

Antitrombosit tedavide yeni ilaçlar

Novel agents in antiplatelet therapy

Dr. Mehmet Ağırbaşı, Dr. Hacer Güvenç, Dr. Altuğ Çinçin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Antitrombosit tedavi akut koroner sendrom tedavisinin vazgeçilmez parçasıdır. Günümüzde kullanılan ilaçların önemli kısıtlılıkları yeni arayışları beraberinde getirmiş; yaygın direnç sorunu, etki başlangıç süresinin uzunluğu, kanama, kişilerarası değişkenlik ve diğer ilaçlarla etkileşim (proton pompa inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri) gibi kısıtlamalar araştırmacıları daha etkin ve güvenilir ilaçlar araştırmaya yönlendirmiştir. Prasugrel, AZD6140 (ticagrelor), cangrelor ve SCH 530348 (trombin reseptör antagonisti) yeni ve daha etkin ilaçlardan bazılarıdır. Klinik çalışmalarda alınan başarılı sonuçlar, bu ilaçların yakın zamanda tedavi algoritmalarına girebileceğini göstermektedir. Bu derlemede, antitrombosit tedavide yeni ilaçlar ve kavramların özetlenmesi amaçlandı.

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom/ilaç tedavisi; trombosit agregasyonu/ilaç etkisi; trombosit agregasyon inhibitörü.

Antiplatelet therapy is the cornerstone of management of acute coronary syndromes. Currently used antiplatelet drugs present several limitations that provoke new searches. These limitations include resistance, delay in the onset of action, risk for bleeding, variations in the individual response, and interaction with other medications (i.e. proton pump inhibitors, calcium channel blockers). New concepts and medications have emerged for the effective inhibition of platelets. Prasugrel, AZD6140 (ticagrelor), cangrelor, and SCH 530348 (thrombin receptor antagonist) are among some of the novel agents that survived randomized trials. In this review, we aimed to summarize novel concepts and agents in antiplatelet therapy.

Key words: Acute coronary syndrome/drug therapy; platelet aggregation/drug effects; platelet aggregation inhibitors.

Antitrombosit ilaçların etki mekanizmaları

Trombosit aktivasyonu, trombositin sağlam endotel ile etkileşimiyle başlayan birçok basamaktan oluşur. Trombositlerin endotel ile temasında ve subendotelde yerleşmesinde von Willebrand faktör ve endotel yüzey molekülü P-selektin rol oynamaktadır. von Willebrand faktörün glikoprotein (GP)Ib reseptörüne bağlanması adhezyonda kritik noktayı oluşturur.^[1,2] Bu ilk geri dönüşümlü etkileşim, trombositlerden adenosin difosfat (ADP), tromboksan A₂ (TxA₂) gibi otoaktivatör ve epinefrin, serotonin, CD40L gibi vazoaktif maddelerin salınmasını sağlar. Böylece, trombositlerin preaktivasyonu başlar. Hasarlanan endotel çevresinde, kolajen fibril içeren subendotelial matriks, trombosit üzerinde bulunan GPIIb/IIIa integrin ve GPVI reseptörleri ile temasa geçerek trombositlerde şekil değişikliğine, hücre içi kalsiyum artışına, trombosit granüllerinin salınmasına neden olur.^[1-3] Agregasyon kaskadının devamın-

da, trombositler endotelden salınan ADP ve TxA₂ gibi otoaktivatörler aracılığıyla aktive edilerek agregasyon alanına giderler.

Antitrombotik amaçla en sık kullanılan ajan olan aspirin, etkisini trombosit siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek gösterir. Aspirin TxA₂'nin oluşumunu engellerken, tiyeniopiridin grubu ilaçlar ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunu önlerler. Adenosin difosfatın bağlandığı trombosit reseptörleri, pürinerjik P2Y₁ ve P2Y₁₂ reseptörleridir. Bu reseptörlerin kendilerine özgü sinyal yolları vardır. P2Y₁ reseptörü trombositin şekil değişikliğinde ve geçici agregasyonda rol alırken, P2Y₁₂ reseptörü kalıcı agregasyonda rol alır. Dolayısıyla, P2Y₁₂ reseptörü, aynı zamanda tiyeniopiridin grubu ilaçlarının hedef molekülüdür.^[4] Diğer yandan, TxA₂, trombosit aktivasyonunu prostanoit reseptörünü uyararak cAMP'ye bağlı sinyal yolu ile sağlar.^[4] İki trombositin birbirine bağlanma-

Geliş tarihi: 25.05.2009 Kabul tarihi: 18.12.2009

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Ağırbaşı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tophanelioglu Caddesi 13/15, 34662 Altunizade, İstanbul. Tel: 0216 - 327 10 10 e-posta: magirbasli@gmail.com

sı GPIIb/IIIa integrin reseptörü ile olur. GPIIb/IIIa inhibitörlerinin hedefi olan GPIIb/IIIa integrin reseptörü, fibrinojen reseptörü gibidir ve iki trombositin bir fibrinojen molekülü ile bağlar. Fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlayan trombin, iki trombositin birbirine geri dönüşümsüz olarak bağlanmasını sağlar. Bu etkisiyle trombin, trombüs oluşumunda esas rolü üstlenen ve tüm trombosit aktivatörleri (kolajen, ADP, TxA_2 , trombin, epinefrin, vs.) arasında en etkili olandır (Şekil 1).^[1,5] Trombin reseptör antagonistleri ve yeni $P2Y_{12}$ inhibitörleri antitrombosit tedavide önemli yenilikler olarak kabul edilmektedir.

