

## Düşük doz aspirin ve klopidogrel kullanımına bağlı gastrointestinal yan etkilerin değerlendirilmesi

The gastrointestinal adverse effects of low dose aspirin compared with clopidogrel

Ayşe ÇARLIOĞLU<sup>1</sup>, Mehtap ERKMEN UYAR<sup>1</sup>, Aydın KARANFİL<sup>2</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>3</sup>, Burak UZ<sup>1</sup>

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı<sup>1</sup>, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı<sup>2</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>3</sup>, Ankara

**Giriş ve amaç:** Aspirin gastrointestinal sistemdeki olumsuz yan etkilerine rağmen kullanım kolaylığı, uzun yıllara giden bilgi birikimi ve maliyeti nedeniyle klinik kullanımda en etkili olan antiplatelet ajandır. Aspirin yerine kullanılacak diğer bir ilaç klopidogrel'dir. Biz de bu çalışmada aspirin ve klopidogrel kullanımı ile gastrointestinal yan etkilerin endoskopi, semptom skorlaması ve gastrointestinal kanama takibiyle değerlendirilmesini amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyonu veya geçici iskemik atağı olan 34'ü kadın, 16'sı erkek, yaş ortalaması 59±10 olan toplam 50 hasta alındı. Bu hastalara randomize olarak aspirin 100 mg/gün veya klopidogrel 75 mg/gün verildi. **Bulgular:** Çalışmamızın sonuçlarına göre düşük doz aspirin ya da klopidogrel kullanan hastalarda istatistiksel olarak kanama riski, semptom skoru ve endoskopik bulgularla anlamlı bir farklılık saptanmadı (P>0.5). **Sonuç:** Her iki ilaç da gastrointestinal yan etkiler açısından güvenilir görünmektedir. Klopidogrel'in aspirini tolere edemeyen hastalar için alternatif olabilmesi konusunda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

**Anahtar sözcükler:** Aspirin, klopidogrel, gastrointestinal yan etki

**Background/aims:** Aside from its gastrointestinal adverse effects, aspirin is the most efficacious antiplatelet agent in clinical use today because of its easy usage, long-term experience and low cost. A related drug, clopidogrel, has been proposed as a substitute. Our aim was to evaluate the gastrointestinal adverse effects of aspirin and clopidogrel usage by means of endoscopy, symptom scoring and following gastrointestinal bleeding. **Materials and methods:** Fifty patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, congestive heart failure, hypertension or transient ischemic attack (34 F, 16 M, average age: 59±10) were included in the present study. The participants were randomized to receive either aspirin 100 mg/day or clopidogrel 75 mg/day. **Results:** According to the results of our study, there were no statistical differences in hemorrhagic risk, symptom scores or endoscopic findings in patients who had used low-dose aspirin or clopidogrel (P>0.5). **Conclusions:** Our results indicate that aspirin and clopidogrel are comparable drugs. Further investigations are needed to evaluate whether clopidogrel may be used instead of aspirin to avoid its gastrointestinal adverse effects.

**Key words:** Aspirin, clopidogrel, gastrointestinal adverse effect

### GİRİŞ

Aspirin antiplatelet bir ajan olup uzun zamandır yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak aspirinin önemli gastrointestinal yan etkilerinin olması kullanımını kısıtlamaktadır. Aspirin tedavisi alan hastaların %5.2 ile %40'ında orta derecede gastrik semptomlar, %8 ile %2.6'sında mide ülserleri ve %1'inden azında şiddetli gastrointestinal kanama oluşmaktadır. Plasebo ile bu olayların insidansı daha azdır: gastrik semptomlar için %0.7-%34 ve ülserler için %0-%1.2'dir (1). Her ne kadar bu yan etkilerin insidansı doza bağımlı ise de (2) düşük dozlarda aspirin kullanımına rağmen gastrointestinal yan etkiler nedeniyle zaman zaman tedavi durdurulmak zorunda kalınmaktadır.

