

Derleme

Akut Koroner Sendrom Hastalarının Tedavisinde Yeni Nesil Oral Antitrombotik Ajanlar: Kılavuzlara Güncel Bakış

Uzm.Dr. Hakan TAŞOLAR*, Prof.Dr. Hasan PEKDEMİR**

Öz

Geçmişten günümüze akut koroner sendromların (AKS) tanısı, tedavisi ve önlemi konusunda belirgin ilerlemeler kaydedilmiş olmasına karşın, miyokard enfarktüsü, ölüm, sakatlık, kötü yaşam kalitesi ve önlenebilir sağlık harcamaları açısından ciddi bir sorun teşkil etmeye devam etmektedir. AKS'nin patofizyolojisinde plak rüptürüne bağlı gelişen trombüsün lümeni tıkanmasıyla, miyokard iskemisinden nekroza doğru giden bir süreç rol almaktadır. AKS tedavisinin merkezinde antitrombosit tedavisinin olmasının en önemli patofizyolojik açıklaması da burada yatmaktadır. Yayınlanan güncel kılavuzlarda, AKS tanısı konulduktan sonra, iskemik komplikasyonları azaltmak ve tekrarlayan aterotrombozu engellemek için, mümkün olan en kısa zamanda antitrombosit tedavi başlanması önerilmektedir. Biz de son yayınlanan kılavuzlar ışığında klopidogrel tedavisine alternatif olarak sunulan yeni P2Y12 blokleri preparatları olan prasugrel ve tika-greloru yakından incelemeyi ve AKS hastalarında uygulanan antitrombotik tedavideki güncel gelişmeleri değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Klopidogrel, Prasugrel, Tikagrelor

New Generation Oral Antithrombotic Agents in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome: Current Perspective to Guidelines

Abstract

While significant progress in the diagnosis, treatment and precaution of acute coronary syndromes (ACS) has been made from past to present, it continues to be a serious problem in terms of myocardial infarction, death, disability, poor quality of life and avoidable health expenditure. Lumen occlusion by thrombus due to plaque rupture plays a role in the process leading to myocardial ischemia to necrosis in pathophysiology of ACS. The most important pathophysiologic explanation of which the antiplatelet therapy is in the center of the treatment of ACS lies here. It is recommended in the current guidelines that after the diagnosis of ACS, in order to prevent ischemic complications and reduce the recurrent atherothrombosis, antiplatelet treatment should be started as soon as possible. We aimed to investigate closely the new P2Y12 blockers preparates, prasugrel and ticagrelor, as an alternative treatment to clopidogrel therapy and to evaluate current developments in antithrombotic therapy in patients with ACS in the light of these recently published guidelines.

Keywords: Acute coronary syndrome, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

*Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya

Yazışma Adresi: Hakan Taşolar, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman
e-posta: hakantasolar@gmail.com Geliş Tarihi: 14.04.2014, Kabul Tarihi: 10.06.2014

Giriş

Akut koroner sendromlar (AKS) aterosklerotik bir plağın rüptürü ya da erozyonu ve çeşitli derecede trombüs ve distal embolizasyon ile sonuçlanan ve hayatı ciddi manada tehdit eden bir dizi akut miyokardiyal iskemik olaylardan oluşmaktadır.¹ Geçmişten günümüze AKS'ların tanısı, tedavisi ve önlemi konusunda belirgin ilerlemeler kaydedilmiş olmasına karşın, miyokard enfarktüsü (ME), ölüm, sakatlık, kötü yaşam kalitesi ve önlenebi-

lir sağlık harcamaları açısından ciddi bir sorun teşkil etmeye devam etmektedir.²

Miyokard enfarktüsü sürecini başlatan, aterosklerotik plağın trombüs formasyonu ve aterotromboz dünya genelinde en önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir.^{3,4} Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ise bu sürecin merkezinde yer almaktadır. Bu protrombotik uyarının devamı da aterosklerotik plağın rüptürü ile sonuçlanır.⁵ AKS tedavisinin merkezinde antitrombosit tedavi-

sinin olmasının en önemli patofizyolojik açıklaması da burada yatmaktadır. Sonuç olarak, yayınlanan güncel kılavuzlarda da belirtildiği üzere, AKS tanısı konulduktan sonra, iskemik komplikasyonları azaltmak ve tekrarlayan aterotrombozu engellemek için, mümkün olan en kısa zamanda antitrombosit tedavi başlanması önerilmektedir.^{1,6-8}

