,8	(3) %30,0	0,678	(5) %22,7	(4) %19	(1) %25	0	0,971
STEMI	0	0	0	0	0	0	0	
NSTEMI	(3) %9,7	0	1,000		(3) %7,9	0	0	0,869
PKG ihtiyacı	(7) %14,0	(3) %27,3	0,367	(4) %18,2	(3) %13,0	0	0	0,692
GİS kanama	0	0	0	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0

PPI: Proton pompa inhibitörleri, EKG: Elektrokardiyografi, STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez miyokard enfarktüsü, KAG: koroner anjiyografi, PKG: Perkütan koroner girişim, GİS: Gastrointestinal sistem

## Tartışma

Akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye yatan ve medikal olarak veya PKG ile tedavi edilen hastalarda, klopidogrel ve aspirin ile yapılan ikili antiagregan tedavinin kardiyovasküler olayları azalttığı bilinen bir gerçektir.<sup>1,2</sup> Ancak ikili antiagregan tedavinin bilinen gastrointestinal kanama sıklığını artırıcı etkileri nedeniyle beraberinde PPI kullanımının gastrointestinal kanamayı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle DAPT ile beraber özellikle riskli hastalarda PPI tedavisi önerilmektedir.<sup>4-6</sup>

Ancak bu kombinasyonun, PPI'nin klopidogrelin antiplatelet fonksiyonlarını azaltabileceği için tehlikeli olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur.<sup>7,8</sup> Bu nedenle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2009 yılında klopidogrel ile PPI arasında ilaç etkileşimi olabileceği ve klopidogrelin etkisinin azalabileceği yönünde uyarıda bulunmuştur. Buna göre, klopidogrelin aktif metabolit düzeyinin PPI'leri ile özellikle omeprazol ile birlikte kullanıldığında yaklaşık %45 azaldığı bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Özellikle omeprazol gibi CYP2C19'u inhibe eden PPI'lerinin, laboratuvar ortamında klopidogrelle ortaya çıkan trombosit inhibisyonunu zayıflatmasına rağmen, halen klopidogrel ile birlikte PPI kullanımının iskemik olayların riskini artırdığına dair ikna edici klinik kanıtlar mevcut değildir.<sup>10</sup>

Yapılan birçok çalışma sonucunda, PPI ve klopidogrel etkileşiminin klinik sonuçlarına ait verileri çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, ikili antiagregan tedavi ile birlikte PPI kullanımının klinik problemlere neden olmadığı gösterilmişken, bazı çalışmalarda ise olası ilaç etkileşiminin klinik problemlere neden olduğu savunulmuştur.<sup>10,11</sup>

Kreutz ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada koroner anjiyoplasti sonrası klopidogrel ve PPI birlikte kullanan hastalarda, tek başına klopidogrel kullananlara göre daha fazla majör kardiyovasküler olay geliştiği gösterilmiştir. (%25'e karşılık %17,9,  $p>0,0001$ ).<sup>12</sup>

Yapılan PLATO çalışmasının bir alt grup analizinde, AKS tanısı olup klopidogrel ve tikagrelor randomize edilen hastalarda, PPI kullanımı ile 1 yılın sonunda kardiyovasküler olay gelişim oranına bakılmıştır. Birincil sonlanım noktaları olan ölüm, MI veya inme, klopidogrel verilen grupta; PPI kullananlarda, kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%13'e %10,9) ( $p=0,96$ ). Yine tikagrelor kullanan grupta, PPI kullananlarda, kullanmayanlara göre daha fazla kardiyovasküler olay geliştiği görülmüştür fakat bu sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (%11'e %9,2) ( $p=0,72$ ).<sup>13</sup>

İkili antiplatelet tedavi ile ilgili CREDO çalışmasında ise; PPI ve klopidogrel beraber kullanan hastalarda, mortalite ve majör kardiyovasküler olay oranları analiz edilmiş ve PPI kullanmayanlara göre anlamlı farklılık rapor edilmemiştir.<sup>14</sup>

Klopidogrel ve PPI'lerin birlikte kullanımının olumsuz kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerini araştırmak üzere yapılan bir metaanalizde 26 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan 2 tanesi; randomize kontrollü çalışma, geri kalanı ise retrospektif kohort çalışması idi. Metaanaliz sonucunda klopidogrel ve PPI birlikte kullanımının kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>15</sup>

Yeni oral antikoagülan olan prasugrel ile ilgili TRITON TIMI 38 çalışmasında ise; 13.608 hasta, prasugrel ve klopidogrelle randomize edilmiştir. Bu çalışmanın alt gurup analizinde PPI kullanımının klinik etkilerine bakılmıştır. Bu çalışmada randomizasyon sırasında hastaların %33'ü PPI kullanmaktaydılar. PPI kullanan hastalar genelde daha yaşlı, daha fazla kadın cinsiyetli, daha fazla UAP veya NSTEMI tanısı olan hastalardan oluşmakta idi. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları; kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI ve ölümcül olmayan serebrovasküler olay olarak değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası oranları, klopidogrelle randomize edilen hastalardan PPI kullananlarda %11,8 ve PPI kullanmayanlarda %12,2 olarak saptanmış ve anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,80). Prasugrel kullananlarda da benzer sonuçlar bulunmuştur.<sup>15,16</sup>

