

Akut koroner sendromların yeni antitrombosit ilaçlar ile tedavi stratejisinde öne çıkan konular

Prominent features of management strategies in acute coronary syndromes with the new oral antiplatelet agents

Dr. Rasim Enar

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet- Yeni oral P2Y₁₂ inhibitörleri prasugrel ve ticagrelor, 2011 ve 2012 yıllarında güncellenen akut koroner sendrom (AKS) kılavuzlarının antitrombosit tedavi stratejisinde aspirine ek olarak yerini almıştır. Klopidoğrele kıyasla daha güçlü, öngörülebilir ve daha hızlı trombosit inhibisyonu sağlayan yeni oral antitrombosit ajanlar ile ilgili çalışmalarda her iki yeni ajanın da primer son noktaları (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve inme) önlemede klopidoğrele kıyasla üstünlükleri gösterilmiştir. İlgili çalışmaların altgrup analizleri yeni ajanların etki düzeylerinin AKS'de bazı hasta altgruplarında da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur: (1) Ticagrelor ile mortalitede azalma sağlanmıştır. (2) Ticagrelor özellikle erken invazif strateji uygulanan orta ve yüksek riskli ST yükselmez AKS'li hastalarda daha etkindir. (3) Prasugrel'in tanısız koroner anjiyografi sonrası primer perkütan koroner girişim kararı alınan akut ST yükselmeli miyokart enfarktüsü olgularda daha etkin olduğu gösterilmiştir. (4) Prasugrel, diyabetli hastalarda daha etkindir. Bu bilgilerin ışığında klopidoğrel daha çok konservatif strateji ile izlenecek veya stent yerleştirilmemiş AKS'li hastalarda önerilirken, invazif strateji uygulanacak hastalarda ikili antitrombosit tedavide P2Y₁₂ inhibitörü seçiminde son seçenek olmuştur.

Summary- The novel oral P2Y₁₂ inhibitors (prasugrel and ticagrelor) have been incorporated into the recently updated acute coronary syndrome (ACS) guidelines, as an adjunct antiplatelet treatment to aspirin. The studies involving the use of new oral antiplatelet agents that are more potent, predictable and faster platelet inhibitors than clopidogrel have demonstrated superiority with respect to the primary composite endpoint (cardiovascular death, non-lethal myocardial infarction, stroke) for both prasugrel and ticagrelor compared to clopidogrel. The subgroup analysis of the relevant studies showed that these new agents differ in their level of efficacy in different ACS patient subgroups: (1) Mortality was reduced with ticagrelor; (2) Ticagrelor is especially more effective in intermediate-and high-risk non-ST elevation ACS patients in whom early invasive strategy is selected; (3) Prasugrel should be especially preferred in patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) after diagnostic angiography; and (4) Prasugrel is more effective in diabetic patients. While clopidogrel is recommended for ACS patients who are followed with a non-invasive strategy or who have not undergone percutaneous revascularization, it is the last line choice or an alternative to the P2Y₁₂ inhibitor therapy for patients undergoing invasive strategy.

Son 15 yılda akut koroner sendromların (AKS) başlıca tedavisi gelişmiş stent teknolojilerinin (ilaç salımlı stentler) kullanıldığı perkütan koroner girişim (PKG) ile birlikte uygulanan etkin antitrombotik tedaviler (ikili antitrombosit tedavi, heparinler ve uygun olgularda GP IIb/IIIa inhibitörleri) olmuştur. Bu tedavi stratejisi geleneksel PKG'nin (balon anjiyoplasti ve/veya metal stent) dezavantajlarını (akut

ve subakut trombotik stent tıkanması veya restenoz sonucu iske-minin tekrarlama) büyük ölçüde önlese de elde edilen sonuçlar yine de arzulanılan düzeyden uzaktır. Bu-

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
FLT	Fibrinolitik tedavi
KABC	Koroner arter baypas cerrahisi
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
STYME	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
STYz	ST yükselmez

Geliş tarihi: 14.08.2012 Kabul tarihi: 31.01.2013

Yazışma adresi: Dr. Rasim Enar. B 15 Cınar 03/02 Blok, D: 23, Bahçeşehir, Başakşehir, İstanbul.