Son yıllarda gastrointestinal yan etkileri daha az olan yeni ilaçlar tedavi protokollerine katılmıştır. Klopidogrel bu ilaçlardan biridir. Aspirin ve klopi-

dogrel'in gastrointestinal yan etkilerine dair pek çok çalışma yapılmıştır (3-6). Biz de bu çalışmada aspirin ve klopidogrel kullanımı ile gastrointestinal yan etkilerin endoskopi, semptom skorlaması ve gastrointestinal kanama takibiyle değerlendirilmesini amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

2004 Ocak ayından itibaren hastanemiz polikliniklerine başvuran, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, diyabet, konjestif kalp yetmezliği veya hipertansiyon tanılarında biri veya daha fazlası olan 34'ü kadın (%68), 16'sı erkek (%32), yaş ortalaması 59±10 olan toplam 50 hasta, aspirin 100 mg/gün veya klopidogrel 75 mg/gün verilerek serbest olarak randomize edildi. Sigara,

nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) alımı, epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık hissi, epigastrik yanma, epigastrik dolgunluk, şişkinlik, epigastrik huzursuzluk, çabuk doyma, bulantı-kusma, geğirme, flatulans, regürjitasyon sorgulandı. Son 3 ay içerisinde aspirin veya diğer NSAID kullanan hastalar ile klopidogrel veya proton pompa inhibitörü alan hastalar çalışmaya alınmadı. Sigara içen hastalarda çalışma dışında bırakıldı.

Semptom skorları hesaplandı. Semptom skorları gündüz epigastrik, gece açlık ağrısı, bulantı-kusma, regürjitasyon, abdominal dolgunluk, erken doyma, şişkinlik, gaz, geğirme semptomlarından her biri var olduklarında 1, yokluklarında ise 0 puan verilerek değerlendirildi ve toplam semptom skoru bu 5 puanın toplanması ile elde edildi (7).

Sıfır ve 2. ay endoskopileri yapıp kaydedildi. Endoskopi için midazolamla 0.07-0.1 mg/kg premedikasyon yapıldıktan sonra, %10 Lidokain HCl sprey ile boğazın lokal anesteziyi takiben Olympus-GIFXQ 240 endoskopi ile özofagus, mide, duodenum değerlendirildi. Başlangıç endoskopi sonrası aspirin veya klopidogrel başlandı. >10 eroziv lezyon ve peptik ülseri olanlara 30mg/gün proton pompa inhibitörü (PPI), lansoprazol, verildi. Diğerlerinden semptomatik olanların antiasit kullanımına izin verildi. Bazal endoskopisi yapılan hastalardan *H. pylori* (+) olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Antiasit kullanımına rağmen dispeptik şikayetleri geçmeyen (epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık hissi, epigastrik yanma, regürjitasyon), >10 eroziv lezyon ve peptik ülseri olan 3 hasta çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel analizlerde Spearman korelasyon rank testi kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların 34'ü kadın, 16'sı erkek, yaş ortalaması 59±10 bulundu. 36 hastaya aspirin (%72), 14 hastaya klopidogrel (%28) başlandı. Aspirin ve klopidogrel alan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Grupların semptom skorları 2 farklı zamanda (0. ve 2. ay) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farksızdı. Aspirin ve klopidogrel alan grupların izlem süresince semptom skorları karşılaştırıldığında fark saptanmadı (0.719, P=0.570). 0 ve 2. ayda ortalama semptom skorları sırasıyla aspirin için 0.263-0.274, P=0.600, klopidogrel için 0.263-0.215, P=0.500 bulundu (Tablo 2).