Asetilsalisilik asitin (ASA) trombosit aktivitesi üzerindeki etki mekanizmasının anlaşılmasından bugüne, trombosit aktivasyonu ve inhibisyonu üzerine bilgiler, yeni tedavi hedeflerinin tanımlanmasına yol açarak büyük ölçüde ilerlemiştir. Son birkaç yılda yeni ve daha etkili antitrombosit ilaçlar ortaya çıkmış ve kardiyovasküler sonlanımlardaki etkinliklerinin geleneksel ASA-klopidogrel kombinasyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir.^{9,10}

Asetilsalisilik asit siklooksijenaz-1 enzimini kalıcı olarak inhibe ederek araşidonik asitin trombosit agregasyonu indükleyicisi olan tromboksan-A2'ye dönüşümünü engeller. Klopidogrel trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu P2Y12 ADP reseptörlerini bloke ederek inhibe eden bir ajandır. Karaciğerde sitokrom p 450 enzim sistemini kullanarak aktif hale gelen bir ön ilaçtır. Aktif metabolit formu geri dönüşümsüz olarak P2Y12 reseptörlerin ADP bağlanmasını önler ve böylece glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini ve trombosit agregasyonun inhibe eder.¹¹

Klopidogrel ve ASA ile uygulanan ikili antiagregan tedavi ST segment elevasyonsuz AKS (STsiz-AKS) hasta gruplarında hem geleneksel tedavide hem de stent implantasyonu uygulanan hastalarda miyokard enfeksiyonu olmaya da devam etmektedir.^{1,6-8} Her ne kadar güncel kılavuzlarda önerilse de, klopidogrel'in etkinliğinin bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Klopidogrel'in bir ön ilaç olması ve aktifleşme için hepatik enzimatik reaksiyona gereksinim duyması özellikle trombosit inhibisyonunu geciktirmektedir. Ayrıca sitokrom enzimlerinde bireyler arasında genetik polimorfizmin sık olmasında dolayı da tedaviye yanıt konusunda çok çeşitlilik olabilmektedir.¹²⁻¹⁴ Diğer endişe veren noktalardan biri de ilaç etkileşimleridir. Bazı gözlemsel çalışmalarda klopidogrel ile proton pompa inhibitörü kullanımında trombosit inhibisyonunda azalma tespit edilmiştir.^{15,16} Yakın zamanda yayınlanan COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) çalışmasında ise klopidogrel ile uygulanan omeprazol tedavisi ile kardiyovasküler olay riskinde artış izlenmediği belirtilmiştir.¹⁷

Klopidogrel'in trombosit inhibitör etkisinin geri dönüşümsüz olarak trombosit ömrü boyunca devam etmesi nedeniyle,¹⁸ acil cerrahi tedavi gereksinimi olan hastalarda kanama riski açısından sorun teşkil etmektedir.

Bu kısıtlılıkları aşmak için birçok alternatif P2Y12 blokerleri ile çalışmalar üretilmeye çalışılmaktadır. Biz de bu derlememizde son yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (AKD) ve Amerika Kardiyoloji Koleji (AKK) kılavuzları ışığında klopidogrel tedavisine alternatif olarak sunulan yeni P2Y12 blokeri preparatları prasugrel ve ticagrelor'u yakından incelemeyi ve bu doğrultuda AKS hastalarında uygulanan antitrombotik tedavideki güncel gelişmeleri değerlendirmeyi amaçladık.

Prasugrel

Prasugrel, perkütan koroner girişim (PKG) uygulanacak AKS hastalarında, 60 mg yükleme dozunu takiben 10 mg/gün şeklinde onay almıştır. Ayrıca prasugrel alan hastaların ASA (75-325 mg) tedavisi almaları da önerilmiştir. Klopidogrel ile karşılaştırıldığında, daha fazla miktarda aktif metabolit üretmesinden dolayı, prasugrel daha hızlı, etkili ve sürekli trombosit agregasyon inhibisyonu (TAİ) etkisine sahiptir.¹⁹⁻²¹ Uygulanmasından yaklaşık olarak 30 dakika sonra, aktif metabolitleri maksimum serum seviyelerine ulaşır.²²