Tel: +90 212 - 414 30 00 / 2448 e-posta: rasimenar@superonline.com

© 2013 Türk Kardiyoloji Derneği



nun en önemli nedeni aspirine ek olarak kullanılan klopidogrel ile antitrombosit etkinin yavaş başlaması, yeterli oranda (%80) trombosit blokajına geç ulaşılması sonucu sağlanan antitrombosit etkinin yetersizliğidir. Bunun yanında yüksek oranda kanama komplikasyonları, ilaç direnci, ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan trombosit reaktivasyonuna bağlı olarak klinik olaylarda gerigelme (rebound) etkisi ilaçların yararını kısmen törpülemiştir. Bu nedenle aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı ile ilgili olumsuzlukların aşılması için klopidogrelle kıyasla daha hızlı antitrombosit etki gösteren, daha tam ve sürekli trombosit inhibisyonu sağlayan daha güçlü yeni P2Y₁₂ reseptör inhibitörü ilaçlar (prasugrel ve tikagrelor) geliştirilmiştir. Bu ilaçların etkinliği geniş AKS'li hasta popülasyonunda yapılan referans çalışmalarda (TRITON-TIMI 38, PLATO) araştırılmış, kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (ME) ve inme gibi primer son noktalarda klopidogrelle kıyasla üstünlükleri gösterilmiştir.^[1-3] Bunun sonucu yeni antitrombosit ilaçlar 2011 ve 2012 yıllarında güncellenen AKS tedavi kılavuzlarında klopidogrelle kıyasla öncelikli olarak tercih edilmesi gereken ajanlar olarak yer almıştır.^[4-7] Ayrıca ilgili çalışmaların altgrup analizleri yeni ajanların AKS'de bazı hasta altgruplarında klopidogrelle kıyasla farklı düzeylerde etkinlik gösterdiğini de ortaya koymuştur.^[8,9]

Bu yazıda, yeni çalışmalar ışığında hazırlanmış AKS kılavuzlarının önerileri doğrultusunda biçimlendirilmiş antitrombosit tedavi stratejisi pratik kullanıma katkı sağlama amacıyla sunulmuştur.

Güncel antitrombosit tedavideki gelişmeler

Klopidogrel: Antitrombosit etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, bazı önemli özelliklerinin eksik olmasından dolayı ideal bir ajan değildir. 1) Ön ilaç olduğundan antitrombosit etkisi geç başlamakta, P2Y₁₂ reseptör inhibisyonunun maksimum etki plato-suna 4-5 günde ulaşmaktadır. 2) Ön ilacın farmakokinetikindeki bireysel farklılıklardan dolayı, trombosit inhibisyonu da bireyler arasında önemli değişkenlikler gösterebilmektedir. Bu nedenle klopidogrel alan hastaların yaklaşık %30-40'ında yeterli P2Y₁₂ reseptörü inhibisyonu sağlanamamaktadır (Klopidogrel direnci).^[10-13] 3) P2Y₁₂ reseptörlerinin geri dönüşüz olarak inhibe edilmesi koroner arter baypas cerrahisi (KABC) uygulanan hastalarda sorun yaratabilmekte, ameliyattan önceki 4-5 gün içinde alınan klopidogrel

operasyon ile ilişkili kanama komplikasyonlarını artırmaktadır.^[3]

Yukarıda bildirilen sorunları aşmak için üçüncü kuşak P2Y₁₂ antagonistleri prasugrel ve tikagrelor geliştirilmiştir. Bu ilaçlar ile yapılan faz II çalışmalarda klopidogrelle kıyasla daha etkin ve öngörülebilir bir trombosit agregasyonu sağlandığı gösterilmiştir.^[14,15] Aşağıda sonuçları özetlenen faz III çalışmalarda (TRITON-TIMI 38 ve PLATO), AKS'lerde özellikle PKG uygulanan hastalarda aspirine eklenen bu ilaçların klinik etkinliği klopidogrelle kıyasla daha olumlu bulunmuştur. Klinik kullanımda yeni ve güçlü antitrombotik ajanlar ile majör kanama riskinde klopidogrelle kıyasla anlamlı bir artış gözlenirse de, prasugrel ve tikagrelorun etkinlik ve güvenilirlik profilleri klopidogrelle kıyasla daha iyi bulunmuştur.

