

## Akut koroner sendrom tedavisinde oral antitrombosit tedavi

### Oral antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndrome

Dr. Rıdvan Yalçın

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet-** Son yıllarda kardiyolojide özellikle de akut koroner sendromun (AKS) tanısı ve tedavisinde hızlı gelişmeler olmuştur. Bu yazıda, AKS'de oral antitrombosit tedavinin güncel kılavuzlardaki yeri gözden geçirildi. AKS'de plak rüptürü ateroskleroz içeriğinin trombositler ile temasına ve çok kısa sürede trombosit agregasyonu ve trombus tıkaçı oluşumuna yol açtığından AKS'nin tedavisinde trombosit agregasyonu inhibisyonu mutlaka etkin bir şekilde yapılmalıdır. Bu nedenle aspirin ve P2Y<sub>12</sub> inhibitörü ile ikili antitrombosit tedavi AKS tedavisinin köşe taşıdır. P2Y<sub>12</sub> inhibitörü klopidogrelin genetik ve farmakokinetik özellikleri antitrombosit etkide ve etkinin kaybolma süresinde yetersizliğe neden olduğundan kanama riski kabul edilebilir sınırlarda, antitrombosit etkinliği fazla olan prasugrel, tikagrelor ve kangrelor gibi yeni P2Y<sub>12</sub> inhibitörlerini devreye sokmuştur. Şu an Türkiye'de ruhsatlı olan prasugrel AKS'de koroner anatomisi bilinen, baypas yapılmayacak hastaların sadece perkütan koroner girişimlerinde (PKG) kullanılmaktadır. Diyabetli hastalarda ve subakut trombus önlemede etkin bulunmuştur. Fakat, transiyent iskemik atak geçirme öyküsü olanlarda kontrendike oluşu, kanama riskinden dolayı 75 yaş üstü ve 60 kg altıda verilmeme (veya doz azaltımı) önerisi sınırlayıcı yönüdür. Türkiye'de ruhsatlı diğer ilaç tikagrelordur. AKS tedavisinde koroner anjiyografi yapılmadan başlanılabilmesi, hem PKG'de hem de medikal tedavi gibi geniş bir yelpazede kullanımı ve mortaliteyi azaltması avantajlı yanıyla günde iki doz alınması ve bazı hastalarda dispne yapması kısıtlayıcı yönü olarak düşünülmektedir. Yeni P2Y<sub>12</sub> inhibitörlerinin günlük pratiğimizde kullanımının yaygınlaşması bu ilaçların antitrombotik etkinliğini, kanama riskini, mortaliteye etkisini ve hastaların uyuncunu gösterecektir.

**Summary-** In recent years, there have been rapid developments in cardiology, particularly regarding the diagnosis and treatment of acute coronary syndromes (ACS). In this article, we reviewed the position of oral antiplatelet therapy in current guidelines. Since plaque rupture in ACS leads to a contact between atheroma content and platelets, resulting in rapid platelet aggregation and formation of thrombus plug, the ACS treatment must provide an effective inhibition of platelet aggregation. Therefore, dual antiplatelet therapy with aspirin and a P2Y<sub>12</sub> inhibitor is the cornerstone of ACS treatment. The fact that the genetic and pharmacokinetic properties of clopidogrel, a P2Y<sub>12</sub> inhibitor, cause insufficient antiplatelet efficacy and inadequate offset of action has led to the introduction of new P2Y<sub>12</sub> inhibitors such as prasugrel, ticagrelor and cangrelor, which offer an improved antiplatelet efficacy with a bleeding risk within acceptable limits. Prasugrel, which is currently approved in Turkey, is used in ACS only for percutaneous coronary intervention (PCI) in the patients with a known coronary anatomy and without an intended bypass surgery. It has been found prasugrel is found to be efficient in the diabetic patients and for the prevention of subacute thrombus. However, it has limitations such as being contraindicated in the patients with a TIA history, and recommended not to be used (or used with dose reduction) in the patients above the age of 75 years and those with a body weight less than 60 kg. The other approved agent in Turkey is ticagrelor. It allows starting treatment without coronary angiography and can be used in a wide spectrum including PCI and medical treatment, and decreases mortality, all of which are advantages; however, it causes dyspnea in some patients and is dosed twice daily, which are considered as limitations. The widespread use of new P2Y<sub>12</sub> inhibitors in daily practice will demonstrate the antithrombotic efficacy, bleeding risk, effect on mortality and patient compliance associated with these drugs.

Öğrenci ve rotasyona gelen doktorların hepsi “kardiyoloji kliniğindeki öğretim üyeleri ve asistanların kılavuzlara çok önem verdiklerini ve günlük pratiklerinde kullanmaya özen gösterdiklerini” söylüyorlar. Doğru bir gözlem. Çünkü kardiyologlarla kılavuzların amacı bir; o anki güncel bilimsel verilerin ışığında en etkin ve güvenilir şekilde tanı, tedavi ve cihaz kullanımı stratejilerinin uygulamak. Bilimsel verilerin kılavuza, oradan günlük pratiğimize yansımaları ve sonuçlarının gözlemlenmesi; bize hemen hemen her alanda kanıt dayalı yaklaşımı benimsetmiştir. Anekdotal yaklaşım tamamen bırakılmış hatta uzman uzlaşısı bilgiler, retrospektif araştırmalar ve olgu sunuları kanıt düzeyi düşük kabul edilen C grubunda yer almış ve randomize çalışmalarla test edilmeyi bekliyor. Kanıt düzeyi en yüksek olarak nitelendirilen A grubu; birden fazla randomize çalışma veya meta-analizlerden elde edilen verileri içerirken tek randomize çalışma veya randomize olmayan büyük ölçekli çalışma verilerinin kanıt düzeyi B grubu olarak kabul edilmiştir. Örneklem büyüklüğü, çift kör olması, güçlü son noktalar (ölüm, ME, inme) kanıt düzeyini yükseltirken daha yumuşak son noktalar (hastaneye yatış, fonksiyonel düzelme, ağrı azalma vs) kanıt düzeyini alt evreye indirmektedir. A ve B kanıt düzeyi birçok toplum verilerini içerirken C grubu daha lokalize verileri yansıtmaktadır.