Toplam 93.278 hastadan oluşan 23 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, klopidogrel ve PPI ilişkisi incelenmiştir. Klinik sonlanım noktaları; AKS gelişimi, tüm nedenlere bağlı mortalite, ölüm, MI ve yeniden girişim ihtiyacı gibi kardiyovasküler olaylar olarak değerlendirilmiştir. Bu metaanaliz sonucunda PPI kullanımının mortaliteyi arttırıcı anlamlı bir etkisinin olmadığı ve kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkisinin net olmadığı gösterilmiştir.<sup>11,17,18</sup>

Klopidogrel ve PPI kullanımının kardiyovasküler olay gelişimi üzerine etkisini araştırmak amaçlı yapılan tek prospektif randomize kontrollü klinik çalışmada (COGENT); ikili antiagregan tedavi kullanması gereken 3.873 hasta, 20 mg omeprazol ve plaseboya randomi-

ze edilmiştir. Hastalar, ortalama 106 gün en fazla 341 gün takip edilmişler ancak çalışma parl kaynak sıkıntısı nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda omeprazol kullanımıyla kardiyovasküler olaylarda artış saptanmadığı ve GİS kanama oranlarının anlamlı olarak azalmış olduğu görülmüştür.<sup>19</sup>

Bizim çalışmamızda; AKS nedeniyle hastaneye yatan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların hepsi klopidogrel ve aspirin kullanmaktaydılar. Daha öncesinde PPI kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalarda gerek hastane içi, gerekse 1. ve 6. ayda kardiyovasküler olay gelişimi açısından, PPI kullanıp kullanmamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece omeprazol kullanan grupta, hastane içi dispne ve kalp yetersizliği semptomları daha fazla olarak görünüyorsa da bu hastalar dispne ve kalp yetersizliği semptomları ile başvuran ve perkütan koroner girişim sırasında ve/veya sonrasında intraaortik balon pompası ihtiyacı olan, intravenöz heparin infüzyonu alıp intravenöz PPI'lerinden elimizdeki tek seçenek olan omeprazolü kullanan hastalardı.

#### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması, omeprazol ve rabeprazol alt gruplarının az sayıda hasta içermesi, hastaların düzenli kontrollere gelmemiş olması ve 1.-6. ay sonuçlarına tüm hastalarda ulaşılamamış olması, çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Ancak ülkemize ait verileri içermesi yönünden önemli olacağı kanısındayız. Bu konuda yapılacak in vivo ve klinik takibi birlikte içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Sonuç

Çalışmamızda, hem hastane içi dönemdeki, hem de 1. ay ve 6. aydaki klinik sonuçlara bakıldığında, PPI alan ve almayan hastalar arasında kardiyovasküler olay gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı saptandığından; ayrıca PPI alt grupları arasında da fark tespit edilmediğinden, ikili antiagregan tedavi ile birlikte PPI kombinasyonunun güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak yine de FDA uyarısı ve mevcut kılavuzların da ışığında, hastanın gastrointestinal kanama riskinin derecesi göz önüne alınarak PPI tedavisinin başlanması uygun olacaktır.

## Kaynaklar

1. 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)2011. (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines>)
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
3. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2010;31:2501-5
4. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
5. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al: ACCF / ACG / AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122:2619-33.
6. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, et al: Position paper of the Working Group of three Polish National Consultants in internal medicine, gastroenterology, and cardiology on prevention of gastrointestinal complications during antiplatelet treatment. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(6): 347-8.
7. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
8. Aubert R, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation* 2008;118(1):815-6.
9. Food and Drug Administration. Public Health Advisory 17 November 2009: updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (accessed 15 December 2009).
10. D'Ugo E, Rossi S, Caterina R. Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid? *Intern Emerg Med* 2010. DOI 10.1007/s11739-013-1000-4
11. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: Effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:810-23.
12. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA (2010) Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 30(8):787-96.
13. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al: Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes with clopidogrel and Ticagrelor: Insights from PLATO. *Circulation* 2012;125(8):978-86.
14. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation* 2008;118(1):815-6.
15. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al: Lack of significant interaction between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: Meta-analysis of existing literature. *Dig.Dis.Sci* 2012;57(5):1304-13.
16. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-997
17. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al: A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-8.
18. Huang CC, Chen YC, Leu HB, et al: Risk of adverse outcomes in Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105:1705-9.
19. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al: Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-17.

## Yazı Kayıt

**Geliş Tarihi:** 04.11.2013

**Kabul Tarihi:** 19.02.2014

**Yazışma Adresi:** Demet Menekşe Gerede, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Sıhhiye, Ankara

**e-posta:** drmeneksegerede@yahoo.com