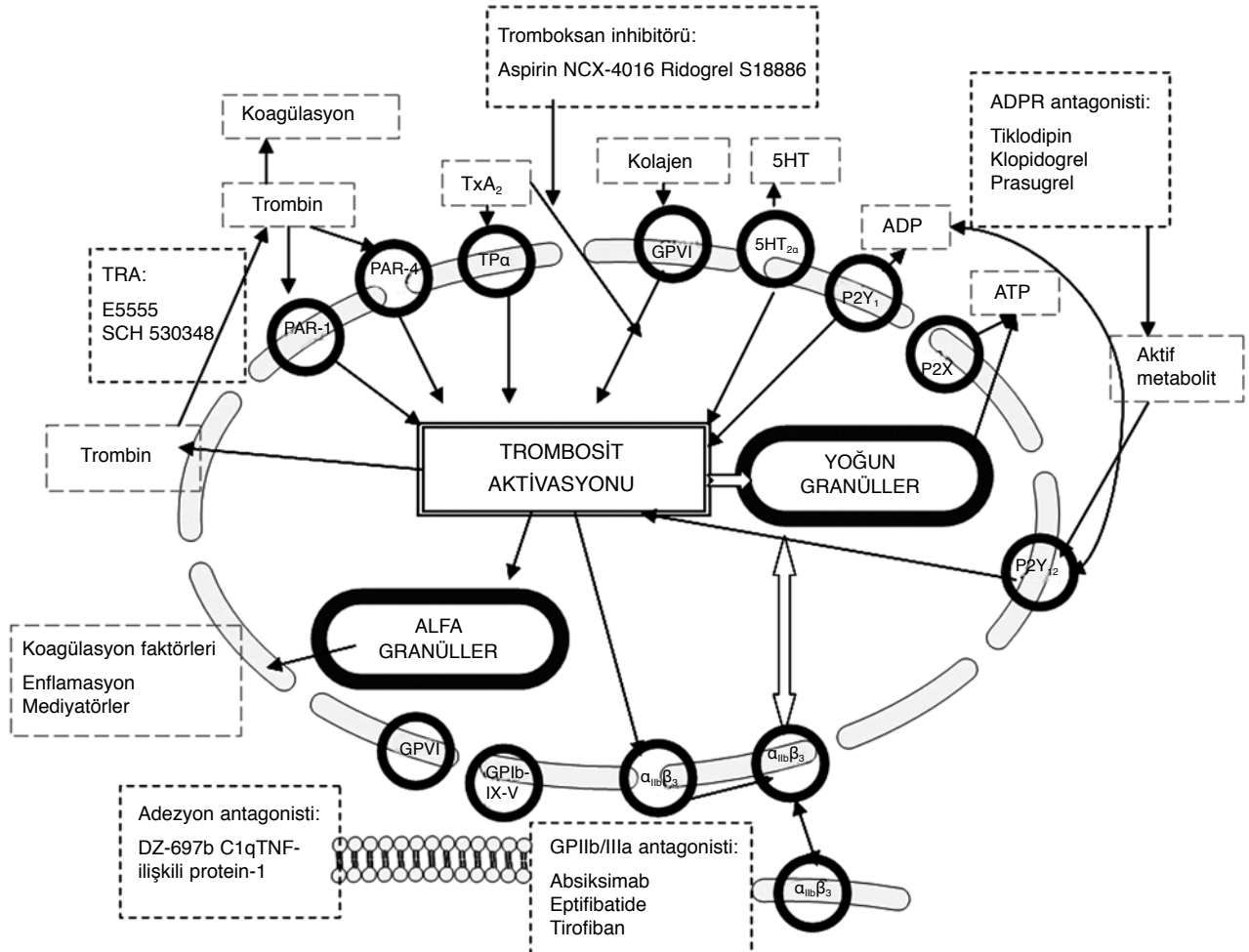
Aspirin ve klopidogrelin etkinliğini gösteren klinik çalışmalar

Akut koroner sendromlar (AKS) günümüz kardioloji pratiğinin önemli yükünü oluşturmaktadır. Akut koroner sendromlardaki ortak patoloji, aterosklerotik plağın erozyonu, yırtılması veya her ikisinin birlikte gerçekleşmesi sonucunda koroner damar içerisinde

trombüs oluşumudur.^[6] Aspirinle antitrombosit tedavinin riskli hastalarda inme, miyokart enfarktüsü (ME) ve ölüm sıklığını azalttığı gösterildiği gibi, akut olaylarda da mortaliteyi önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir.^[7] Kararsız angina pectoris, ve ST yükselmezli ME'li hastalarda aspirin uzunca süredir standart tedavidir.^[7]

Akut koroner sendromların tedavisinde kullanılan bir diğer antitrombosit ilaç olan klopidogrel ise, adenosin difosfat $P2Y_{12}$ reseptörünü inhibe eden tienopiridin grubu ilaçların en sık kullanılan üyesidir. CAPRIE çalışmasında (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at risk of Ischemic Events) yüksek riskli hastalarda klopidogrel ile aspirin primer sonlanım noktaları (iskemik inme, ME, vasküler nedenli ölüm) açısından karşılaştırılmıştır. Klopidogrel kullanımı ile olay sıklığının %8.7 oranında azaldığı görülmüştür (%5.32'ye karşılık %5.83; $p=0.042$).^[8]

Yüksek riskli hastalarda klopidogrelin yararını gösteren CAPRIE çalışmasından sonra, klopidogrelin



Şekil 1. Trombosit adhezyon ve agregasyonunda yer alan reseptörlerin tanımlanması, antitrombosit tedavide yeni ufukları beraberinde getirmiştir.

aspirin ile birlikte kullanımı birçok geniş çaplı randomize kontrollü çalışmada ele alınmış ve özellikle AKS hastalarında çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir.^[9,10]

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda yürütülmüş olan CURE çalışması (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) çokuluslu ve merkezli, randomize, çift-kör bir çalışma olup, ST yükselmeli ME dışında kalan hastaları inceleyen, konuyla ilgili en önemli çalışmadır.^[9,11,12] CURE ve PCI-CURE altgrup çalışması sonuçları, ST yükselmeli ME dışında kalan AKS hastalarında, perkütan koroner girişim (PKG) yapılsın veya yapılmıyın, erken dönemde yükleme dozu ile klopidogrelle başlanmasını ve uzun süre devam edilmesini kuvvetle desteklemektedir. Tedavinin süresi konusunda görüş farklılıkları olmakla birlikte, klopidogrelin 9-12. aya kadar kullanımı kabul görmektedir.^[13]