Kılavuzlarda endikasyon önerileri de evrelendirilmiştir. “Sınıf I” öneri faydası zararından çok üstün, nerdeyse mutlak yapılmalı anlamındadır. “Sınıf IIa” faydası daha fazla; yapılsa iyi olur veya yapılması uygun anlamındayken “Sınıf IIb”; yapılabilir fakat faydasının az olacağı veya kâr/zarar oranının eşit olabileceğini düşündürmektedir. “Sınıf III” ise; o tedavi veya işlemin yapılmaması gerektiğini, gereksiz, faydasız, etkisiz hatta kontrendike olduğunu ifade eder. Tabii ki bilim değişkendir; yeni klinik araştırma veya meta-analiz sonuçları, teknolojinin gelişmesi, yeni ilaçların bulunması ve bunların gerçek dünyada günlük pratiğimizde kullanılabilirliğinin test edilmesi kanıt düzeylerini ve endikasyon sınıflarını değiştirmektedir. Kılavuzlardaki bu güncel bilgiler hastanın bireysel özellikleri başta çalışma ortamı, kalp takımı, ekipman, hastane ve doktor bazlı morbidite ve mortalite sonuçları ve diğer koşulların (SGK, Sağlık Bakanlığı geri ödeme endikasyonları) farklılıkları dikkate alınarak uygulanabilmektedir.

Son yıllarda özellikle akut koroner sendromun

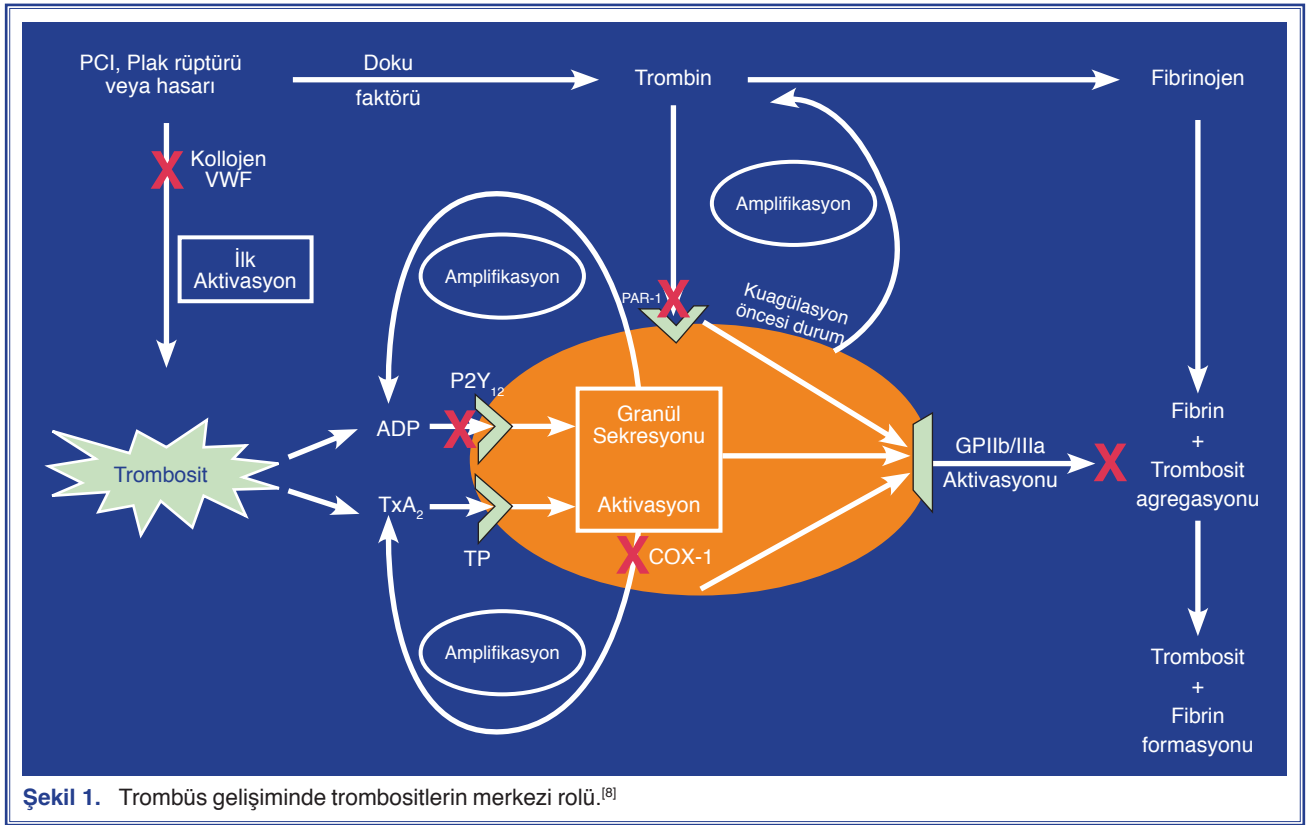
(AKS) tanı ve tedavisinde hızlı gelişmeler olmaktadır. 2004’den beri AKS dışı kardiyoloji konularında 1-2 yeni kılavuz çıkarken 2007 yılından sonra ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME), kararsız anjina /ST yükselmez miyokart enfarktüsü (KA/STYzME) ve revaskülarizasyon

alanında Avrupa ve Amerika başta, bilim dünyasından hemen her yıl yeni kılavuz veya güncellemeler çıkması bu gelişimin bir göstergesidir.<sup>[1-7]</sup> Bu yazıda AKS’de oral antitrombosit tedavinin özellikle bu güncel kılavuzlardaki yeri gözden geçirildi.