Prasugrel: Üçüncü kuşak tiylenopiridin grubu ilaç olup, trombosit agregasyonunu klopidogrelle kıyasla çok daha hızlı ve tutarlı olarak inhibe eder (Tablo 1). Prasugrel alındıktan sonra aktif metaboliti kanda klopidogrelle kıyasla daha erken görülür. Maksimum plazma konsantrasyonuna da daha hızlı ulaşır. Bunun yanında prasugrel'in sitokrom CYP450 izoenzimleri ile aktif metabolitine çevrilişi klopidogrelle kıyasla az etkilenir. İlacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğine CYP genotipinin etkisi çok azdır. Bu nedenle P2Y₁₂'ye bağımlı trombosit inhibisyonunun bireyler arası değişkenliği çok az olup prasugrel direnci gösteren hasta prevalansı oldukça düşüktür.

TRITON-TIMI 38 çalışmasında, PKG uygulanan orta ve yüksek riskli AKS'li hastalarda (ST yükselmeli ME [STYME] için primer PKG veya ST yükselmez [STYz] AKS için PKG) 6-15 aylık tedavide prasugrel ve klopidogrel'in etkinliği karşılaştırılmıştır.^[1] Prasugrel ile iskemik olay (ölüm, non-fatal ME, inme) veya stent trombozu anlamlı olarak daha az (%11.1 ve %2.4) gelişmiştir. Buna karşılık KABC ile ilgili olmayan TIMI majör (%1.4 ve %0.9) ve fatal kanama (%0.4 ve %0.1) sıklığı artırmıştır.^[2] Prasugrel 3 hasta alt grubunda klinik olarak çok az faydalı veya daha zararlı bulunmuştur: Serebrovasküler olay geçirmiş olanlar, 70 yaş ve üzerinde olanlar veya vücut ağırlığı 60 kg'den az olan hastalar. Diyabetik STYME'li koroner stent takılan veya tedavi altında kardiyovasküler olayları tekrarlayan hastalarda ise prasugrel klopidogrelle kıyasla daha etkili bulunmuştur. Fayda-risk oranı özellikle diyabetik hastalarda daha olumlu görülmüştür.^[8,16]

Tablo 1. Klopidoğrel ve yeni oral P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin özellikleri

Özellikleri	Klopidoğrel (Tiyenopiridin)	Prasugrel (Tiyenopiridin)	Tikagrelor (Triazolopirimidin)
Tİ başlaması	2 saat	30 dakika	30 dakika
Tİ süresi	3-10 gün	5-10 gün	3-4 gün
Dozu	YD: 600 mg PKG'de veya öncesinde FLT'de 300 mg İD: 75 mg/gün Erken PKG'ye giden, kanama riski düşük, YD: 600 mg, İD: 7 gün 150 mg/gün	YD: 60 mg, koroner anatomi görülüp PKG'ye karar verildikten sonra 1 saat içinde İD: 10 mg/gün, <60 kg olanlarda 5 mg/gün	YD: 180 mg, PKG'de veya öncesinde İD: 90 mg, günde iki defa
Tedavi uyarıları ^[4,6]	Yan etkileri: Diyare, abdominal şikayetler Allerjik döküntüler, gerekirse antihistaminik, steroit, 2-3 günde kaybolur, KLOP'a devam edilir, kaybolmazsa ilaç değiştirilmelidir (tikagrelor)	Yan etkileri: Ölümcül kanama riski yüksek Önceden P2Y ₁₂ reseptör inhibitörü alan; ≥75 yaş, aktif patolojik kanaması; GİA ve inme hikayesi olanlarda kontrendikedir. KLOP ile çapraz-reaksiyon gösterir. KLOP direnci ve allerjisinde alternatif değildir. Diyabetik, geçirilmiş ME hikayesi ve anteryor ME'de faydası en fazladır.	Yan etkileri: Semptomsuz hiperürisemi, dispne, sık uzamış R-R aralığı SA hastalık, 2. veya 3. derece AV blok ve kalıcı kalp pili olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. KLOP direncinde tek alternatiftir.

YD: Yükleme dozu; İD: İdame dozu; Tİ: Trombosit inhibisyonu; KLOP: Klopidoğrel; SA: Sinoatriyal hastalık; GİA: Geçici iskemik atak; FLT: Fibrinolitik tedavi.

