



Yeni Antiagreganlar: Tiklopidin ve Klopidoğrel

Ertuğrul BOLAYIR*

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Sivas

Tiklopidin ve klopidoğrel'in etki mekanizmaları literatür ışığında gözden geçirilmiştir

Anahtar Kelimeler: Tiklopidin, Klopidoğrel, Trombosit agregasyon

The new antiaggregants: Ticlopidine and Clopidogrel

The effects of ticlopidine and clopidogrel are reviewed.

Key words: Ticlopidine, Clopidogrel, Platelet aggregation

Ateroskleroz; serebrovasküler, kardiyovasküler ve periferik arter hastalıklarının temel nedenini oluşturmaktadır. Antitrombosit ajanlar trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe ederek trombus gelişimini önlemektedir. Mevcut tedavi seçenekleri etkinlik ve güvenilirlik açısından verimli bir seçenek sunamamaktadır. Dolayısı ile ateroskleroz gelişmiş olan hastalarda meydana gelebilecek vasküler olayların azaltılabilmesi için yeni ilaçların geliştirilmesi gerekir. Bu makalede üstün etkinlik düzeyi ve olumlu güvenilirlik profiline sahip, Türkiye piyasasında mevcut olan tiklopidin ve klopidoğrel gözden geçirildi.

TİKLOPİDİN

Trombositler adenosin difosfat (ADP), kollojen, plazminojen aktivatör faktör (PAF), prostaglandinler (PG-G2 ve PG-H2), trombin, serotonin, adrenalın ve vazopressin gibi maddelerle membran üzerindeki reseptörler aracılığı ile aktif olup agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarını gerçekleştirirler. ADP bağlanması ardından trombosit membranındaki glikoprotein (Gp-IIb ve Gp-IIIa) tipi fibrinojen reseptörlerini aktive ederek fibrinojenin bağlanmasına ve yakındaki trombositlerle birleşerek agregasyona yol açarlar. Tienopridin türevi olan tiklopidin esas olarak ADP' a yanıt ile oluşan trombosit agregasyonunu inhibe eder.^{1,2} Araşidonik asit, kollojen, PAF, adrenalın, trombin, serotonin ile indüklenmiş olan trombosit agregasyonunu azaltır.^{1,3} Bu etkilerinin indirek olduğu söylenebilir. Plazma fibrinojen düzeyini düşürür, inmede artmış olan eritrosit agregabilitesini azaltabilir.⁴ Bir gramlık oral tek doz ağızdan verilirse ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu 4-36 saat boyunca kanama zamanını değiştirmeksizin inhibe eder.500 mg/gün tiklopidin 5 mmol/L ADP' nin yaptığı agregasyonu % 50 oranında azaltır ve kanama zamanında 1- 3 kat uzamaya neden olur.^{5,6} Tiklopidinin ADP ile başlayan trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisi 8-11 gün içerisinde maksimum düzeyine ulaşır. Kanama zamanını uzatıcı etkisinin doruk düzeye çıkışı ise 5- 6 gün alır. İki etkide ilacın kesimini izleyen 7- 10 gün içinde kaybolur. Tiklopidin trombosit membranındaki aktif durumda Gp-IIa ve Gp-IIb tipi reseptörlerine fibrinojenin bağlanmasını güçlü şekilde inhibe eder.^{7,8}

Tiklopidin gastrointestinal sistemde (GİS) hızla ve % 80- 90 oranında emilir. Plazma maksimum düzeyine çıkışı 2 saatte olur ve yemeklerle birlikte veya yemekten sonra alınması plazma düzeyinin yanısıra oral biyoyararlanımı ve gastrik toleransı artırır. Plazmada proteinlere reversibl ve % 98 oranında bağlanır. Karaciğerde yüksek oranda metabolize olur. % 60 oranında idrar ve % 23 oranında dışkı ile atılır. Tiklopidin antipirin ve teofilinin yarı ömrünü uzatır, digoksin düzeyini ise azaltır. Antiasitler tiklopidinin düzeyini azaltır.⁵

Tiklopidin 250 mg/gün dozunda sabit plazma düzeyine ulaşması takriben 7- 14 gün sürer. Yarı ömrü tedavinin ilk haftalarında giderek azalır ve bu durum metabolizmanın otoindüksiyon oluşturduğunu gösterir. Eliminasyon yarı

ömrü 24- 90 saat olduğu halde gastrik toleransın artırılması amacıyla 2x 250 mg/gün olarak tavsiye edilir. İleri yaşta tiklopidin klirensi azalır, ancak yarı ömrü gençlerinkinden pek farklı değildir.