Klopidogrel ile benzer şekilde prasugrel de tiyepidridin ailesinin bir üyesi olan antitrombosit bir ajandır. Prasugrel'in aktif metaboliti, P2Y12 reseptörlerini kovalent bir sülfidril grubu sayesinde geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Bununla birlikte, prasugrel klopidogrel'e nazaran klinik olarak daha etkindir ve daha hızlı etki başlangıcına sahiptir.²³ Bağlanmamış kısmı için eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 7 saat olmasına karşın, aktif metaboliti bağırsak emiliminden yaklaşık 30 dakika sonra maksimum konsantrasyona ulaşır (Tablo 1).²⁴⁻²⁷

60 mg yükleme dozu ile prasugrel, 300 ya da 600 mg yükleme dozuna sahip olan klopidogrel'e oranla hızlı başlangıç, daha büyük ve tutarlı düzeyde trombosit fonksiyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Aslında, 60 mg yükleme dozundan yaklaşık 30 dakika sonra, yaklaşık % 50 civarında olan TAİ oranı, 1-2 saat civarında % 80-90 seviyelerine ulaşır. Prasugrel'in 10 mg/gün doz kullanımı ile klopidogrel'in 75 mg/gün kullanımına nazaran daha fazla ve daha tutarlı trombosit inhibisyonu seviyeleri izlenmiştir.²⁷ Hatta klopidogrel'in 150 mg/gün kullanımına göre dahi prasugrel'in 10 mg/gün dozajı ile daha fazla TAİ oranları izlenmiştir.^{28,29}

Perkütan koroner girişim uygulanacak olan STsiz-AKS ve ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STli-ME) hastaları ile yapılan TRITON-TIMI -38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) (n=13608) çalışmasında, prasugrel ve ASA ile uygulanan ikili tedavi alan hastalarda, klopidogrel ve ASA tedavisine oranla kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan ME ve ölümcül olmayan inme birincil sonlanım noktalarında anlamlı derecede azalma izlendi ($P < 0,001$).⁹ Prasugrel stent trombozu ve erken revaskülarizasyon gibi iskemik olaylardaki anlamlı azalma ile ilişkilidir ($P < 0,001$). Kardiyovasküler mortalite açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. Konservatif tedavi edilen STsiz-AKS hastalarının TRITON-TIMI-38 çalışmasına alınmadığı vurgulanmıştır.⁹ AKS hastalarının medikal tedavi verilerek takip edildiği diğer bir çalışmada, prasugrel kullanılan grupta klopidogrelle oranla kardiyovasküler ölüm, ME ve inme'den oluşan birincil birleşik sonlanım noktalarında anlamlı bir fark görülmemiştir.³⁰ TRITON-TIMI çalışmasının STli-ME hastalarıyla yapılan alt grup analizinde ise prasugrel ile tedavi edilen grupta kardiyovasküler mortalitede azalma olduğu bildirilmiştir (HR 0,61; %95 CI 0,37-1,00; $P=0,047$).³¹ Özellikle yaşlı ve iskemik inme ya da geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda, koroner arter baypas cerrahisi (KABC) ile ilişkisiz olarak, prasugrel-ASA tedavi grubunda artmış TIMI majör kanama oranları izlenmiştir (HR 2.46; %95 CI 0,94-6,42, $p= 0,06$).⁹ Bu yüzden güncel 2014 Avrupa Miyokardiyal Revasküla-

rizasyon Kılavuzu'nda⁶ inme/GİA öyküsü olan hastalarda prasugrel'in kontrendike olduğu ve 60 kg altı, 75 yaş üzeri hastalarda da önerilmediği ancak risk-fayda oranına göre bu grup hastalarda 60 mg yüklemenin ardından 5 mg/gün idame ile tedavinin uygulanabileceği vurgulanmıştır. Önerilen bu 5 mg dozun verisinin bulunmadığının da altını çizmek gerekir.