Tikagrelor: P2Y₁₂ reseptörlerine bağlanan tiyenopiridin olmayan doğrudan etkili bir ilaçtır. P2Y₁₂ reseptörlerini geri dönüşümlü bağlanarak inhibe ettiğinden yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Etkisinin başlaması prasugrel gibi klopidoğrelden daha hızlı ve tutarlıdır. Buna karşılık ilacın kesilmesi ile trombosit fonksiyonları daha hızlı düzeliş antitrombosit etki daha çabuk dengelenerek kaybolur (Tablo 1).

PLATO çalışmasında, PKG uygulanan STYME veya orta-yüksek riskli STYz AKS'li hastalarda tikagrelorun klopidoğrele göre iskemik olayları önlemede etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır.^[3,9] Tikagrelor ile klopidoğrele kıyasla, primer sonlanım noktası (ölüm, ME veya inme %11.7'den %9.8'e), stent trombozu (%1.9'dan %1.3'e) ve toplam mortalitede (%5.9'dan %4.5'e) anlamlı azalma saptanmıştır. Tikagrelor ile klopidoğrele kıyasla, KABC ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama daha sık gelişmiştir (%2.8 ve %2.2, p=0.02), buna karşılık KABC ile ilgili TIMI majör kanama insidansı benzer bulunmuştur (%5.3 ve %5.8, p=0.32).

Kılavuz doğrultusunda AKS'de yeni oral antitrombosit ilaçların kullanım önerileri

Yeni AKS kılavuzlarının yeni oral P2Y₁₂ inhibitörleri ile antritrombosit tedavi önerilerine dayanak oluşturan kanıtlar şunlardır: 1) Yeni ilaçların her ikisi de klopidoğrele göre daha güçlü ve öngörülebilir antitrombotik etkiye sahiptir ve klinik kullanımda klopidoğrelinin yerine geçirilebilirler. 2) Prasugrel'in faydalı etkileri ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün (STYME) özellikle akut fazında klopidoğrelden daha fazla olup daha erken ortaya çıkmaktadır.^[16] PKG uygulanan STYME'de aspirinin yanında tercih edilecek ikinci antitrombosit ilaç olabilir.^[3] Tikagrelor ise uzun süreli sekonder korunmada daha etkili görülmüştür. Özellikle STYz-AKS'de klopidoğrele göre daha avantajlı olabilir.

AKS'de etkin antitrombosit tedavi ile ilgili pratik ipuçları

İkili antitrombosit tedavi EKG ile tanının kesinleşmesi ile birlikte (STYME, STYz-AKS) hemen uy-

gulanmalıdır. Aspirin antitrombosit tedavinin temel taşıdır. Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları ile miyokart iskemisinden şüphelenilen AKS olasılığı yüksek, semptomlu hastaya kontrendikasyonu bulunmuyorsa hemen başlanmalıdır. AKS tanısı kesinleştikten sonra aspirine zaman kaybetmeden P2Y₁₂ reseptör inhibitörü eklenmeli ve 1 yıla kadar (stent uygulanmış olanlarda tercihen) sürdürülmelidir.

Yeni oral P2Y₁₂ reseptör inhibitörleri yüksek fiyatı, her ülkede kolaylıkla temin edilememesi, bazı özel durumlarda tikagrelor ve prasugrel kanama riskinin klopidogrelle göre daha yüksek olmasından dolayı, AKS'li hastalarda aspirinin yanında ikinci antitrombosit ilacı seçerken tedavinin fayda-risk oranı ile maliyet-etkinliği de dikkate alınıp bireysel olarak değerlendirilmelidir. Kılavuzların yazım komitelerince bu ilaçlardan birinin diğerine kesin üstünlüğü onaylanmamıştır.^[7] Bununla birlikte, AKS'li ve PKG yapılacak hastalarda aspirine ilave edilecek ikinci antitrombosit ilaç olarak yeni P2Y₁₂ inhibitörlerinden biri seçilebilir.