Yan etkilerin çoğu hafif, geçici olmakla birlikte yaklaşık % 50 oranında izlenir. % 21 oranında ise tedaviyi bıraktıracıdır.¹ Seyrek fakat önemli yan etkisi nötropeni olup tedavinin 3. haftası ve 3. ayı arasında görülür. Nadiren reversibl trombositopeniye yol açar. Ağır nötropeni ve agranülositoz tablosu gelişme oranı % 0.08 olup ilaç kesimi ile ortalama 1- 3 hafta içerisinde normale döner. Şiddetli trombositopeni sıklığı % 0.1 dir. Purpura ve peteşi gibi trombositopenik kanamalar tiklopidinde aspirine oranla daha sık iken hematüri, GİS kanamaları aspirinde bariz olarak fazladır. Tiklopidinde GİS yakınmaları % 20, dermatolojik yan etkiler % 10 oranında tedavinin ilk 4 ayında görülür. Tiklopidin karaciğerde metabolize olduğundan bazı ilaçlar ile etkileşir.^{9,10}

Düşük doz tiklopidin (100 mg/gün) ve 81 mg/gün aspirin ile inmeli hastalarda kombine kullanımını inceleyen bir çalışmada kombinasyonun ayrı, ayrı ilaç kullanımından daha etkin olduğu vurgulanmıştır.¹¹

Tiklopidin gebelerde kullanılabilir. Mutajen, kanserojen etkisi klinik dozlarla gösterilmemiştir. Cerrahi durumdan 10- 14 gün öncesinden kesilmelidir. İlaç allerjisi, kanama diatezi, nötropeni, trombositopeni durumlarında kontrendikedir.¹⁰

CATS (Kanada- Amerika tiklopidin çalışması) ve TASS (tiklopidin- aspirin strok çalışması) çalışmalarında inme proflaksisinde tiklopidinin aspirine göre daha etkin olduğu saptanmıştır.^{12, 13}

Yaptığımız bir çalışmada tiklopidin (250 mg/gün) ve aspirin (100 mg/gün) kombine tedavisinin tiklopidin (500 mg/gün) ile aspirin (300 mg/gün) monoterapisine göre trombosit agregasyon oranını azaltmada daha etkin olduğunu rapor ettik.¹⁴

Tiklopidin iskemik serebrovasküler hastalıklar başta olmak üzere intermittan klodikasyo, koroner arter hastalığı, retinal ven oklüzyonu, diyabetik retinopati gibi durumlarda endikedir.^{9,10}

KLOPIDOGREL

Klopidogrel thienopyridin derivativesi olup trombosit ADP reseptör antagonistidir. Gp-IIb / IIIa kompleksinin ADP aracılığı ile gerçekleşecek olan

aktivasyonunu engelleyerek etki göstermektedir.¹⁵ Klopidogrel in vitro olarak inaktiftir. İn vivo ve ex vivo verilerde hepatik biyotransformasyon üzerinde aktivitesi mevcuttur. Ratlarda yapılan çalışmalarda karaciğere perfüze olmakta trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir.^{16,17} Klopidogrel indirek olarak fibrinojen bağlanmasında etki ettiği rapor edilmiştir. Bu etki trombositlerin yaşam süreleri boyunca (yaklaşık 7 gün) devam etmektedir.^{18,19} Klopidogrel 75 mg dozundaki oral uygulamaları takiben hızla emilmekte ve doz uygulamasından yaklaşık bir saat sonra kan dolaşımında bulunan başlıca metabolitinin plazmadaki pik seviyelerine ulaşmaktadır. Klopidogrel ve metaboliti plazma proteinlerine geri dönüşümlü bir şekilde bağlanmakta, hızlı hidroliz sürecinden geçerek karboksilik asit türevine dönüşmektedir.¹⁹

Klopidogrel vasküler endotelial yaralanmalardan sonra trombosit adezyonunu azaltır. Tiklopidinde aynı etki olmasına karşın aspirinde böyle bir etki yoktur.¹⁹ Günlük klopidogrel trombus volümünü insan kanında azaltır. Klopidogrel 50, 75, 100 mg/gün veya 500 mg/gün tiklopidin alan sağlıklı gönüllülerde 2. gün trombosit agregasyonunu önemli şekilde ADP üzerinde inhibe ettikleri görülmüştür. Bu inhibisyon 5- 7 günleri arası pik seviyelerine ulaşır. Rezidüel antiagregan aktivite tedavinin 14. Gün sonrasında 5 gün olarak rapor edilmiştir.²⁰⁻²² Klopidogrel çift kör kontrollü çalışmada nifedipin, atenolol veya her ikisini alan hastalarda trombosit aktivitesini inhibe ettiği, nifedipin ve atenololun tedavi boyunca klinik etkilerini değiştirmediği gözlemlendi.²³ Ratlarda klopidogrelin metabolik aktivitesi karaciğer enzimlerinden sitokrom- P450-1A tarafından olduğu, sitokrom- P450-2B ilede inaktif metabolitlere dönüştüğü rapor edilmiştir.²⁴ Klopidogrel üstün güvenilirliğe sahip olup biyoyararlanımı besinle ve antiasit ilaçlar ile etkilenmemektedir.²⁵ Aspirin, heparin gibi ilaçlar ile etkileşimi olmamakta, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.²⁶