AKS’nin patofizyolojisindeki plak rüptürü ve erozyonuna bağlı gelişen trombüsün lümeni tıkama derecesi ve distal embolizasyonu ile koroner kan akışını bozması miyokart iskemisinden nekroza doğru giden bir süreçte rol oynamaktadır. Aterom içeriği ile temasın aktive ettiği trombositler adenosin difosfat (ADP) ve TxA<sub>2</sub> salgılayarak diğer trombositler üzerindeki ADP ve TP reseptörlerini uyarmakta; degranülasyonla diğer trombositler aktive olmakta; aktive trombositlerdeki nihai reseptör olan GPIIb/IIIa aracılığı ile trombosit agregasyonu ve trombüs tıkaçı gerçekleşmektedir (Şekil 1).<sup>[8]</sup> Trombositler sadece tromboz oluşumunda değil inflamasyon ve mitojenik gelişimde de rol oynamaktadır.<sup>[9]</sup> AKS’de aterotromboz önemli bir köşe taşı olarak görüldüğünden hastane içi tedavi ve ikincil korunmada trombosit agregasyonu ve koagülasyonun önlenmesi tedavinin ilk basamaklarını oluşturur.<sup>[10]</sup> Her gün dolaşıma yaklaşık 10<sup>11</sup> yeni trombosit katılmakta ve ihtiyaç halinde bu sayı 10 kat artabilmektedir. Bir trombositin insanda yaşam süresi de yaklaşık 10 gün kadardır.<sup>[11]</sup> Bu fizyolojik veriler antitrombotik tedavide göz önünde tutulmaktadır. Özellikle AKS’de trombosit agregasyonunun mutlaka etkin bir şekilde önlenmesi gerekmektedir. Fakat tek bir mekanizma ile trombosit agregasyonu yeterli güçte önlenemediğinden trombositler üzerinde değişik yerleri etkileyen ilaçların birlikte kullanılması gerekmektedir. Etki yerlerine göre farklı 3 sınıf antitrombosit ilaç vardır. Türkiye’de ruhsatlı COX-1 inhibitörü (aspirin), ADP reseptörü P2Y<sub>12</sub> inhibitörü (tik-

#### Kısaltmalar:

ADP	Adenosin difosfat
AKS	Akut koroner sendrom
DES	Drug-eluting stent - İlaç kaplı stent
ESC	European Society of Cardiology - Avrupa Kardiyoloji Derneği
KA	Kararsız anjina
KABG	Koroner arter baypas grefti
ME	Miyokart enfarktüsü
PPI	Proton pompa inhibitörleri
PKG	Perkütan koroner girişim
STYzME	ST yükselmez miyokart enfarktüsü
STYME	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
TIA	Transiyent iskemik atak



Şekil 1. Trombüs gelişiminde trombositlerin merkezi rolü.<sup>[8]</sup>

lopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) ve GPIIb/IIIa inhibitörü (tirofiban) bu amaçla kullanılmaktadır. GPIIb/IIIa inhibitörleri intravenöz kullanıldığından, bir P2Y<sub>12</sub> inhibitörü olan tiklopidin de ciddi yan etkileri nedeniyle pratik kullanımda olmadığından yazımızda ele alınmayacaktır.

AKS'de antiagreganlarla yolculuk aspirinle başlamıştır.<sup>[12]</sup> Kararsız anjina da aspirin kullanımı ölüm ve reinfarktüsleri anlamlı derecede azaltmıştır. Yükleme dozu 150 mg'dan aşağı olmamak<sup>[13]</sup> şartıyla 150-325 mg enterik olmayan aspirin kısa sürede TxA<sub>2</sub>'ye bağlı trombosit agregasyonunu tama yakın önlemektedir.<sup>[1-4]</sup> P2Y<sub>12</sub> inhibitörü olan tiyenopridinler ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunu önlemesi yanı sıra özellikle hasarlanmış endoteldeki kollajen ve trombinin indüklediği trombosit aktivasyonunu önlemede de etkin bulunmuştur.<sup>[14]</sup> Akut vasküler olayları aspirine karşı klopidogrel %10 (%4), tiklopidin %12 (%7) oranında önlemiş; aspirinle birlikte kullanılmaları ise additif etki göstermiştir.<sup>[13]</sup> CURE çalışmasında<sup>[15]</sup> AKS'de klopidogrel'in 300 mg yükleme ve 75 mg idame dozunun aspirine eklenmesi tek başına aspirin kullanımına karşı 30 gün-11 ay boyunca fatal ve non-fatal ME veya inme olaylarının görülme sıklığını azalt-