ST yükselmez ME'lerde ve PKG'lerde klopidogrel rutin klinik kullanıma girmiş iken, klopidogrelin ST yükselmeli ME'lerdeki yeri ile ilgili veriler çok gecikmeli olarak elde edilebilmiştir. CLARITY-TIMI 28 çalışmasında (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) fibrinolitik tedavi kararı verilen hastalarda aspirini de içeren standart tedaviye ek olarak klopidogrel (300 mgr yükleme dozunu takiben 75 mgr/gün) ile plasebo karşılaştırılmıştır. Grupların 30 günlük takip sonuçlarına bakıldığında, klopidogrel grubunda acil revaskülarizasyon, tekrarlayan ME, kardiyovasküler nedenli ölüm birleşik sonlanım noktasında %20 göreceli bir azalma sağlanmıştır (%14.1'e karşılık %11.6; p=0.03).^[14] COMMIT/CCS-2 çalışmasının (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trials) bir kolunda, 45 852 kişilik AKS grubunda (%93 ST segment yükselmesi veya dal bloku), hastalar klopidogrel ve plasebo kollarına randomize edilmiş ve tedavileri dört hafta boyunca veya taburcu olana kadar sürdürülmüştür. Çalışmanın ilk sonlanım noktası olan ölüm, tekrarlayan ME ve inmede, klopidogrel kullanılan grup lehine %9'luk (%9.3'e karşılık %10.1; p=0.002) yarar sağlanmıştır.^[15] Perkütan koroner girişim açısından uygun görülmüş olan hastaları ele alan PCI-CLARITY altgrup analizi, klopidogrelin PKG'ye giden hastalardaki etkinliğini göstermiştir.^[16]

Gerek AKS tedavisinde ve gerekse PKG'de aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımı kılavuzlara girmiştir. Bütün bu çalışmalar klopidogrelin etkinliğini göstermekle birlikte, yaygın direnç (response variability), etki başlangıcının uzun oluşu, ilaç etkileşimleri, farmakogenetik etkiler ve kanama gibi sorunlar ara-

tırmacıları daha etkin ve güvenilir ajanlar araştırmaya yönlendirmiştir.

Klopidogrelin kısıtlamaları

1. Klopidogrel direnci. Klopidogrelle yanıtta kişilerarası değişkenlik, klopidogrel direnci fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Klopidogrel direnci "ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun %10'dan daha az azalması" olarak tanımlansa da, kesin ölçüm yöntemleri halen araştırma konusudur.^[17] Klopidogrel direnci veya tedaviye farklı oranlarda yanıt, hem sağlıklı gönüllülerde hem de AKS ile başvuran hastalarda gösterilmiştir. Bir çalışmada ST yükselmeli ME olgularında klopidogrel direncinin %25'e varan oranlarda olduğu bildirilmiştir.^[18] Klopidogrel direnci ile AKS sonrası prognoz arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmaktadır. Etiyolojisi tam olarak aydınlanmamış olsa da, direncin değişken bağırsak emilimi, metabolizma, ilaç etkileşimleri ve çeşitli düzeylerdeki genetik polimorfizmlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Klopidogrel direnci ile ilgili elde edilen veriler akut olaylarda yüksek yükleme dozu kullanımını desteklemektedir.

2. Etki başlangıcının uzun oluşu: Uygun doz ve uygun zaman nedir? Klopidogrelle başlarken uygun doz ve uygun zamanın seçimi açısından elde edilmiş verilerin tamamına yakını PKG yapılan hastalardan elde edilmiştir. Perkütan koroner girişim sırasında AKS'lerde olduğu gibi plak yırtılması ve artmış tromboz riski vardır. Yükleme dozu verilmeksizin, günde 75 mgr klopidogrel tedavisiyle antitrombotik etkinin kararlı bir seviyeye ulaşması için gerekli olan süre 3 ila 5 gündür.^[19,20] Daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, özellikle akut olaylarda en yüksek etkinliğe uygun sürede ulaşabilmek için, yükleme dozu rutin olarak verilmektedir. Yeni kanıtlar ise 300 mgr yükleme dozu ile en yüksek etkinliğe ulaşmak için en az 4 ila 6 saat gerektiği ve bu nedenle 450-600 mgr'lık yükleme dozlarının özellikle akut olaylarda daha uygun olacağı yönündedir.^[21] Etkinliğin başlamasında geçen süre klopidogrelin önemli bir kısıtlamasını oluşturmaktadır.

CREDO çalışması (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) hem PKG sonrası klopidogrel kullanımının 12 ay gibi uzun bir sürede etkilerini gözlemlemek, hem de 300 mgr'lık yükleme dozunun etkinliğini ve güvenilirliğini göstermek üzere tasarlanmıştır. Çalışma sonuçları 300 mgr klopidogrel yükleme dozunun verilmiş saatlerine göre altgruplara ayrıldığında, klopidogrelin en az 6 saat önce yük-

lendiği grupta istatistiksel olarak anlamlı olabilecek yarar sağlandığı görülmüştür (Göreceli risk azalması %38.6; p=0.05).^[22]