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

	Aspirin	Klopidogrel
Toplam	36	14
Erkek	11	5
Kadın	25	9
Yaş ortalaması	60 ± 8	56 ± 6

**Tablo 2.** Aspirin ve klopidogrel alan gruplarda semptom skorları

	Aspirin	Klopidogrel
0. ay	0.263	0.263
2. ay	0.274	0.215
P değeri	P=0.600	P=0.500

Başlangıç endoskopilerine göre aspirin alan grupta 3 gastrik ülser, 5 eroziv gastrit, 4 duodenal ülser, 10 gastrit ve/veya bulbodüdenit saptanırken diğerlerinde patoloji yoktu. Klopidogrel alanlarda ise 1 gastrik ülser, 1 duodenal ülser, 7 gastrit ve/veya bulbodüdenit saptandı, 5'i normal olarak rapor edildi (Tablo 3). 2. ayın sonunda aspirin alan grupta 1 hastanın eroziv gastriti halen devam ediyordu; fakat ülserler düzelmmişti ve hiçbirinde kanama gözlenmemişti. Bununla birlikte başlangıçta normal olan 1 hastada eroziv gastrit saptandı. Klopidogrel grubunda ise ülserler iyileşmişti, 3'ünde gastrit ve/veya bulbodüdenit hali devam ediyordu, hiçbirinde kanama gözlenmemişti.

**Tablo 3.** 0. ay endoskopilerine göre hastalarımızda saptanan bulgular

	Aspirin	Klopidogrel
Eroziv gastrit	5	-
Gastrit ve/veya bulbodüdenit	10	7
Gastrik ülser	3	1
Duodenal ülser	4	1
Normal	14	5

## TARTIŞMA

Antiplatelet tedavi serebral ve kardiyovasküler olaylar ile vasküler nedenli mortaliteyi belirgin olarak azaltmaktadır (8). Antiplatelet tedavi sıkça ortaya çıkan gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kısıtlanabilir; bunlar UK iskemik atak çalışmasına göre dispepsiden (%31) hayatı tehdit eden kanama veya gastroduodenal ülser perforasyonuna (%3,1) kadar değişmektedir (9). Bu risk yaşlı hastalarda artmaktadır. Olası gastrik yan etkilerini azaltmak amacıyla sükralfat, misoprostol, antiasitler, histamin-2 reseptör antagonistleri, PPI ile birlikte kullanılmaktadır (5,10) ve

masif gastrointestinal kanamalar dışında aspirin tedavisine devam edilmektedir (5). Bizim çalışmamızda sadece >10 eroziv lezyon ve peptik ülseri olanlara 30 mg/gün PPI verildi, 2 ay sonra aspirin ve klopidogrel alımının devamına rağmen ülserlerin iyileştiği görüldü.

Aspirinden daha etkili yeni antiplatelet ajanlar geliştirme çabaları ile birlikte yüksek riskli hastalarda kombine antiplatelet kullanımına ait klinik çalışmalar sürdürülmektedir. Aspirinin sistemik ve topikal yan etkileri bulunmaktadır. Günümüzde "enterik-kaplı" formlarla topikal yan etkiler önlenmeye çalışılmaktadır. Buna rağmen plasebo ile karşılaştırıldığında yine de üst gastrointestinal kanalda kanama sıklığı ve gastrik şikayetlerin sayısında artma vardır (1-2). Çalışmamızda bütün hastalara enterik kaplı aspirin verilmiştir. Gerçek neden, absorbe olduktan sonra bile aspirinin sistemik etkilerinin devamı olabilir. Aspirinin kullanıldığı küçük bir endoskopik çalışmada enterik kaplı formül alanların %60'ında mide mukozası erozyonu ile karşılaşırken, enterik kaplı olmayan aspirin verilenlerde bu oran %90 olarak rapor edilmiştir (1). Bu sonuçlara göre, böyle bir formülasyonun sınırlı relatif bir koruyucu etkisi vardır. Bununla birlikte, enterik-kaplı aspirinin absorpsiyonunun, mideden absorpsiyonu yansıtmadığı henüz bilinmemektedir.

Yan etkiler doza bağımlı olabileceğinden yüksek doz aspirinden (>325mg/gün) kaçınılmalıdır. Bizim çalışmamızda aspirin düşük dozlarda (100 mg/gün) verilmiştir. Aspirin küçük dozlarda bile gastrik problemler, üst gastrointestinal kanama ve küçük kanama epizodlarına neden olabilir. Bizim çalışmamızda her 2 ilaç grubunda da üst gastrointestinal kanamaya rastlanmamıştır.