İskemik riskli hastalarda aspirine karşı klopidogrelin etkinliğini araştıran CAPRIE çalışmasında her yıl risk azalımı %0.51, relatif risk azalımı % 8.7 bulunmuştur. GİS yan etkiler aspirin grubunda daha fazla gözlemlenirken, nötropeni klopidogrel alanlarda % 0.1, aspirin alanlarda % 0.17 olarak rapor edilmiştir.²⁶ Sonuç olarak klopidogrelin kardiyovasküler ve serebrovasküler riskleri azaltmada efektif bir ajan olduğu ve güvenilirlik profilinin üstün olduğu vurgulanabilir.

Yeni Antiagreganlar: Tiklopidin ve Klopidoğrel

KAYNAKLAR

1. Tavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet dependent disorders. *Drugs* 1990; 40: 238- 259.
2. Theboul J, Blatrix CE, Blanchard JH et al. The interactions of ticlopidine and aspirin in normal subjects. *J Int Med Res* 1977; 5: 405- 411.
3. Chignard M, Lalau-Keraly C, Delautier D et al. Reduced sensitivity of human platelets to PAF- acether following ticlopidine intake. *Haematol* 1989; 22: 213- 218.
4. Tohgi H, Tahohashi H, Chiba K et al. Coagulation- fibrinolysis system in post stroke patients receiving antiplatelets medication. *Stroke* 1993; 24: 801- 804.
5. Panah E, Maffrand JP, Picard C et al. Ticlopidine a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haematol* 1983; 13: 1- 54.
6. Picard C. Ticlopidine hydrochloride, relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res* 1983; 11: 119- 128.
7. Diminno G, Cerbone AM, Mattioli PL et al. Functionally thrombosis state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J Clin Invest* 1985; 75: 328- 338.
8. Easton JD. Antiplatelet therapy in the prevention of stroke. *Drugs* 1991; 42: 39- 50.
9. Hass WK, Easton JD, Adams HP et al. For the ticlopidine aspirin stroke study group: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Eng J Med* 1989; 321: 501- 507.
10. Saltiel E, Ward A. Ticlopidine a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and in platelet dependent disease states. *Drugs* 1987; 34: 222- 262.
11. Uchiyama S, Sone R, Nagayama T et al. Combination therapy with low dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 1643- 1647.
12. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The canadian american ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 25: 1215- 1220.
13. Bellavance A. For the ticlopidine aspirin stroke study group: Efficacy of ticlopidine and aspirin for the prevention of reversible cerebrovascular ischaemic events. *Stroke* 1993; 24: 1452- 1457.
14. Akyüz A, Bolayır E, Dener Ş ve ark. The effect of aspirin, ticlopidine and olw-dose combination on platelet aggregability in acute ischemic stroke: a short duration follow-up study. *European Journal of Neurology* 1999; 6: 57- 61.
15. Schror K. Antiplatelet drugs: a comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7- 28.
16. Herbert JM. Clopidogrel and antiplatelet therapy, expert opinion inverst. *Drugs* 1994; 3: 449- 455.
17. Savi P, Herbert JM, Pflieger AM et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 527- 532.
18. Gachet C, Stierle A, Cazenave JP et al. The thienopyridine PCR4099 selectivity inhibits ADP induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb- IIIa complex in rat in man. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 229- 238.
19. Herbert JM, Tissiner A, Defreyn G et al. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal profilation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1171- 1179.
20. Roald HE, Barstad RM, Kierulf P et al. Clopidogrel a platelet inhibitor which inhibits thrombogenesis in non- anticoagulated human blood independently of the blood flow conditions. *Thromb Haemost* 1994; 71: 655- 662.
21. Caplain H, Kieffer G, Thiercelin JF et al. Tolerance and clinical pharmacology of repeated administration of clopidogrel a new antiplatelet agent, at three dose levels in normal healthy volunteers. *Thromb Haemast* 1989; 62: 410.
22. Boneu B, Destelle G. Platelet antiaggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 939- 943.
23. Forbes CD, Belch JFF, Bridges AB et al. Pharmacodynamic compatibility of clopidogrel with atenolol and nifedipine comedication in patients with atherosclerotic disease. *Eur Heart* 1996; 17: 160.
24. Savi P, Combalbert J, Gaich C et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 1994; 72: 313- 317.
25. Mc Even J, Strauch G, Perles P et al. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food or antacids. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 856.
26. Mark A Creager. Results of CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vascular Medicine* 1998; 3: 257- 260.

Yazışma Adresi:

Dr. Ertuğrul Bolayır
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AD
58140 SİVAS
Tel: 346 219 1010-2156
Faks: 346 219 1284
e- mail: ebol@mynet.com