Konuyla ilgili birçok *in vitro* çalışmanın sonuçları da, 300 mgr'lık yükleme dozuyla en yüksek antitrombosit etkinin ortaya çıkabilmesi için en az 6 saatin gerekli olduğu yönündedir. Dolayısıyla, klopidogrel'in en yüksek etkinliği için en az 6 saate ihtiyaç bulunmaktadır; diğer taraftan, acil durumlarda PKG henüz bu süre tamamlanmadan yapılmak zorundadır. Gerek klopidogrel direnci ile ilgili veriler, gerekse *in vitro* çalışmalarda kaydedilmiş olan yetersiz antitrombosit etki-zaman eğrileri, araştırmacıları daha yüksek dozlarda klopidogrel kullanımına yönlendirmiştir. Yüksek yükleme dozları ile ilgili iki önemli çalışma ALBION ve ARMYDA II'dir.^[20,21,23,24] ARMYDA-II çalışmasında (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) PKG planlanan 255 hasta işlemden 4 ila 8 saat önce 300 mgr ve 600 mgr klopidogrel yüklenecek şekilde gruplandırılmıştır. Hastaların başlangıçta ve işlem sonrası 4. ve 8. saatlerde ölçülen CK-MB, troponin T ve miyoglobin değerleri karşılaştırıldığında, işlem sonrası tüm belirteçlerin 600 mgr yüklenen grupta daha düşük olduğu görülmüştür. İki grup arasında yan etki profili açısından anlamlı fark bulunmamıştır.^[23] ALBION çalışması (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) ise, ARMYDA-II'den farklı olarak, sadece ST yükselmesiz ME ile başvuran hastaları içermektedir. Bu çalışmada da, ARMYDA-II ile benzer şekilde, 600 mgr'lık yükleme dozu verilen PKG hastalarında 300 mgr yüklenen hastalara göre trombosit agregasyonunun ve p-selektin düzeylerinin daha düşük olduğu ve bir aylık kardiyovasküler olay sayısının azalmış olduğu görülmüştür.^[21]

Daha da yüksek dozların denendiği bir başka çalışmada ise 900 mgr klopidogrel kullanıldığında 300 mgr'ya göre daha yüksek trombosit inhibisyonu sağlanmasına karşın, 600 mgr ile 900 mgr klopidogrel yükleme dozlarının dördüncü saatinde anlamlı fark görülmemiştir.^[20,24] Verilecek yükleme dozu PKG kılavuzlarında da henüz tutarlılık göstermemektedir. ESC 2005 PKG kılavuzu erken girişim planlanan AKS hastalarında klopidogrel'in 600 mgr olarak yüklenmesini önerirken, ACC 2005 kılavuzu ise PKG'den 6 saat önce 300 mgr klopidogrel verilmesini önermektedir. En uygun yükleme dozunun belirlenmesi amacıyla planlanmış olan CURRENT/OASIS-7 çalışması (Clopidogrel Optimal Loading Dose

Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions) halen devam etmektedir (Clinical Trials.gov id:NCT00335452).^[25,26] Halihazırda klopidogrel kullanmakta olan hastalara ek olarak verilecek yükleme dozunun yararı Kastrati ve ark.^[20] tarafından yapılan çalışmada ele alınmış ve 600 mgr klopidogrel verilmeden hemen önce ve 6 saat sonra optik agregometri ile bakılan trombosit inhibisyonunda anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlarla birlikte mevcut kılavuzlara güncellemeler yapılmıştır.^[27]

3. İlaç etkileşimleri. Klopidogrel sitokrom P450 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşen bir ön ilaçtır ve klinik kullanımdaki ilaçların yaklaşık %50'sinin aynı sistem aracılığı ile metabolize olduğu düşünüldüğünde ilaç etkileşimi göz ardı edilemez.^[28] Klopidogrel ile etkileşimi gösterilmiş olan ilk ve kullanım sıklığından dolayı en önemli grup statinlerdir. Atorvastatinin klopidogrel'in antitrombosit etkinliğini azalttığına dair yayınlardan hemen sonra, diğer statinler de etkileşim açısından değerlendirilmiştir. Fluvastatinle etkileşimin daha az olduğu, pravastatin ve rosuvastatinle ise etkileşimin olmadığı bildirilmiştir.^[29] Sitokrom P450 sistemindeki yarışmalı inhibisyonun daha yüksek klopidogrel yükleme dozlarıyla ortadan kalkacağı hipotezi doğrulanmıştır.^[30] Atorvastatin veya sitokrom P450 yoluyla metabolize olan herhangi bir statinin, klopidogrel'in 600 mgr'lık yükleme dozu kullanıldığında, antitrombosit etkide azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir.^[30] Statin kullanımı ile antitrombosit etkideki azalma *in vitro* şartlarda net bir şekilde gösterilmiş olsa da, mevcut kanıtlar statinler ile klopidogrel'in birlikte kullanımının önerilmemesi veya başka önlemler alınması için yeterli değildir.

Klopidogrel ile etkileşime giren diğer bir ilaç grubu proton pompa inhibitörleridir (PPI). Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, AKS tanısıyla hastaneye yatmış hastalarda, taburcu olduktan sonra PPI kullanımı kardiyovasküler olaylarda artışa neden olmuştur.^[31] Akut koroner sendrom ve PKG sonrası ikili antitrombosit tedaviye bağlı kanama sıklığı artışı PPI kullanımını beraberinde getirmiştir. Proton pompa inhibitörlerinin de sitokrom P450 enzim sistemini kullanarak metabolize olmaları, etkileşime neden olabilmektedir.^[32]

Benzer bulgular, klopidogrel'in kalsiyum kanal blokerleriyle birlikte kullanımı sonrasında da bildirilmiştir.^[33] Kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4 inhibisyonuna neden olmaktadır. Klopidogrel ise CYP3A4 tarafından aktif forma dönüşmektedir. Dihidropiridin

Tablo 1. Antitrombosit tedavide yeni ilaçlarla yapılan faz III çalışmaları

	Etki mekanizması	Metabolik aktivasyonu	Doz	Kullanım yolu	Bağlanma	Ortalama trombosit	
						%	Zaman
PRINCIPLE-TIMI 44 TRITON-TIMI 38 (İlaç: Prasugrel)	P2Y ₁₂ reseptör antagonisti	Hepatik aktivasyon	60 mgr (yükleme) 10/5*mgr (idame)	Parenteral	Geri dönüşümsüz	>50	1 saat
PLATO (İlaç: Ticagrelor) (AZD6140)	P2Y ₁₂ reseptör antagonisti	Yok	180 mgr (yükleme) 90 mgrBID (idame)	Oral	Geri dönüşümlü	95	2-4 saat
CHAMPION-PCI CHAMPION- PLATFORM (İlaç: Cangrelor) (ARC 69931)	P2Y ₁₂ reseptör antagonisti P2Y ₁₂ reseptör	Yok	4 µgr/kg/dakika	Parenteral	Geri dönüşümlü	95	Dakikalar
TRACER TRA 2P-TIMI 50 (İlaç: SCH 530348)	Trombin reseptör antagonisti (PAR-1)	Yok	40 mgr (yükleme) 2.5 mgr/gün(idame)	Oral	Geri dönüşümlü	>85	1 saat
PERFORM (İlaç: Terutroban)	Tromboksan A2 ve prostaglandin endoperoksit antagonisti	Yok	30 mgr/gün	Oral	Geri dönüşümlü		Aspirin ile aynı

grubu kalsiyum kanal blokerleriyle klopidogrel arasındaki ilişki CYP3A4 üzerinden olmaktadır.