mış (%9.3 karşı %11.4) ve rölatif riskte %20 azalma sağlamıştır. Fakat klopidogrelle önemli kanamaların oranında da artış gözlenmiştir (%2.7 karşı %3.7 RR; 1.38). Net yararı yüksek bulunduğundan bu antitrombotik/kanama oranı kabul görmüş ve klopidogrel günlük pratiğimize girmiştir. Fakat elektif veya AKS'de özellikle stent takılanlarda teknik nedenler dışlandığında bile subakut trombüs ve reinfarktüslerin görülmesi klopidogreldeki tedavi açığını göstermiştir. Klopidogrel'in bu eksiklikleri *black box* uyarı olarak FDA tarafından 2010 yılında dikkatlere sunulmuştur.<sup>[16]</sup> Prodrug olduğundan klopidogrel karaciğerde 2 basamaklı enzimatik yoldan geçerek aktif metabolitine dönüşmektedir. Bu zorunluluk antitrombotik etkinin başlamasını geciktirmektedir. Ayrıca obez ve diyabetik olma gibi fenotipten; bağırsaktan emilimini etkileyen enteric ABCB 1 polimorfizminden; hepatik CYP450 enzim sistemi polimorfizminden (özellikle CYP2C19\*2) ve bu enzimatik yolları kullanan ilaçlardan etkilenen klopidogrel'in biyoyararlılığı da çok değişken olabilmektedir.<sup>[17]</sup> Yaklaşık %25-30 kadar kişide düşük fonksiyonlu CYP2C19\*2 alleli vardır. Bu allelerin potansiyel zararı (trombotik/iskemik olay artışı) bilirse de klinik yansıması ileri araştırmaları

gerektirmektedir. Aynı sorun proton pompa inhibitörleri (PPI) için de vardır; *in vitro* omeprazol klopidogrelin antitrombotik etkinliğini azaltmaktadır fakat klinikte PPI etkileşiminin iskemik olayları artırdığına dair kanıtlar yeterli değildir.<sup>[18,19]</sup> Tabii bu uyarıları abartılı bulanlarda olmaktadır. Henüz rutin genetik inceleme veya klopidogrel direncine bakılması kılavuzlarda önerilmemektedir.<sup>[1-6,16]</sup> CURRENT-OASIS 7 çalışmasında<sup>[20]</sup> yüksek yükleme dozları (600 mg) ve idame tedavinin ilk haftasında 150 mg klopidogrel verilmesi ile kanama riski abartılmadan klopidogrelin antitrombotik etkinliği artırılmış; böylece klopidogrelin antiagregan etkisinin geç başlaması kısmen bertaraf edilmiştir. Oluşma oranı nispeten düşük olsa da akut ME ve ölüm riski yüksek (%20-45) olduğundan subakut ve geç dönem stent trombüsü klopidogrel için halâ sorun olarak kalmıştır.<sup>[21]</sup> Bu nedenle antitrombotik etkinliği daha yüksek yeni ADP reseptör antagonistlerine ihtiyaç doğmuştur.

AKS'deki morbidite ve mortalitede tromboz oluşumu ile gelişen iskemik komplikasyonlar en büyük paya sahipse de antitrombosit ve antikoagülan tedavi nedenli kanamalar da önemli rol oynamaktadır. Majör kanama 30 gün içindeki ölümü 4 kat, ME'li 5 ve inmeyi 3 kat artırmaktadır.<sup>[22]</sup> Kanamaya ait hemodinamik olumsuzluklar dışında hem kan transfüzyonunun immünolojik ve inflamatuvar etkisi hem de antitrombotik ilaçların erken kesilmesi veya etkin dozda verilememesi trombo/iskemik olaylarda artışa neden olmaktadır.<sup>[23]</sup> Bu yüzden antitrombotik tedavide tromboz ve kanama dengesi çok önemli görülmektedir. Trombozu önleyerek iskemik olayları azaltma kanama riski artışını beraberinde getirmektedir. Aspirin ile başlayan bu durum özellikle ikili antiagregan kullanımında aspirinin yanına klopidogrel eklenmesi ile dikkatleri daha da çekmiştir. Artık bu alanda yenilik getiren her ilacın antitrombotik etkinliği kadar kanama riski de değerlendirilmektedir. Antiagregan etkinin artması kanamaları da artıracaktır, fakat bu kabul edilebilir sınırları içinde olmalı ya da günlük pratikte kullanılan ilaçlardan (klopidogrel) daha fazla olmamalı hatta az olmalıdır. İlaçlar hastalığı (AKS'yi) tedavi ederken ve/veya o hastalıkla ilintili son noktaları (fatal ME, non-fatal ME, inme) azaltırken kanama komplikasyonlarını (non-KABG kanamalar, intrakraniyal kanama, majör ve minör kanamalar vb) artırmamalı ve en önemlisi mortaliteyi de azaltabilmelidir.

Bu alanda yeni ilaçlar prasugrel ve tikagrelor olmuştur. Prasugrel klopidogrel gibi tiyenopridin grubundan, P2Y<sub>12</sub> reseptörüne irreversible bağlanan bir ön ilaçtır. Karaciğerde tek basamaklı enzimatik yolla aktif metabolitine dönüşür. Fakat polimorfizmden etkilenmez ve etki başlama süresi ½ saat kadar kısadır. Tikagrelor P2Y<sub>12</sub> reseptörüne reversible bağlanan, karaciğerde enzimatik yolu kullanmayan doğrudan etkili bir ilaçtır. Tiyenopridin olmayan ADP reseptör antagonistidir. Siklo-pentil-triazolo-primidin grubunun ilkidir. Etki başlama süresi prasugrelle aynıdır ve kısa sürede (2 saat) maksimal etkiye ulaşarak %80 trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu maksimal etkiye ulaşım süresi klopidogrelde 4 saat olup trombosit agregasyonu inhibisyonu da %40 civarındadır. Prasugrel ve tikagrelor EMA (Avrupa) ve FDA'dan (Amerika) kısa sürede ilaç ruhsatlarına onay almış ve nispeten hızlı bir şekilde ESC ve AHA kılavuzlarına AKS tedavisinde sınıf I endikasyonla girmiştir. Değişik yorumlar yapılsa da burada çalışmaların sonuçları kadar çalışmada karşılaştırma ilacı olan klopidogrelin eksikliklerinin de rolü vardır.

TIRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) prasugrelin AKS tedavisindeki yerini ve kullanım özelliklerini belirleyen temel çalışmasıdır. Koroner anatomisi belirlenmiş AKS'li hastalarda perkütan koroner girişim (PKG) yapılanlarda 300 mg yükleme, 75 mg/gün idame dozu kullanılan klopidogrelle kıyasla 60 mg yükleme, 10 mg/gün idame dozda prasugrelin kardiovasküler ölüm, nonfatal ME ve nonfatal inme gibi iskemik olayları azalttığı (mutlak riskte %2.2 ve rölatif riskte %19 azalma) gösterilmiştir. Bununla birlikte, prasugrel, hayatı tehdit edici ve ölümcül kanamayı kapsayan TIMI majör kanama riskinde (%1.8 karşı %2.4) de anlamlı artışa neden olmuştur.<sup>[24,25]</sup> Prasugrel transiyent iskemik atak (TIA) ve inme geçirme öyküsü olanda kontrendikedir. 75 yaş üstü hastalarda intrakraniyal kanama riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir. 60 kg altında da kanama riski artmıştır. Koroner anatomisi bilinmeyen AKS'li hastalarda ve AKS dışı elektif PKG'de çalışması olmadığından prasugrel kullanımı önerilmemektedir.<sup>[1-5]</sup>

AKS tedavisinde tikagrelorun yerini gösteren ana çalışması da PLATO'dur (Platelet Inhibition and Patient Outcomes).<sup>[26]</sup> AKS'li hastalarda ister medikal isterse PKG tedavisine alınmış olsun 600 mg yükle-

me, 75 mg/gün idame dozu kullanılan klopidogrelle kıyasla 180 mg yüklemeye, 2x90 mg/gün idame dozda kullanılan tikagrelorun vasküler ölüm, nonfatal ME ve nonfatal inme gibi primer birleşik son noktaları azalttığı (mutlak riskte %1.9 ve rölatif riskte %16 azalma) gösterilmiştir. KABG yapılmayanlarda majör kanamalarda artış olmasına rağmen KABG ile ilişkili kanamalarda artış gözlenmemiştir. Diğer ülkelere göre etkinliğin az bulunduğu Kuzey Amerika verilerinin dikkate alınarak yapılan post hoc analiz sonucuna göre tikagrelor alanlarda aspirinin günlük idame dozunun 100 mg ve altında olması (Türkiye ruhsatında 100-150 mg) gerektiği belirtilmiştir.<sup>[1,2,27]</sup> Çalışması olmadığından tikagrelorun fibrinolitik tedavi sonrası ve elektif PKG’de kullanımı önerilmemektedir. PLATO çalışmasında TİA ve inme geçirenler çok az sayıda olduğundan (istatistiksel anlamlılığa ulaşamayacağından) bu grup hastalarda da kullanımı belirsizdir.<sup>[1,2]</sup>

AKS içinde anılan “kararsız anjina, STYZME, STYME”de oral antitrombosit tedavi pek farklılık göstermemektedir. Tek fark fibrinolitik tedavi alanlarıdır. Kılavuzlarda oral antitrombotik tedavi önerileri:

1. Bütün kılavuzlarda AKS’de ilk tedavi; bir kontrendikasyon yoksa en kısa sürede enterik olmayan aspirinin çiğnetilmesidir (sınıf I, A). Oral yüklemeye dozu 150-300 mg, oral alamayanlarda parenteral aspirin (Türkiye’de rutinde yok) uygulanabilir. İdame doz 75-100 mg/gün<sup>[3,4]</sup> (81-325)<sup>[1,2]</sup> olup ömür boyudur. Tikagrelor kullananlarda 100 mg/gün ve altı aspirin idamesi önerilir. 81 mg/gün idame aspirin önerisi AHA kılavuzuna sınıf IIa, B olarak girmiştir.<sup>[1,2]</sup> Aspirin alerjisinde veya gastrointestinal sistem (GİS) intöleransında klopidogrel veya diğer P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörleri kullanımı veya desensitizasyon tedavisi önerilmektedir.

2. AKS’li hastayla ilk karşılaşıldığında aspirine ilave klopidogrel veya tikagrelor yüklemeye dozu başlanılmalıdır (sınıf I, B). Prasugrel 75 yaş üstü, 60 kg altı ve TİA/inme öyküsü olmayan ve klopidogrel kullanan hastalarda; koroner anjiyografisi yapılmış koroner anatomisi görüldükten sonra PKG yapılacaksa ve KABG düşünülüyorsa başlanılabilir (sınıf I B). STYZME’li hasta; daha önce kabul edilebilir süre içinde koroner anjiyografisi yapılmış ve PKG planlanmakta, KABG de düşünülüyorsa prasugrel başlanılabilir (sınıf IIb, C).<sup>[2]</sup> AKS ile gelen hastada kanama riski yüksek değilse; ister medikal ister PKG isterse de KABG tedavisi yapılmış olsun ikili antiagregan