Kılavuzların yeni oral antitrombosit ilaç kullanımı ile ilgili önerileri

Akut STYME: Aspirin (enterik olmayan) 150-300 mg hasta ile ilk tıpsal temasta çiğnetilmelidir. İkinci antitrombosit ilaç olarak; (i) Primer PKG uygulanacak kişilerde koroner anjiyografide sorumlu lezyon görülüp PKG kararı verildikten sonra, hasta önceden klopidogrel almıyorsa, 75 yaş ve üzerinde değilse, geçirilmiş serebrovasküler olay hikayesi ve yüksek kanama riski yok ise prasugrel verilmelidir. Prasugrel verilemeyeceği durumlarda sırası ile tikagrelor veya klopidogrel diğer seçeneklerdir. (ii) Şayet hastaya fibrinolitik tedavi (FLT) uygulanacaksa 300 mg yükleme dozunda, herhangi bir reperfüzyon tedavisi uygulanmayacaksa yükleme yapılmadan 75 mg/gün sürdürme dozunda klopidogrel aspirine ek olarak verilmelidir (Tablo 1). Aspirine eklenen P2Y₁₂ inhibitörü ilaçsız stent kullanımında en az 1 ay, ilaçlı stent uygulananlarda en az 6 ay (tercihen 1 yıl), stent uygulanmayanlarda ise 1 yıla kadar kullanılmalıdır.^[7]

2013'de yayımlanan çok yeni AHA kılavuzunun^[17] dikkat çekici noktaları: 1) Primer PKG'de öncelikli olarak kullanılması önerilen bir P2Y₁₂ inhibitörü yoktur. Klopidogrel, prasugrel ve tikagrelordan birisinin standart yükleme ve idame dozlarının önerilen sürede (Tablo 1) kullanılması uygun bir yaklaşımdır. 2) P2Y₁₂ inhibitörleri ile birlikte aspirinin yükleme dozunun

162-325 mg, sürdürme dozunun ise (özellikle Primer PKG'den sonra tikagrelor, FLT'den sonra klopidogrel alanlarda) yüksek doz yerine tercihen 81 mg olması düşünülebilir (sınıf IIa indikasyon). 3) FLT uygulananlarda aspirine eklenecek tek P2Y₁₂ inhibitörü standart dozda (Tablo 1) klopidogredir. 4) FLT'den sonra PKG yapılanlarda P2Y₁₂ inhibisyonu stratejisi: a) FLT ile yükleme dozunda klopidogrel almışlarda klopidogrelle sürdürme dozunda devam edilmeli. b) FLT ile yükleme dozunda klopidogrel almamış olanlarda: (i) PKG eğer FLT'den ≤24 saat sonra yapılacaksa 300 mg klopidogrel PKG öncesi veya sırasında verilmeli. (ii) PKG, FLT'den >24 saat sonra yapılacaksa 600 mg klopidogrel PKG öncesi ve sırasında verilmeli. (iii) Fibrin-spesifik ajanlarla yapılan tedaviden >24 saat ve fibrin spesifik-olmayan ilaçlarla yapılan FLT'den >48 saat sonra PKG uygulanacak hastalarda ise prasugrel 60 mg PKG sırasında verilmeli.

Özetle; yeni kılavuz prasugrel için ayrıcalıklı önerilere (primer PKG'de öncelikli tercih ve anjiyografiden sonra primer PKG kararı ile 60 dakika içinde) yer vermemiştir. Aksine her 3 P2Y₁₂ inhibitörü de eski yükleme ve sürdürme dozlarında birbirine eşdeğer gösterilmiştir.

STYz AKS: Hastanın prognozu ve iskemi-kanama riskleri (iskemik olay için TIMI veya GRACE ve kanama için CRUSADE skoru) gelişte saptandıktan sonra aspirin hastaların tümüne verilmeli ve iskemi-kanama riskine göre seçilen P2Y₁₂ inhibitörü hastanede bir an önce aspirine eklenmelidir; (i) Gelişte hemodinamik veya elektriksel denge bozukluğu ile acilen PKG'ye alınan veya hastaneye yatıştan sonra iskemik olay riski orta-yüksek bulunan ve 24 saat içinde PKG uygulanacak hastalara tikagrelor, verilemeyecekse yerine sırası ile kontrendikasyon yoksa prasugrel veya klopidogrel verilmeli; (ii) Konservatif strateji ile tedavi edilecek veya stent uygulanmayan hastalara klopidogrel veya uzun dönemde iskemi riski yüksek olanlarda tikagrelor verilebilir; (iii) PKG ile erken invazif strateji uygulanan ve kanama riski yüksek olmayanlarda klopidogrel 600 mg, takiben 6 gün 150 mg/gün, sonra da günde 75 mg verilmesi düşünülebilir.^[6]

Yeni antitrombosit ilaçlarla tedavide "gri alanlar"

1) STYME ve STYz-AKS'li hastalarda koroner anjiyografiden önce (acil ünitesinde ve hastane öncesi) rutin prasugrel verilmesi önerilmemelidir.