4. Farmakogenomik etkiler. Klopidogrel ve yeni ilaçlara (prasugrel) verilen yanıtta genetik faktörlerin rol oynadığı son çalışmalarda belirtilmektedir. Sitokrom P450 enzim polimorfizminin, klopidogrel metabolizmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle CYP2C19 fonksiyon kaybı aleli taşıyıcılarında, aktif metabolitin düzeyinin ve trombosit inhibisyonunun azaldığı ve kardiyovasküler olaylar sıklığının arttığı gözlenmiştir.^[34] Akut ME sonrası CYP2C19 fonksiyon kaybı aleli taşıyıcılarında kardiyovasküler olay sıklığında artış görülmüştür (%21'e karşılık %13). Benzer bulgular yeni ajanlardan prasugrel için de gösterilmiştir.^[35] Bu nedenle, yakın gelecekte en uygun antitrombosit tedavisinin tanımı kişinin genetik özelliklerine göre farklılıklar gösterebilecektir.

Yeni P2Y₁₂ inhibitörleri ve trombin reseptör antagonitleri

Tiyenopiridin grubunun bir diğer üyesi olan tiklopidin ile karşılaştırıldığında avantajları olmasına rağmen, klopidogrel kullanımı ile klinikte karşılaşılan gecikmiş etki başlangıcı, trombosit inhibisyonunda bireylerarası farklılık veya yaygın direnç gibi sorunlar, araştırmacıları daha etkili ve güvenilir ilaçlar keşfetmeye yönlendirmektedir. Günümüzde birçok antitrombosit ilaç gelişim aşamasında olmakla beraber, prasugrel, AZD6140 (ticagrelor), cangrelor ve SCH 530348 (trombin reseptör antagonisti) üzerinde en çok durulanlardır (Şekil 1, Tablo 1, 2).

Prasugrel. Tiyenopiridin grubundan olan prasugrel, ön ilaç olup karaciğerde metabolize olduktan sonra aktif hale dönüşmektedir. P2Y₁₂ reseptörüne geri dönüşümsüz olarak bağlanır, 30 veya 75 mgr'lık oral dozu bir saat içinde ADP'ye bağ-

Tablo 2. Klopidogrelin kısıtlamaları ve yeni ilaçların yararları

Klopidogrelin kısıtlamaları	Yeni ilaçların potansiyel üstünlükleri
1. Direnç (response variability)	1. Daha az direnç (prasugrel)
2. Etki başlangıcının uzun oluşu	2. Etkinin kısa sürede başlaması (cangrelor, ticagrelor)
3. İlaç etkileşimleri	3. Daha az ilaç etkileşimi (prasugrel)
4. Genetik etkiler	4. Daha az kanama (ticagrelor)
5. Kanama	5. Doğrudan etki (cangrelor, ticagrelor)
	6. Geri dönüşebilme (cangrelor, ticagrelor)

lı trombosit agregasyonunun %50'sinden fazlasını inhibe eder ve etkisi 48 saat sürer. Klopidoğrel ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda trombosit inhibisyonu sağlamakta ve daha hızlı etki göstermektedir.^[36]

Ticagrelor (AZD6140). P2Y₁₂ reseptörünün geri dönüşümlü antagonisti olan AZD6140, oral aktif olan sentetik bir preparattır. Yükleme dozu yapılmadan iki saat içerisinde etkinin başlaması, daha fazla trombosit inhibe etmesi, ilacın kesilmesinden sonra kısa sürede etkisinin kaybolması diğer antitrombosit ilaçlara göre üstünlükleri arasındadır. Sağlıklı gönüllülerde doza bağlı yapılan faz I çalışmalarında, AZD6140'ın 100 mgr veya 400 mgr oral olarak alındığında emilimi hızlı olup, doğrusal ve doza bağlı bir farmakokinetiğe sahiptir. Tüm trombositlerin inhibisyonuna alımından iki saat sonra ulaşılmaktadır; 300 ve 400 mgr/gün dozda trombositlerin inhibisyonu başlangıçta %100 olurken, 24 saat sonra %90 olur. Ancak, 100 mgr/gün doz uygulandığında 24 saat içinde etkisinin azaldığı gözlemlenmiştir (4. saatte %99, 12. saatte %89 olurken, 24. saatte %57'ye düşmüştür).^[37]

Cangrelor (ARC 69931MX). P2Y₁₂ reseptör antagonisti olan cangrelor, intravenöz kullanılan ve yarı-ömrü (3 ila 5 dakika) çok kısa olan bir preparattır. Yapılan faz I çalışmalarında, dakikada 10- 4000 ngr/kg dozda bir saat boyunca infüze edilen cangrelor, doza bağlı olarak ADP aracılıklı trombosit agregasyonunu baskılamış, 20 dakika ilacı vermeyince etkisi tamamen geri dönmüş ve trombosit aktivitesinde rebound bir etki olmamıştır. Cangrelor, sabit düzeye hızlı ulaşmaktadır, ilacın yarı-ömrü 2.6 dakikadır. Antitrombosit etkisi ve kanama zamanı arasında belirgin bir fark vardır. Cangrelor genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, peteşi oranında artış görülmüştür.^[38]

