

**DERLEME****REVIEW****ANTIAGREGAN TEDAVİLER****Nevzat UZUNER****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR****ÖZET**

İnme ölüm ve sakatlıkların en önemli nedenlerinden biridir. Tekrarlayan inmeler kısmen önlenebilir ve bununla ilişkili birçok kanıta dayalı tedavi yöntemleri vardır. Aterotromboz mekanizmalarına kısaca göz atıp, ilaçların tedavi mekanizmaları göreceğiz. Günümüzde, clopidogrel, aspirin ve dipiramol'un uzun salımlı molekülleri arasında etkinlik açısından belirgin farklılık görülememektedir. Tedaviler, ilacın hem etkinliğine hem de yan etkilerinin kabul edilebilirliğine göre seçilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Antiagregan tedavi, aterotromboz, aspirin, clopidogrel.

**ANTIAGREGANT TREATMENTS****ABSTRACT**

Ischemic stroke is a major cause of morbidity and mortality. Recurrent ischemic events are partially preventable and huge number of event base medical treatments is present in the literature. We basically review of the pathogenesis of atherothrombosis and mechanisms of the drugs. Current antiplatelet treatments are not seemed to have magnificent differences regarding their efficacy. Drug treatments must be chosen not only their efficacy but also their adverse effects.

**Key Words:** Antiagregant treatment, atherothrombosis, aspirin, clopidogrel.

**Aterotromboz**

Ateroskleroz geniş ve orta çaplı arterlerin intima tabakası içerisinde gelişir. Bu sürecin erken belirteci endotel işlev bozukluğudur ve endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınımının artışı ve lipoprotein, lökosit ve diğer enflamatuvar araçlara karşı endotelin geçirgenliğinin bozulması ile kendisini gösterir. Bu plak oluşumunu hızlandırır. Plak içeriği, plağın yırtılmaya hassasiyetini belirleyen en önemli nedenidir. Yırtılmaya eğilimli plakta geniş bir lipit çekirdek, çevresinde yoğun makrofaj ve seyrek düz kas hücreleri bulunur. Plağın kabuğu ince fibröz yapıdadır. Yırtılma, sıklıkla en ince yerden ve enflamatuvar hücrelerin girdiği kısımdan olur. Bu yırtılma sonucu uygunsuz trombosit aktivasyonu ve neticede trombositlerden zengin trombus oluşumu gerçekleşir.

Aterotrombotik hastalıklarda trombositler anahtar rolü oynarlar. Trombus oluşumu 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşama başlangıç fazıdır, peşinden yayılım fazı ve sıkışma fazı gelir.

İlk aşamada trombositler endotel altındaki kollojen matrikste bir tabaka oluştururlar. Bu

tabakalaşma trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib/V/IX reseptör kompleksi ile von Willebrand faktör arasındaki doğrudan etkileşime bağlıdır. Trombositler üzerindeki glikoprotein VI ve Ia reseptörleri ile doğrudan etkileşen endotel altındaki kollojen trombositleri uyararak ADP ve TxA<sub>2</sub> reseptörlerini uyarır ve akabinde Glikoprotein IIb/IIIa reseptörü aktive olur. Bu reseptör, fibrinojene hızlı ve sıkı bir şekilde bağlanarak, trombositlerin güçlü ve sağlam trombus oluşturmaya neden olur.

Lokal olarak salınan ADP ve TxA<sub>2</sub>, dolaşan trombositleri de çekerek, trombusun büyüüp sağlam hale gelmesine neden olur. Bu yayılım fazıdır. ADP ve TxA<sub>2</sub>'nin aktive olması ile hücre içinde cyclic adenosin monofosfat (cAMP) seviyeleri düşer ve GP IIb/IIIa aktif hale gelir. Trombin, proteazın aktive ettiği reseptör (PAR-1) üzerinden etkisini gösterir. Trombin'in de fibrinojeni fibrinin içine katması ile trombus oluşumu daha da sıkı hale gelir.

## Güncel antiagreganlar

Kısaca etki mekanizmalarına bakacak olursak; Aspirin siklooksijenaz-1 (COX-1)'i geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Böylece TxA2 sentezi büyük ölçüde azalır. Clopidogrel, ADP reseptörünü geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Dipyridamol, adenozinin trombosit içine girmesini engeller. Cilostazol, fosfodiesteraz 3'ün inhibitörüdür. Abciximab ise GP IIb/IIIa inhibitörüdür.