tedaviye idame dozda en az 12 ay devam edilmelidir (sınıf I, A). İlaç kaplı stent (drug-eluting stent - DES) takılmışlarda 12 aydan daha uzun süre ikili antiagregan tedavinin devamı sınıf IIb öneridir.<sup>[5]</sup> Kanama riski artmış hastalarda ikili tedavinin 12 aydan daha kısa verilmesi düşünülebilir (sınıf IIa, C).<sup>[5]</sup> Aspirin alerjisinde dual antiagregan tedavi olacak diye iki P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörü kullanılmaz.<sup>[2]</sup> Klinik senaryolara göre antiagregan tedavi:

a. *STYME fibrinolitik tedavi alacaksa*: Dual antitrombosit tedavi fibrinolitik tedavi öncesi veya uygulanırken başlanabilir (sınıf I, A) Klopidogrel yüklemeye dozu ≤75 yaşda 300 mg ve idame doz 75 mg/gün’dür. 75 yaş üstünde ise yüklemeye dozu verilmez. İdame ve başlangıç dozu 75 mg/gün’dür.<sup>[1,5]</sup> Fibrinolitik tedavi sonrası medikal takip edilenlerde en az 14 gün (sınıf I, A), kanama yoksa bir yıla kadar ikili antitrombosit tedaviye devam edilmesi (sınıf I, C),<sup>[1]</sup> (sınıf IIa, C)<sup>[3]</sup> önerilir. Prasugrel ve tikagrelor fibrinolitik tedavi alacaklara başlanılmaz.<sup>[1-5]</sup>

b. *STYME fibrinolitikten sonra PKG uygulanacaksa*: Fibrinolitik tedaviyle birlikte yüklemeye dozu klopidogrel aldıysa yüklemeye dozuna gerek olmayıp idame tedavi ile devam edilir (sınıf I, C).<sup>[1]</sup> Fibrinolitik tedavi ile yüklemeye dozu klopidogrel alınmamışsa ve fibrinolitik tedaviden sonra 24 saat içindeyse klopidogrel 300 mg, 24 saatten sonra ise 600 mg yüklemeye dozu PKG öncesi veya işlem sırasında verilir. İdame 75 mg/gün ile devam edilir (sınıf I, C).<sup>[1]</sup> Fibrin spesifik ajanla fibrinolitik tedaviden 24 saat sonra veya fibrin spesifik olmayan ajanla trombolitik tedaviden 48 saat sonra PKG uygulanacaksa işlem sırasında prasugrel 60 mg yüklemeye ve 10 mg idame dozla devam edilir (sınıf IIa, B).<sup>[1]</sup> TİA/inme öyküsü olanlarda prasugrel kontrendikedir (sınıf III, C).<sup>[1]</sup> Çıplak metal stent takıldıysa 30 günden az olmamak üzere bir yıla kadar;<sup>[1,3]</sup> DES takıldıysa bir yıla kadar ikili antiagregan tedavi devamı klopidogrel için (sınıf I, C), prasugrel için (sınıf IIa, B) olarak önerilmektedir.<sup>[1]</sup> DES takılanlarda en az ikili antitrombosit tedaviye devam süresi AHA kılavuzunda<sup>[1]</sup> yok (demek ki mümkün olan en uzun süreli kullanım öneriliyor) ESC’de<sup>[3]</sup> en az 6 ay kullanım (sınıf IIb, B) öneri olarak sunulmakta.

c. *STYME primer PKG yapılacaksa*: Aspirin ve P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörlerinin yüklemeye dozları kontrol edilmeli. Klopidogrel 600 mg veya tikagrelor 180 mg veya prasugrel 60 mg yüklemeye dozu (sınıf I, B) önerilmektedir. Stent işlemi sonrası idame doz klopi-

dogrel 75 mg/gün, tikagrelor 2x90 mg/gün, prasugrel 10 mg/gün bir yıla kadar devam edilir (sınıf I, B).<sup>[1,3]</sup> ESC kılavuzu<sup>[3]</sup> ikili antitrombosit tedavide prasugrel ve tikagrelor kullanımını klopidogrele üstün tutmaktadır. DES takılan hastalarda bir yıl sonrası ikili tedaviye devam edilmesi (sınıf IIB, C) olarak önerilmekte.<sup>[1,3]</sup> Tabii ki TIA/inme geçirmişlerde prasugrel kontrendikedir (sınıf III, B).<sup>[1-6]</sup> Kanama riski yüksek hastalarda, bir yıl süreyle ikili antiagregana devam edemeyecek sosyal veya finansal engeli olanlar ya da invaziv veya cerrahi işlem görecektir; antikoagülan tedavi alma zorunluluğu olan (atrial fibrilasyon, protez kapak vs.) hastalara, DES takılmayıp çıplak stent takılmalıdır (sınıf I, C).<sup>[1]</sup> Bu durumda DES takılması kontrendikedir (sınıf III,B).<sup>[1]</sup>

*d. STYzME medikal izlenecekse:* Klopidogrel 600 mg veya tikagrelor 180 mg yükleme dozu ve idame dozla devam edilir (sınıf I, B).

*e. STYzME medikalden PKG dönerse:* Aspirin ve P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörleri yükleme dozları kontrol edilmeli. Yükleme dozları verilmiş ve idame dozda ise ek doza gerek yok (sınıf I, B). PKG sonrası idame dozla 12 ay devam edilir. Klopidogrel başlanmışlarda prasugrel verilmemek şartıyla STYME’de PKG işlemi (c şıkkı) ile aynı öneriler burada da geçerlidir.