SCH 530348 (Trombin reseptör antagonisti). Proteazla-aktive olan reseptör (PAR), trombin reseptörü olup trombosit üzerinde, endotelde, damar düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda bulunur. Yapılan deneylerde, PAR'a bağlı trombinin trombosit aktivasyonu, intimal hiperplazi, damar tonusunun ayarlanması, enflamasyon ve endotelin bariyer fonksiyonu üzerine etkili olduğu görülmüştür. PAR'a karşı geliştirilen ilaçlar hem antitrombotik, hem de antiaterosklerotiktir.^[39] PAR-1 antagonisti olan SCH 530348 oral olarak aktif olan bir preparattır. Yapılan faz I çalışmalarında SCH 530348 iyi tolere edilmiştir. Doza bağlı trombin reseptör baskılanması ve peptide bağlı trombosit agregasyonu baskılanması ilaç alındıktan bir saat sonra en yüksek düzeye (%90) ulaşmıştır. İlaç hızlı emilmekte ve yavaş atılmaktadır (yarı-ömrü >72 sa).^[39]

S18886 ve picotamid (Tromboksan reseptör antagonisti). Hayvan modellerinde, S18886'nın, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, endotel fonksiyonunu geliştirdiği ve ateroskleroz gelişimini azalttığı görülmüştür. Klinik çalışmalar olmamasına rağmen, hayvan modellerinden stent trombozunda çok etkili bir antitrombotik olduğu gözlenmiştir.^[40] Hem tromboksan reseptör antagonisti olan, hem de tromboksan sentetazı inhibe eden picotamid ise ikili etki gösterir.

Reseptör antikorları. Trombosit üzerinde bulunan kolajen reseptör GPVI ve von Willebrand faktör reseptör GPIIb'ye karşı geliştirilen antikor veya aptamerler, yeni antitrombosit stratejilerini oluşturmaktadır.^[41] Bu hedeflerin, trombosit patofizyolojisinde önemli rolleri olduğu için günümüzde kullanılan antitrombosit ajanlara seçenek olabileceği düşünülmüştür. Hayvan deneylerinde, bu antikorların hem antitrombosit hem de antiaterosklerotik etkisi olduğu, ayrıca kanama riskinin de düşük olduğu gözlenmiştir.^[41]

Yeni ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar

Prasugrel. Thrombolysis in Myocardial Infarction JUMBO-TIMI 26 çalışmasında (faz I-II), prasugrel ile yapılan elektif veya primer PKG'lerde ilk 30 günde klopidoğrel ile benzer güvenilirlik profili oluşturduğu ve iyi tolere edildiği görülmüştür.^[42] TRITON-TIMI 38 faz III çalışmasında, AKS'li ve PKG planlanan 13 600 hastada aspirini de içeren standart tedaviye ek olarak prasugrel (60 mgr yükleme dozu ve 10/5 mgr/gün idame dozu) ve klopidoğrel (300 mgr yükleme dozu ve 75 mgr/gün idame dozu) grupları karşılaştırılmıştır. Bir yıl sonunda, prasugrel'in primer birleşik sonlanım noktaları olan kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümlerle sonuçlanmayan ME ve inme oranlarını (%9.9'a karşılık %12.1, p=0.0004) azalttığı görülmüştür. Majör kanama oranı açısından ise ilk 30 günde anlamlı fark bulunmazken, bir yılın sonunda prasugrel'in daha fazla kanamaya neden olduğu görülmüştür (%1.19'a karşılık %0.89, p=0.39 ile %1.42'ye karşılık %0.97, p=0.028).^[43] Perkütan koroner girişim uygulanan AKS hastalarında prasugrel'in etkilerini inceleyen PRINCIPLE-TIMI 44 gibi büyük çaplı bir çalışma (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00097591) yakın zamanda tamamlanmıştır.^[44] Çalışmada, AKS'li hastalarda, gerek klopidoğrel, gerekse prasugrel eşliğinde PPI kullanımının primer son noktalara etki etmediği gösterilmiştir.

Ticagrelor (AZD6140). Faz II DISPERSE çalışmasında, AZD6140 ve aspirin kombinasyonu, klopidoğrel ve aspirinle karşılaştırılmıştır. Hastalar 28 gün boyunca 75-100 mgr aspirin ile birlikte,

AZD6140'den 50, 100, 200 mgr günde iki kez ya da 400 mgr/gün veya klopidogrel'den 75 mgr/gün kullanılmıştır. Günde iki kez 100 mgr'dan fazla AZD6140 kullanımının klopidogrel'den daha hızlı ve daha etkin trombosit inhibisyonu sağladığı gözlenmiştir (>%90'a karşılık %60). Faz II DISPERSE-2 çalışmasında, ST segment yükselmesiz AKS'li 990 hasta randomize olarak 12 hafta boyunca 75- 100 mgr aspirin ile birlikte, AZD6140 (90 veya 180 mgr günde iki kez) veya klopidogrel kullanmıştır. Son noktalar, kanama ve kardiyak olay (kardiyovasküler olay, ME ve inme) oranları yaklaşık olarak aynı çıkmıştır (kanama oranı %8.1'e karşılık %9.8). AZD6140 grubunda dispne, bulantı, hipotansiyon ve bradikardi gibi birtakım yan etkiler gözlenmiştir. Bunların faz III çalışmalarında daha detaylı bir şekilde araştırılması gerekmektedir. DISPERSE-2 çalışmasında ayrıca AZD6140'ın farmakodinamik/farmakokinetik etkileri de araştırılmıştır. AZD6140'ın hiç klopidogrel kullanmayan hastalarda trombosit agregasyonunu daha iyi inhibe ettiği gözlenmiştir.^[37,45]

Faz III PLATO çalışmasında, AZD6140 (180 mgr yükleme dozu ve 90 mgr idame dozu) ile klopidogrel'in (300 mgr yükleme dozu ve 75 mgr idame dozu) klinik sonuçları kardiyovasküler ölüm, ME ve inme açısından karşılaştırılmış ve 40 ülkeden, 1000 merkezden 18000 hastayı içeren sonuçları yakın zamanda yayımlanmıştır.^[46] Çalışma sonuçları, ticagrelorun AKS'li hastalarda klopidogrel'e kıyasla, ölüm, ME ve inme gibi son noktaları azalttığını; kanamanın ise ticagrelorla birlikte artmadığını göstermiştir.