## Akut iskemik inmede tedavi

Akut iskemik inmede iki büyük çaplı rastgele kontrollü kör olmayan çalışmada (International-Stroke-Trial-Collaborative-Group ve CAST-Collaborative-Group) test edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda iskemik inmeden sonraki ilk 48 saat içinde aspirin verilmesi hem güvenli hem de etkili bulunmuştur. Her 1000 hastadan 13 tanesi takip periyodunun sonunda bağımsız olarak yaşamını sürdürmektedir. Bundan başka her 1000 hastadan 10 tanesi tam iyileşme göstermiştir. Bunun yanı sıra, her 1000 hastadan 2 tanesinde belirti veren intrakraniyal kanama gerçekleşmiştir. Buna karşın, her 1000 hastadan 7 tanesinde inme tekrarının ve 1 tanesinde de pulmoner emboli riskinin azaldığı gösterilmiştir. Çift-kör faz III çalışmasında (AbESTT-II) GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan Abciximab iyi gidiş üzerine etkili bulunmasına karşın, takip eden faz III çalışmasında kanama riskinin yüksek olması nedeniyle durdurulmuştur.

### Öneri

Akut iskemik inmede tedavi amaçlı antiagregan kullanımı:

- Aspirin 160-325 mg yükleme dozu olarak ilk 48 saat içinde verilmelidir (Sınıf I, Düzey A).
- Eğer trombolitik tedavi planlanıyor ise ilk 24 saat içinde verilmemelidir (Sınıf IV).
- Diğer antiagreganların tek başına veya kombinasyon şeklinde verilmesi önerilmemektedir (Sınıf III, Düzey C).
- Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri önerilmemektedir (Sınıf I, Düzey A).

## Birincil koruma

Altı tane büyük randomize çalışmada aspirinin birincil koruma üzerine etkisi araştırılmıştır. 1988 ve 2001 yılları arasında toplam 45.580 kontrol

kişisine karşılık 47.293 kişi aspirin kullanmıştır. Ortalama yaş 64 olup her iki cinsi de kapsamaktadır.

Bu çalışmalarda aspirin inme riskini azaltmamıştır. Aynı bir çalışmada 45 yaş ve üstündeki 39.876 sağlıklı kadınlarda aspirin kullanımı inme riskini azaltmıştır.

Ancak tüm nedenlere bağlı ölümlerde bir azalmaya yol açmamıştır. Diğer antiagregan ilaçlar ile birincil koruma çalışması henüz yoktur.

### Öneri

Birincil korumada aspirin:

- Düşük riskli kişilerde inme riskini azaltmamaktadır (Sınıf I, Düzey A).
- Risk faktörü olarak sadece non-valvuler AF olan ve 65 yaşından küçüklere aspirin verilebilir (Sınıf I, Düzey A).
- Risk faktörü olarak sadece non-valvuler AF olan 65-75 yaşları arasındakilere aspirin veya oral antikoagulan tedavi verilebilir (INR: 2,0-3,0) (Sınıf I, Düzey A).
- Kanama riski az ve gastrointestinal toleransı iyi olan 45 yaş üzeri kadınlarda aspirin verilebilir (Sınıf I, Düzey A).

## İkincil koruma

Aspirin doza bağlı olmadan (50-1300 mg/gün) geçici iskemik atak veya iskemik inmeden sonra inme tekrarını göreceli olarak %13 oranında azaltır. Düşük (160 mg/gün ve altı), orta (160-325 mg/gün) ya da yüksek (500-1500 mg/gün) dozlarda etkinlik açısından fark olmamasına karşın yan etkiler yüksek dozlarda daha fazla görülmektedir.

Dipyridamol, aspirin ile benzer etkiye sahiptir. Ayrıca 200mgx2/gün dozda ve aspirin (38-300 mg/gün) ile birlikte verildiğinde vasküler ölüm, inme ya da MI riskini sadece aspirin kullanımına göre anlamlı derecede azaltır (RR 0,82; 95%CI 0,74-0,91). Dipyridamol, baş ağrısı yapar, ancak dozun yavaş yavaş artırılması ile baş ağrısı sıklığı azaltılabilir.

CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) çalışmasında 75 mg/gün clopidogrel ile 325 mg/gün aspirin karşılaştırılmıştır. Aterotrombotik hastalığı (geçirilmiş MI, inme ya da geçici iskemik atak ve periferik damar hastalığı) olan 19.185 hasta ikincil koruma için takip edildiler. Sonuçta iskemik inme, MI ve vasküler ölüm clopidogrel grubunda %5,3

iken aspirin grubunda %5,8 olarak gerçekleşti. Göreceli risk azalması (%8,7; p=0,043) anlamlı bulundu.

(Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) çalışmasında, ST yüksekliği olmayan akut koroner sendromlu 12.562 hasta aspirin (75-325 mg/gün) kullanmakta iken clopidogrel (300 mg yükleme dozunu takiben 75mg/gün devam dozu) veya plasebo şeklinde randomize edilmişlerdir. İkili antiplatelet tedavi ile kardiyovasküler ölüm, MI veya inme anlamlı derece düşük (%9,3'e karşın %11,4, P= 0.001, saptanmıştır. Bunun yanı sıra, kanama oranı yüksek (%3,7'e karşılık %2,7; p=0.001) bulunmuştur.

MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High Risk patients) çalışmasında 7.599 hasta clopidogrel ve aspirin ya da clopidogrel ve plasebo şeklinde randomize edilmişlerdir. İskemik inme, hastaneye yatış veya ölüm arasında anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın ciddi kanama riski ikili ilaç kullanımında artmış görünmektedir.

Yakın geçmişte CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) çalışmasında klinik olarak saptanmış aterotrombotik hastalığı olan veya aterotrombotik hastalığı olmayıp ta risk faktörleri olan toplam 15.603 hastayı kapsamaktadır. Bu hastalara clopidogrel (75 mg/gün) ve düşük doz aspirin (75-162 mg/gün) ya da plasebo ve düşük doz aspirin verilerek ortalama 28 ay izlenmiş. Birincil sonlanma noktası olan MI, inme ya da kardiyovasküler ölüm oranları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (%6,8'e karşılık %7,3; p=0,22). Buna karşın ikili antiagregan alan grupta anlamlı olmasa da yüksek oranda kanama saptanmıştır.

Kanıtlanmış aterotrombotik hastalığı olan alt grupta ise (12.153 hasta) birincil sonlanma noktasında belirgin azalma görülmüştür (%6,9'a karşılık %7,9; p=0,046). Buna karşın sadece risk faktörlerinin var olduğu grupta (3.284 kişi) birincil sonlanma noktasında anlamlı olmasa da artma görülmüştür (%6,6'a karşılık %5,5; p=0,20).

Ek olarak, önceden MI, inme veya semptomatik periferik arter hastalığı olan 9.478 hastalık alt grupta, birincil sonlanma noktası açısından ikili antiagregan kullananlarda anlamlı derecede azalma meydana gelmiştir (%7,3' karşılık %8,8; p=0,01. Ancak orta derecede kanama yine bu

grupta yüksek saptanmıştır (%2,0'a karşılık %1,3; p=0,004).

Özetle, clopidogrel vasküler olaylardan korumada aspirinden hafifçe daha etkilidir. Yüksek riskli (geçirilmiş iskemik inme, periferik arter hastalığı, semptomatik koroner arter hastalığı ve diabet olanlar) hastalarda ise çok daha etkilidir.

Tek başına clopidogrel kullanımını ile kıyaslandığında aspirin ve clopidogrel kullanımının etkinlik açısından bir üstünlüğü olmadığı gibi, kanama oranını arttırmaktadır. Benzer şekilde kombinasyon kullanımı, tek başına aspirin kullanımına göre de tedavi üstünlüğü sağlamamakta, aksine kanama oranları artmaktadır.

Cilostazol ile ilgili 2 büyük çalışma var. Bu çalışmalar Asyalı hastalar üzerinde yapılmıştır. Toplamda 3.447 hasta ya 2x100mg/gün cilostazol veya 81-100 mg/gün aspirin verilmiştir. Birincil sonlanma noktası olan inme, MI ve vasküler kaynaklı ölüm cilostazol grubunda %6,8 iken aspirin grubunda %9,4 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde inme tekrarında da cilostazol grubunda belirgin azalma görülmüştür (%4,9'a karşılık %6,1). Bu etkinliğe karşın serebral kanama cilostazol grubunda çok az rastlanmıştır (%0,53'e karşılık %2,1).