Klopidogrel platelet agregasyonunu aspirinden farklı yollarla inhibe eden tiklopidin benzeri tienopiridin türevi yeni bir antiplatelet ajandır. Aspirin tromboksan A2 sentezi için gerekli olan siklooksijenaz enzimini inhibe ederek platelet agregasyonunu engeller (11). Tienopiridinler adenozin difosfatın bağlanmasını inhibe ederek platelet

agregasyonunu irreversibl olarak inhibe eder. Klopidogrel siklooksijenaz inhibisyonu yapmadığı için prostaglandin-bağımlı mukozal protektif mekanizmaları bozmaz ve böylece düşük gastrointestinal yan etki oluşturması yanında ülser iyileşmesini de geciktirmez (12, 13). Klopidogrelin koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik damar hastalığında sekonder korumada klinik etkinliği randomize kontrollü bir klinik çalışmada (CAPRIE-Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) aspirine üstün bulunmuştur (14). Ayrıca, gastrointestinal komplikasyonlar klopidogrel (dispepsi %0,97, gastrointestinal kanama %0,52) ile aspirine (dispepsi %1,22, gastrointestinal kanama %0,72) göre daha az oranda görülmüştür. Ancak klopidogrel maliyetinin yüksek oluşu en büyük dezavantajdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre düşük doz aspirin ya da klopidogrel kullanan hastalarda istatistiksel olarak kanama riski, semptom skoru ve endoskopik bulgularda anlamlı bir farklılık saptanmadı (P>0.5). Çalışmamızda endoskopik bulgular ve semptom skoru olarak düşük-orta riskli hasta grubu değerlendirilmiştir. Buna göre her iki ilaç da güvenilir görünmektedir. Klopidogrelin aspirini tolere edemeyen hastalar için alternatif olabilmesi konusunda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Kanama açısından yüksek riskli hasta grubu (endoskopide yapışık pıhtı, visible vessel veya arteriyel fışkıрма) çalışmamızda değerlendirilmeye alınmamıştır. Bu hastalarda ilk endoskopik hemostaz sonrası yaklaşık %10 tekrar kanama riski mevcuttur (15). Aspirinin unstabil anjinada %23 ve akut miyokard infarktüsünde %51 oranında kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı (16, 17) göz önüne alınırsa, böyle hastalarda aspirin ve klopidogrel güvenilirliğini araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, non-ST elevasyonlu akut koroner sendromlarda aspirin ve klopidogrel birlikte kullanımının faydalarını gösteren çalışmalar sunulmaktadır (18). İkili aspirin ve klopidogrel tedavisinin aktif peptik ülserli hastalarda güvenli kullanımı ile ilgili geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Moshefegh K, Redondo M, et al. Antiplatelet effects of klopidogrel with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 699-705.
2. Scrutinio D, Cimminiello C, et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1259-65.
3. Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 10-3.
4. Bhatt DL, Chew DP, et al. Superiority of Klopidogrel Versus Aspirin in Patients With Prior Cardiac Surgery. *Circulation* 2001; 103: 363-8.

## Aspirin, klopidogrel ve gastrointestinal yan etkiler

5. Ng FH, Wong BC, et al. Klopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 359-65.
6. Ng FH, Wong SY, et al. High incidence of klopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 443-9.
7. Perri F, Ciement R, Festa V, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: Role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 : 2082-8.
8. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
9. UK\_TIA Study Group. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-54.
10. Limmer S, Ittel TH, et al. Secondary and primary prophylaxis of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs or low-dose-aspirin: a review based on four clinical scenarios. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 719-28.
11. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199-209.
12. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, et al. Introduction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 287-97.
13. Sihigeta J, Takahashi S, Okabe S. Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcers in rats. *J pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 1383-90.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic event (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
15. Wong SK, Yu LM, Lau JY, et al. Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 2002; 50: 322-5.
16. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, but not either among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
17. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 131: 1369-75.
18. Yusuf S, Zhao F, Mehta ST, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.