Cangrelor. STEP-AMI çalışmasında, ST yükselmeli ME'li 101 hastaya cangrelor ve t-PA infüzyon halinde verilmiştir. Hastalara randomize olarak, sadece 280 µgr/dk cangrelor, tam doz t-PA ya da 50 mgr t-PA ve 35-140-280 µgr/dk cangrelor verilmiştir. Cangrelor kullanımının TIMI 3 akım sağlanmasında anlamlı bir etkisi olmamış; ancak, ST-segment düzelmesini hızlandırdığı gözlenmiştir. Cangrelor, tüm tedavi gruplarında iyi tolere edilmiş ve önemli yan etki ve kanama gözlenmemiştir. Düşük doz fibrinolitik ajan ile birlikte cangrelor kullanılmasının, ciddi kanama yapmadan reperfüzyona olumlu etki yapacağı düşünülmektedir.^[47]

Kararsız angina ve ST yükselmesiz ME'li hastalara aspirin, antikoagülan ve (gerektiğinde) nitrat ile birlikte artan dozlarda cangrelor verilmiştir. Trombosit baskılama düzeyi 0.2 µgr/kg/dk ile 2 µgr/kg/dk arasındaki dozlarda yaklaşık olarak aynı olmuş; >2 µgr/kg/dk dozlarda tüm hastalarda trombositlerin baskılanma oranı %80 olurken, 2 µgr/kg/dk ile 4 µgr/kg/dk

arasındaki dozlarda hastaların %74'ünde trombosit baskılanma düzeyi %100'e ulaşmıştır. Bu çalışmada, özellikle enjeksiyon yerinde olmak üzere kanama gibi yan etkiler görülmüş, ancak TIMI ölçütlerine göre ciddi kanama olmamıştır.^[48]

Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda iki aşamalı olarak yapılan bir çalışmada, cangrelor iyi tolere edilmiş, TIMI önemli ve hafif kanama sıklığında artış olmamıştır. Cangrelor alanların kanama zamanı plasebo alanların iki katıdır, absiksımab alanları ise üç katıdır. Cangrelor alanların %1'inde trombositopeni olurken, absiksımab alanlarda bu oran %7'dir. Trombosit agregasyon baskılanması çalışmanın iki kısmında da hızlı olurken, cangrelor kesildikten 15 dakika sonra trombosit agregasyonu normale dönmüştür. Bu süre absiksımab alan hastalarda 24 saattir.^[48]

Cangrelorla ilgili olarak ileriye dönük, randomize, çift-kör ve kontrollü iki faz III çalışması sürmektedir.^[49] CHAMPION-PLATFORM çalışmasında, hiç klopidogrel kullanmamış PKG yapılan 4000'den fazla hastada cangrelorun etkinliği araştırılmaktadır. CHAMPION-PCI çalışmasında ise klopidogrel kullanan ve PKG yapılan 9000 hastada cangrelor klopidogrel ile karşılaştırılmaktadır. Bu iki çalışmanın sonucunda hastalarda ölüm, ME ve revaskularizasyon oranları incelenecektir. Çalışma sonuçlarının klinik pratiğe önemli katkıları olacağı öngörülmektedir.

SCH 530348 (Trombin reseptör antagonisti). Faz II TRC-PCI çalışması, anjiyografi sonrası elektif stent takılan 1031 hastada yapılmıştır. Randomize şekilde, SCH 530348 yükleme dozu olarak 10-20-40 mgr veya plasebo verilmiştir. Ayrıca, hastalar standart tedavilerini (aspirin, klopidogrel ve antitrombotik olarak heparin ya da bivalirudin) almıştır. Hastalar tedaviden 60 gün sonraya kadar takip edilmiştir. Verilen tüm dozlarda, PKG sonrası ikili tedaviye (aspirin, klopidogrel) eklenen SCH 530348 sonrası TIMI önemli ve hafif kanama oranlarında bir değişiklik olmamıştır. Çalışmanın bir alt grubunda SCH 530348'in trombosit agregasyonunu baskılama oranı araştırılmış, 40 mgr yükleme dozu sonrası iki saatin sonunda trombosit agregasyonunun %80'den fazla baskılandığı; 1 ve 2.5 mgr idame dozlarıyla 30. ve 60. günlerde yine %80'in üzerinde baskılanma gözlenmiştir. SCH 530348 bırakıldıktan üç hafta sonra trombosit fonksiyonunun ancak %50-60'ı normale dönmüştür; bu durum SCH 530348 yarıömrünün uzun olmasından kaynaklanmaktadır.^[39,50]

Faz III çalışmaları, 30 ülkede, 800'den fazla merkezde, standart antitrombosit tedavinin yanında SCH

530348'in etkisini plasebo ile karşılaştırmaktadır. TRACER çalışması, çok ırklı, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Akut koroner sendromlu 10 bin hastaya, 40 mgr SCH 530348 yükleme dozu ve 2.5 mgr idame dozu verilecek ve en az bir yıl takip sonunda kardiyovasküler ölüm, ME, AKS ile tekrar hastaneye gelme ve acil revaskülarizasyon oranları incelenecektir. TRA-2P-TIMI 50 çalışması da, çok ırklı, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Önceden ME veya inme geçiren ve periferik damar hastalığı olan 19500 hastaya, önceki kullandıkları tedaviye ek olarak, 2.5 mgr idame SCH 530348 veya plasebo verilerek kardiyovasküler ölüm, ME ve acil revaskülarizasyon oranları incelenecektir. Çalışma sonuçlarının klinik pratiğe önemli katkıları olacaktır. Başka bir PAR-1 antagonisti olan E5555, LANCELOT-CAD çalışmasında araştırılmaktadır.