*f. STYzME PKG yapılacaksa:* PKG öncesi koroner anjiyografi yapılmadan P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörleri başlanacaksa klopidogrel veya tikagrelor başlanır. PKG karar veriline, işlem sırasında başlanacaksa klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel başlanabilir (sınıf I, B).

*g. STYzME / STYME KABG uygulanacaksa:* Hastalarda kanama riskini azaltmak için klopidogrel ve tikagrelorun 5 gün (sınıf I, B), prasugrel’in ise 7 gün önce kesilmesi önerilmekte (sınıf I, C). Çok acilse daha kısa sürelerde de hasta KABG’ye alınabilir fakat klopidogrel ve tikagrelor için bile en az bir gün beklenilmesi önerilmektedir (sınıf IIB, C). Aspirinin kesilmeyip devam edilmesi sınıf I, B endikasyonla öneriliyor.

*h. PPI kullanımı:* İkili antitrombosit tedavi alan ve GİS kanama öyküsü olanlara (sınıf I, C)<sup>[1]</sup> endikasyonla; kanama riski yüksek hastalara (sınıf IIa, C)<sup>[1,3]</sup> endikasyonla PPI başlanması öneriliyor. Düşük kanama riskli hastalara profilaktik olarak rutin PPI başlanması önerilmemektedir (sınıf III, C).<sup>[1]</sup>

3. Üçlü tedavi alması gerekiyorsa: (AKS ± stent ile birlikte atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı, sol ventrikülde trombüsü, venöz tromboemboli olduğunda) düşük doz aspirin (75-81 mg)<sup>[12]</sup> önerilmektedir. Kumadin veya yeni antikoagülanlar (dabigatran, rivaroksaban vb.) ile prasugrel ve tikagrelorun üçlü tedavi olarak kullanımında çalışma ve kılavuz önerisi yoktur.

Antitrombosit tedavinin ilk göz ağrısı aspirin halâ kılavuzlarda yerini korumaktadır. Sadece aspirinin yüksek dozlarda etkisinden çok kanamayı artırması, düşük dozlarının da aynı antiagregan etkinliği göstermesi nedeniyle idame doz aspirinin 75-81 mg gibi daha düşük dozlarda verilmesi önerilmektedir. Klopidogrel’in tahtı kılavuzlarda özellikle ESC kılavuzlarında biraz sarsılmışı benziyor. Kılavuzların dilinde klopidogrelden çok “P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörü” ortak isim olarak kullanılmaya başlanmış bile. Aspirin intöleransında veya alerjisinde artık üç ADP reseptör antagonistinden herhangi biri kullanılabilir. AHA ve ESC kılavuz yazarları AKS tedavisinde antitrombotik etkinlikte prasugrel ve tikagrelorun klopidogrelden daha üstün olduğu verilerini kabul etmişler, fakat her üç ilacıda sınıf I endikasyonda önermektedirler. Ancak ESC kılavuzlarında prasugrel veya tikagrelora daha öncelik verilerek; bu iki ilaç yoksa veya kullanılamıyorsa o zaman klopidogrel’in başlanabileceği vurgulanıyor. Kılavuzlarda TIRITON-TIMI 38 çalışması protokolü ve özellikle kanamanın arttığı altgruplar dikkate alındığından prasugrele göre tikagrelor daha geniş bir endikasyon yelpazesinde kullanılıyor. Prasugrel’in başlanabilmesi için klopidogrel kullanılmıyor olması şartı (çapraz geçiş yapılmaması) var. AHA kılavuzlarında 600 mg yükleme dozu yapılan klopidogrel etkinlikte diğerleriyle eşit kabul ediliyor ve endikasyon önerileri bununla uyumlu; P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörlerinin hepsi aynı sınıf endikasyonda yer alıyor. Tikagrelorun PLATO çalışmasında gösterilen mortalite avantajı ne ESC ne de AHA kılavuzda da pek dikkate alınmamış ki önerilerinde diğer P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörlerine göre tikagrelora daha bir öncelik verilmemiş. Sadece prasugrel’in kısıtlılıkları öne plana çıkarılmış. Kılavuzlarda özellikle kanama riski artışı üzerinde durulmakta. Prasugrel için post hoc analizlerde ortaya çıkan kanama artışı yüzünden terapötik net etkinliğin azaldığı grup (60 kg altı, 75 yaş üstü, TIA/inme geçirmiş hastalar) her yerde uyarılıyor ve TIA/inme öyküsü olması kontrendikasyon (sınıf III) kabul ediliyor. 60 kg altı ve 75 yaş üstü hastalarda başka seçenek yoksa prasugrel yükleme dozu aynı (60

mg) ve idame dozu yarıya (5 mg) indirilerek kullanılabileceği fakat bunun bilimsel bir verisi olmadığı özellikle AHA kılavuzlarında belirtiliyor. Özellikle TIA/inme grubu hastalar AHA kılavuzlarında prasugrel kadar tikagrelor için de riskli olabileceğine dikkat çekilmiş. Kuzey Amerika'da tikagrelorun etkinliğinin diğer bölgelerden az çıkması post hoc analizde yüksek doz aspirin kullanımına bağlandığından AHA kılavuzlarında özellikle tikagrelor kullananlarda aspirin dozunun 81 mg kadar ( $\leq 100$  mg) indirdiği görülüyor.