#### Öneri

İkincil koruma:

- Antiagregan tedavi verilmelidir (Sınıf I, Düzey A).
- Antikoagulasyon alamayan hastalara antiagregan tedavi verilmelidir (Sınıf I, Düzey A).
- Eğer mümkün ise dipridamol ve aspirin kombinasyonu veya sadece clopidogrel verilmelidir. Bunlara alternatif olarak aspirin veya cilostazol verilebilir (Sınıf I, Düzey A).
- Aspirin ve clopidogrel kombinasyonu özel durumlar (unstable anjina veya son 12 ayda non-Q wave MI ya da yeni stent takılması) dışında önerilmemektedir (Sınıf I, Düzey A).

#### Güncel antiagregan tedavinin sınırlamaları

İkili antiagregan kullanılmasına karşın hastalarda tekrarlayan trombotik olaylar olmaktadır. Artmış kanama riski bir diğer sınırlayıcı etkidir. Aspirin doza bağlı olarak kanama riski oluşturur. Aspirine clopidogrel eklenmesi daha fazla kanama riski demektir. Ayrıca genetik özellikler ilaçlara

cevapsızlık oluşturabilirler.

### Yeni antiagreganlar

Prasugrel, tienopridin grubunda ADP reseptör inhibitörüdür. Ticagrelor, tienopridin olmayan ve direkt etkili bir ADP reseptör inhibitörüdür. Ayrıca etkisi çok hızlı (2 saat) başlar ve hızlı (12 saat) kaybolur. Prasugrel, hızlı etkili ve güçlü bir trombosit ADP inhibitörüdür. Etkinlik ve güvenilirliği TRITON (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) çalışması ile test edilmiştir. Bu çalışmada perkutan koroner girişim planlanan orta ve yüksek riskli akut koroner sendrom olan 13.608 hasta aspirin ve prasugrel (60 mg yükleme ve 10 mg/gün devam dozu) ile aspirin ve clopidogrel (300 mg yükleme ve 75 mg/gün devam dozu) karşılaştırılmıştır. Birinci sonlanma noktası olan kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme aspirin ve prasugrel grubunda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (%9,9'a karşılık %12,1; p=0,001).

Ancak, aspirin ve prasugrel grubunda kanama oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Büyük kanama (%2,4'e karşın %1,8; p=0,03), hayatı tehdit eden kanama (%1,4 ve %0,9; p=0,01) ve ölümcül kanama (%0,4 ve %0,1; p=0,002). Ek olarak aspirin ve prasugrel alan grupta anlamlı derecede transfüzyon gerekmiştir (%4'e karşın %3; p=0,001). Artmış kanama riski, aspirin ve prasugrel verilen grupta birçok alt grup analizlerinin yapılmasına neden olmuştur. Geçici iskemik atak ya da imeli hastalarda net olarak zararlı olduğu gösterilmiştir.

Ticagrelor, direkt etkili ADP reseptör inhibitörüdür. Çok hızlı etki başlangıcına (2 saat) sahiptir ve 12 saat içinde de etkisi biter. Clopidogrel ile kıyaslandığında çok daha güçlü inhibisyon yapmaktadır. Etkinlik ve güvenilirliği PLATO (Platelet Inhibition and Clinical Outcomes) çalışması ile test edilmiştir. Akut koroner sendromu olan 18.624 hasta ticagrelor (180 mg yükleme dozu ve 90 mgx2/gün devam dozu) ve aspirin ya da clopidogrel (300-600 mg yükleme dozu ve 75 mg/gün devam dozu) ve aspirin almışlardır. Birincil sonlanma noktası olan vasküler ölüm, MI veya inme, ticagrelor grubunda anlamlı derecede düşük (%9,8'e karşılık %11,7; p=0,001) bulunmuştur. Ek olarak ticagrelor grubunda herhangi bir nedenden dolayı ölüm oranı çok düşük (%4,5'a karşılık %5,9; p=0,001) saptanmıştır.

Ticagrelor grubunda büyük kanama anlamlı derecede daha yüksek (%4,5'a karşılık %3,8; p=0,03) bulunmuştur. Ayrıca başka yan etkiler de ticagrelor grubunda daha fazla görülmüştür.

### Yeni antiagregan tedavinin sınırlamaları

Prasugrel ve ticagrelor çok daha güçlü trombosit inhibisyonu yapmalarına karşın, bunlarda sadece ADP reseptörlerine karşı etkindirler ve diğer trombosit agregasyon yolları açıktır. Yan etkilerinin de fazla olması güçlü inhibitör etkinliklerinden kaynaklanıyor gözükmektedir.