SI8886 ve picotamid (Tromboksan reseptör antagonisti). DAVID çalışmasında, picotamidin aspirinden daha etkili olduğu görülmüştür. Tromboksan reseptör antagonistleri periferik arter hastalığı olan diyabetlilerde ölümü ve kardiyovasküler olayı önlemede kullanılabilecek önemli yeni ilaçlardır.^[51] Bir başka tromboksan reseptör antagonisti ise, antitrombotik, antivazokonstiktif ve antiaterosklerotik özelliği ile umut vaat eden terutrobandır. Uluslararası, çokmerkezli, randomize, çift-kör ve paralel çalışma gruplarınca yapılan PERFORM çalışmasında (Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack), iskemik inme ya da geçici iskemik atak geçiren ve intrakraniyal kanama ve noniskemik nörolojik hastalığı olmayan 19 binden fazla hasta randomize olarak terutroban (30 mgr/gün) veya aspirin (100 mgr/gün) kullanacaktır. Primer birleşik sonlanım noktaları olan kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümle sonuçlanan/sonuçlanmayan ME ve inme oranları değerlendirilecektir. 2006 Şubat ayında başlayan çalışmanın 2011'de tamamlanması beklenmektedir.^[52]

Sonuç

Klopidoğrel kullanımı sonucu klinikte karşılaşılan gecikmiş etki başlangıcı, trombosit inhibisyonunda bireylerarası farklılık veya yaygın direnç gibi sorunlar, araştırmacıları daha etkili ve güvenilir ilaçlar keşfetmeye yönlendirmektedir. Yeni P2Y₁₂ inhibitörleri (prasugrel, AZD6140-ticagrelor, cangrelor), trombin reseptör antagonisti (SCH 530348), tromboksan reseptör antagonisti ile faz II ve III çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Gelecekte antitrombosit tedavi algoritmalarına yön verebilecek bu ilaçların gösteril-

miş önemli avantajları bulunmaktadır. Bu ilaçların klopidoğrelle üstün yönleri arasında daha az direnç (prasugrel), etkinin kısa sürede başlaması (cangrelor, ticagrelor), daha az ilaç etkileşimi (prasugrel), daha az kanama (ticagrelor), doğrudan etki (cangrelor, ticagrelor), geri dönüşebilme (cangrelor, ticagrelor) sayılabilir (Tablo 2). Yapılan çalışmalar, önümüzdeki yıllarda bu ilaçların koroner arter hastalığı tedavi algoritmalarına gireceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1602-12.
2. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1335-42.
3. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood* 2003;102:449-61.
4. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113:340-5.
5. Shankar H, Kahner B, Kunapuli SP. G-protein dependent platelet signaling-perspectives for therapy. *Curr Drug Targets* 2006;7:1253-63.
6. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
9. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. 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.
10. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
11. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-6.
12. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
13. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM,

- Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
14. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
 15. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
 16. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
 17. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-7.
 18. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
 19. Helft G, Osende JI, Worthley SG, Zaman AG, Rodriguez OJ, Lev EI, et al. Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2316-21.
 20. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schömig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110:1916-9.
 21. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:931-8.
 22. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
 23. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-106.
 24. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 25. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080-1088.e1.
 26. Brandt JT, Payne CD, Weerakkody G, Behounek BD, Naganuma H, Jakubowski JA, et al. Superior responder rate for inhibition of platelet aggregation with a 60 mg loading dose of prasugrel (CS-747, LY640315) compared with a 300 mg loading dose of clopidogrel [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(Suppl A):87A.
 27. Casterella PJ, Tchong JE. Review of the 2005 American College of Cardiology, American Heart Association, and Society for Cardiovascular Interventions guidelines for adjunctive pharmacologic therapy during percutaneous coronary interventions: practical implications, new clinical data, and recommended guideline revisions. *Am Heart J* 2008;155:781-90.
 28. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389-430.
 29. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109:III-50-III-57.
 30. Müller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003;108:2195-7.
 31. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
 32. Khalique SC, Cheng-Lai A. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Cardiol Rev* 2009;17:198-200.
 33. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Gilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1557-63.
 34. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
 35. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD,

- Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119:2553-60.
36. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
37. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47.
38. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2001;85:401-7.
39. Kosoglou T, Reyderman L, Fales RR, Yang B, Keller R, Shah A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel protease-activated receptor (PAR-1) antagonist SCH 530348. [Abstract] *Circulation* 2005;112 Suppl II:II-32.
40. Vilahur G, Casaní L, Badimon L. A thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor antagonist (S18886) shows high antithrombotic efficacy in an experimental model of stent-induced thrombosis. *Thromb Haemost* 2007;98:662-9.
41. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation* 2007;115:2323-30.
42. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366-73.
43. 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.
44. 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.
45. Cannon CP, Husted S, Storey RF, Harrington RA, Watkins C, Price D, et al. The DISPERSE2 trial: safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. [Abstract] *Circulation* 2005;112 Suppl II:II-615.
46. 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.
47. Greenbaum AB, Ohman EM, Gibson CM, Borzak S, Stebbins AL, Lu M, et al. Preliminary experience with intravenous P2Y₁₂ platelet receptor inhibition as an adjunct to reduced-dose alteplase during acute myocardial infarction: results of the Safety, Tolerability and Effect on Patency in Acute Myocardial Infarction (STEP-AMI) angiographic trial. *Am Heart J* 2007;154:702-9.
48. Jacobsson F, Swahn E, Wallentin L, Ellborg M. Safety profile and tolerability of intravenous AR-C69931MX, a new antiplatelet drug, in unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction. *Clin Ther* 2002;24:752-65.
49. Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an intravenous P2Y₁₂ platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J* 2006;151:689.e1-689.e10.
50. Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation* 2006;114:1070-7.
51. Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E, Violi F; Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics (DAVID) Study Group. Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A₂ synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study. *Eur Heart J* 2004;25:1845-52.
52. Hennerici MG; PERFORM Study Investigators. Rationale and Design of the Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (PERFORM) Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27 Suppl 3:28-32.