Tikagrelorun özellikle hastaneye başvuru sırası ya da koroner anjiyografide koroner anatomi görülmeden başlanabilmesi, daha önce klopidogrel alan hastalarda tikagrelora geçiş yapılabilmesi, fibrinolitik tedavi alan hastalar hariç AKS'nin her türlü tedavi grubunda (medikal, konservatif, PKG) kullanılabilmesi kılavuzlarda yer alıyor. Tikagrelorun günde iki doz şeklinde alınması hem hasta uyuncu hem de doz unutulması riski taşıdığı, klinik önemi olmasa da dispne ve ventriküler pause yan etkisinin olduğu belirtiliyor. Kılavuzlarda prasugrel için en büyük dezavantaj; kanama riskinin yüksek olduğu grup ve koroner anatomisinin bilinmesi gereği ve ancak PKG'ye alınacak hastalarda kullanılabilme kısıtlılığı. Ayrıca etkinin geç kaybolması KABG olacaklarda bekleme süresini 7 güne uzatmakta ve prasugrele başlanmadan önce mutlaka KABG'nin dışlanmasını gerektirmektedir. Prasugrel ve tikagrelorun en önemli avantajı kısa sürede antiagregan etkinin istenilen düzeyde başlaması, subakut trombüsü azaltması ve diyabetiklerdeki olumlu etkileri olarak görülüyor. STYME'li fibrinolitik tedavi alacak hastalarda klopidogrel yükleme dozu için yaş önemli. Fibrinolitik tedaviden 24-48 saat sonrası prasugrel kullanımını AHA STYME kılavuzu öneriyor. Kararlı koroner arter hastalığında ve elektif (AKS olmayan hastalarda) PKG'de henüz prasugrel ve tikagrelorun kullanılma endikasyonu yok.

Prasugrel ve tikagrelor her hangi bir çalışmada başa baş karşılaştırılmadığından, TRITON-TIMI 38 ve PLATO çalışmaları da aynı protokolde olmadığından (klopidogrel yükleme dozu farkı, daha önce klopidogrel kullanılıp kullanılmaması, anjiyografi sonrası kullanım vs) her ne kadar aynı ilaca (klopidogrel) karşı değerlendirilseler de prasugrel ve tikagrelorun birbirlerine üstün olduğunun söylenemeyeceği belirtiliyor. Aslında birbirlerine üstün olmaları da gerekmiyor; antiagregan yeni nesil ilaçlardaki artış kullanım alanlarında daha seçici olmamızı sağlayabilir. Yeni

gelen AKS olguya İV kanglerol (henüz ruhsat almadı) veya tikagrelor verilip anjiyo sonrası KABG'ye gidecek hastalarda bekleme süresi kısaltılabilir. Klopidogrel alerjisinde diğer P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibitörleri kullanımı uygun olur. Klopidogrel altındayken (muhtemelen klopidogrel direnci olan hastalarda) subakut/geç dönem trombüs gibi trombotik komplikasyon geçirenlerde çapraz geçiş imkanı olan tikagrelor başlanabilir. Subakut trombüs riskini tolere edilemeyecek tek damara kalmış veya sol ana koroner bifurkasyon, korumasız sol ana koroner gibi darlıklara stent takılan olgularda prasugrel veya tikagrelor kullanılabilir. Sebrebral kanama riski olanlarda klopidogrel tercih edilebilir. İnvaziv işlem yapılmamış, konservatif grupta tikagrelor veya klopidogrel verilebilir. Trombolitik sonrası anjiyo yapılamamışlarda klopidogrel, yapılmışlarda riskine göre klopidogrel veya prasugrel kullanımını düşünülebilir.

Gerçek hayatta kullanım bize bu ilaçların antitrombotik etkinliğini ve kanama riskini, özellikle mortaliteye etkisini, diğer yan etkilerine hastaların toleransını veya günlük kullanım şekillerine hastaların uyuncu ile gerçek yerlerini gösterecektir. Bakalım uzun süredir kullandığımız ve tecrübe kazandığımız klopidogrelini yerini yeni nesil antipalteletler alabilecek mi?

*Yazar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.*

### Kaynaklar

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529-55. [CrossRef](#)
2. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2012;126:875-910. [CrossRef](#)
3. 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. [http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines\\_AMI\\_STEMI.pdf](http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_AMI_STEMI.pdf)
4. 2011 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys>.

5. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1147816>.
6. 2010 ESC Guidelines on myocardial revascularization. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines-revasc-ft.pdf>.
7. Canadian Cardiovascular Society Anti Platelet Guideline 2010. [http://www.ancecardio.it/it/doc/1288828511788\\_antiplatetherapyrecommendations.pdf](http://www.ancecardio.it/it/doc/1288828511788_antiplatetherapyrecommendations.pdf).
8. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhilber SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822-34. [CrossRef](#)
9. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol* 2001;154:485-90. [CrossRef](#)
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. [CrossRef](#)
11. Kaushansky K. Regulation of megakaryopoiesis. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and hemorrhage*. Baltimore: William&Wilkins; 1998. p. 173-93.
12. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11. [CrossRef](#)
13. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. [CrossRef](#)
14. Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and hemorrhage*. Baltimore: William&Wilkins; 1998. p. 1181-92.
15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
16. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Writing Committee Members, Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, et al. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:537-57. [CrossRef](#)
17. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704-14. [CrossRef](#)
18. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, 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. [CrossRef](#)
19. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1251-63. [CrossRef](#)
20. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. 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;376:1233-43. [CrossRef](#)
21. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1357-65. [CrossRef](#)
22. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-82.
23. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-62. [CrossRef](#)
24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. [CrossRef](#)
25. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31. [CrossRef](#)
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. [CrossRef](#)
27. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-41. [CrossRef](#)