2) Yüksek riskli STYZ-AKS'li hastalara ilk tıpsal temasta veya önceden klopidogrel alıyor olsa dahi PKG öncesinde klopidogrel kesilip koroner anjiyografiden önce tikagrelor başlanmalı.

3) Aspirin alamayan hastalarda ilk tıpsal temasta bunun yerine klopidogrel veya özellikle STYZ-AKS'de tikagrelor verilmesi düşünülebilir.^[5] İki P2Y₁₂ inhibitörünün birlikte kullanımı önerilmemektedir.

4) STYME'de; prasugrel veya tikagrelor fibrinolitik ajanlar ile birlikte akut olarak kullanılmamalıdır.^[2] Geç başvurularda veya reperfüzyon tedavisi uygun olmayan hastalarda aspirin, klopidogrel ve heparinin faydası diğerleri ile benzer görülse de bunlara prasugrel eklenmemelidir.^[4,16]

Sonuç olarak, kılavuz önerilerinin de ışığında yeni P2Y₁₂ inhibitörleri AKS'de primer invazif girişim uygulanan hastalarda aspirine eklenecek öncelikli antitrombosit ilaçlardır. Bunlar STYZ-AKS'de tikagrelor, STYME'de prasugrel'dir. Her ikisinin de verilememesi durumunda ise klopidogrel bunların seçeneğidir. Buna karşılık, FLT verilecek veya reperfüzyon tedavisi yapılmayan STYME'ler ve konservatif strateji uygulanan STYZ-AKS'lerde seçilecek P2Y₁₂ inhibitörü klopidogrel'dir.

Kılavuzların ötesinde; (a) Tikagrelor, aspirinin kontrendikasyonu durumunda alternatif olabilir. İlk tıpsal temasta AKS tanısı kesinleşen ve invazif strateji uygulanacaklarda aspirine eklenmesi düşünülebilir. (b) Tikagrelor klopidogrel direncinde en doğru P2Y₁₂ inhibitörü seçeneği olabilir. (c) Prasugrel AKS şüphesinde veya AKS tanısı konanlarda rutin olarak kullanılmamalı, ancak tikagrelor verilemeyen ve kontrendikasyonu bulunmayan STYZ-AKS'lerde kullanılması düşünülebilir. (e) Tikagrelor ve prasugrel birlikte kullanılmamalıdır.

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

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. 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). Eur Heart J 2011;32:2999-3054.
5. Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM, Cantor WJ, Cox JL, Gupta M, et al. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): a Canadian perspective on current guideline-recommended treatment--part 1: non-ST-segment elevation ACS. Can J Cardiol 2011;27:387-401.
6. 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 [Published online July 16, 2012]. <http://goo.gl/41X0A>.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-619.
8. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118:1626-36.
9. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ 2011;342:d3527.
10. 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.
11. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;107:966-72.
12. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in com-

- bination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
13. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
14. Cattaneo M. New P2Y(12) inhibitors. *Circulation* 2010;121:171-9.
15. Sakhuja R, Yeh RW, Bhatt DL. Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Curr Probl Cardiol* 2010;35:123-70.
16. Widimsky P, Jukema JW, Meier B, Trenk D, Collet JP, Frick M, et al. Evolving strategies in the management of acute coronary syndromes with oral antiplatelet agents. *Cor et Vasa* 2012;54: e32-e38.
17. 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. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:485-510.

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom/ilaç tedavisi; aspirin/terapötik kullanım; ilaç tedavisi, kombinasyon; kanama/kimyasala bağlı; klopidogrel; miyokart enfaktüsü/epidemioloji; prasugrel; ticagrelor; trombosit agregasyon inhibitörü.

Key words: Acute coronary syndrome/drug therapy; aspirin/therapeutic use; drug therapy, combination; hemorrhage/chemically induced; clopidogrel; myocardial infarction/epidemiology; prasugrel; ticagrelor; platelet aggregation inhibitors.