### Daha yeni antiagregan tedaviler

Güncel antiagregan tedavi ile birlikte yeni geliştirilen antiagreganlar TxA2 ve ADP üzerinden etki etmekte ancak tedaviler tam anlamı ile başarılı olmamaktadır. Bunun nedeni diğer agregasyon yollarının halen açık olmasıdır. TxA2 ve ADP, hem hemostaz hem de trombus için gerekli olan başlangıçtaki trombosit kümeleşmesi ve tabakalaşması yollarında yer alırlar. Diğer trombosit aktivasyonu PAR-1 ile olmaktadır. Bu thrombin ile aktive olan bir yoldur ve hemostaz için gerekli değildir. Ancak trombus oluşumunun devam etmesi için gereklidir.

Bu da tekrarlayan trombotik olayların önüne neden geçilemediğinin bir yanıtıdır. Ayrıca fibrinojenin fibrine dönme aşamasında yer almadığı için kendiliğinden kanama oluşturma riski de düşüktür.

İki yeni PAR-1 reseptör inhibitörü test edilmektedir. Atopaxar faz II çalışmasında test edilmektedirler. Güvenlik ve etkinliği iki adet faz II çalışması ile test edilmiştir. Akut koroner sendromlu 241 ve yüksek riskli koroner arter hastalığı olan 263 Japon hastada (J-LANCELOT) her hangi bir kanama riski (%5'e karşı %6,6; p=0,73) plaseboya karşı benzer bulunmuştur. Ayrıca yan etkiler konusunda da her iki grup arasında farklılık bulunmamıştır.

LANCELOT Akut koroner sendrom çalışmasında da atopaxar ile aspirin ve clopidogrel kombinasyonu, plasebo ile aspirin ve clopidogrel kombinasyonu test edilmiştir. ST segment yüksekliği olmayan akut koroner sendromlu hastalarda kanama oranları benzer bulunmuştur. Kardiyovasküler ölüm, MI veya inme ya da tekrarlayan iskemi oranları da benzer bulunmuştur. Diğer yan etkiler içerisinde atopaxar grubunda karaciğer enzimleri aşırı yükselmiştir.

Vorapaxar da, PAR-1 antagonisti olup güçlü ve seçici olarak trombinin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe eder. Faz II çalışmalarından olumlu sonuçlar gelmesine karşın, Faz III çalışmalarının iskemik inme ayağı iskemik inmesi olan hastalarda aşırı intrakraniyal kanama ile komplike olduğundan, güvenlik nedeniyle durdurulmuştur.

Daha yeni, etkin ve güvenli antiagregan ilaçların kullanımı için çalışmalar devam etmektedir. Henüz ilaç olarak önerilmelerine zaman vardır ve 2008'de önerilen güncel tedavinin çok fazla değişmediğini bilmekte yarar vardır.

## KAYNAKLAR

- Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1197-1207.
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482-2494.
- Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):403-412.
- Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1800-1814.
- The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997 May 31; 349 (9065): 1569-81.
- CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997 Jun 7; 349 (9066): 1641-9.
- Centocor I. Centocor, Inc. And Eli Lilly and Company Halt Phase 3 Trial Of Reopro For Stroke. October 28, 2005. Available at: [http://biospace.com/news\\_story.aspx?StoryID\\_853&full\\_1](http://biospace.com/news_story.aspx?StoryID_853&full_1).
- European Stroke Organisation Executive Committee (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 25:457-507
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. *Lancet* (2006) 367:1665-1673
- Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:368-80.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
- Bath PM, Cotton D, Martin RH, et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROFESS subgroup analysis. *Stroke* 2010;41:732-8.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- CURE Steering Committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 ;345:494-502.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331e7.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-1717.
- Aw D, Sharma JC. Antiplatelets in secondary stroke prevention: should clopidogrel be the first choice? *Postgrad Med J* 2012; 88: 34-37.
- Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. (Review) Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057.
- Goto S, Ogawa H, Takeuchi M, et al. Double-blind, placebo-controlled phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high risk coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2601-2613.
- O'Donoghue M. LANCELOT ACS: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a reversible PAR-1 thrombin receptor antagonist in patients with acute coronary syndromes. Presented at the 2010 TCT Congress. September 21- 25, 2010. Washington, DC.
- Fintel DJ. *Vasc Health and Risk Management* 2012; 8: 77-89.
- Schwarting M. Interim review alters phase III studies of novel antithrombotic therapy. Available from: <https://www.dcri.org/news-publications/news/2011-news-archives/interim-review-alters-phase-iii-studies-of-novel-antithrombotic-therapy?searchterm=vorapaxar>.