Tikagrelor

Tikagrelor siklopentiltriazolprimidin türevi yeni üçüncü nesil antitrombotik ajanlardan biridir. P2Y12 reseptörlerine yarışmazsız olarak geri dönüşümlü bir şekilde bağlanır.³² Oral alımdan sonra hızla emilir ve yaklaşık olarak 1,5-3 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Ön ilaç olmadığından dolayı da aktivasyon için herhangi bir enzimatik reaksiyona gereksinim duymaz. Tikagrelorun etki başlangıcı prasugrelle benzerdir. Tipik olarak prasugrel'in 60 mg yükleme dozu sonrası 2-4 saat içerisinde maksimum %60-70 oranında trombosit inhibisyonu sağlanırken, bu oran tikagrelorun 180 mg oral yükleme dozu sonrası aynı sürede yaklaşık olarak %50-60 civarındadır. Ayrıca tikagrelorun yarılanma ömrü görece olarak daha kısa olduğundan dolayı günde iki kere alınması gerekmektedir (Tablo 1).³³

Tikagrelor klopidogrelle nazaran daha etkili ve tutarlı bir TİA sağlar.³⁴ AKS hastalarında yapılan bir çalışmada, tikagrelorun (180 mg yükleme dozu takiben 90 mg/günde iki defa) klopidogrel'den (300-600 mg yükleme dozu takiben 75 mg/gün) daha fazla trombosit inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca izlenen bu trom-

Tablo 1: Klopidogrel, prasugrel ve tikagrelorun karakteristik özellikleri^{21, 22}

Özellikler	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
İlaç sınıfı	Tiyenopiridin	Tiyenopiridin	Siklopentiltriazolprimidin
Ön ilaç	Evet	Evet	Hayır
Yükleme dozu (mg)	Evet	Evet	Evet
İdame dozu (mg)	600	60	180
Kullanım sıklığı	1/gün	1/gün	2/gün
Etki başlangıcı	Geçikmiş	Hızlı	Hızlı
Etki bitişi	Geçikmiş	Geçikmiş	Hızlı
Bireysel değişkenlik	Geniş	Dar	Dar
CYP-450 aktivasyonu	Evet	Evet	Hayır
Geri dönüşümsüz P2Y12 inhibisyonu	Evet	Evet	Hayır
Görece etkinlik	Düşük	Yüksek	Yüksek
Ortalama trombosit inhibisyonu (%)	~50	~70	~95
Pik inhibisyon süresi (saat)	~2-6	2	2
Yarılanma ömrü (saat)	Trombosit ömrü	Trombosit ömrü	7-12
KABC öncesi önerilen ilaç kesme süresi (gün)	>5	>7	>5

CYP: Sitokrom P, KABC: Koroner arter baypas cerrahisi

bosit inhibisyonu da tikagrelor grubunda daha hızlı başladığı belirtilmiştir.^{35,36} 2012 yılında yayınlanan STli-ME tedavi kılavuzunda elektif cerrahi planlanan STli-ME geçiren hastalarda tikagrelorun ve klopidogrelin 5 gün, prasugrelin ise 7 gün önce kesilmesi gerektiğı vurgulanmıştır.⁸

PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) çalışmasında (n=18624), AKS hastaları tikagrelor (180 mg yükleme dozu takiben 90 mg/günde iki defa) ve klopidogrel (300-600 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün) gruplarına randomize edilmişlerdir.³⁷ On ikinci ayda, vasküler nedenlere bağlı ölüm, ME ve inme gibi birincil sonlanım noktaları açısından tikagrelor grubunda anlamlı derecede azalma izlendi (P<0,001). Alt grup analizlerinde ise, özellikle vasküler nedenlere bağlı ölüm (P=0,001) ve ME (P=0,005) oranlarında bu fark izlenirken, inme oranlarında ise gözlenmemiştir (P= 0,22).³⁷ Birincil sonlanım noktasındaki anlamlı azalma 30. günden itibaren görülmüştür. Ayrıca birincil birleşik sonlanım noktasındaki anlamlı azalma medikal tedavi alan hastalarda da görülmüştür.³⁷ KABC ile ilişkisiz majör TIMI kanama oranları TRITON-TIMI-38 çalışmasındaki prasugrel kanama oranlarına benzer olmakla birlikte, klopidogrel oranla daha yüksek bulunmuştur (HR 1,25; %95 CI 1,03-1,53; P=0,03). KABC-ilişkili majör TIMI kanama oranları ise her iki grupta benzer bulunmuştur. Ancak ölümcül kanama oranları her iki grupta (tikagrelor vs. klopidogrel) benzer oranda görülmesine rağmen (her iki grupta %0,3), tikagrelor grubunda ölümcül intrakraniyal kanama oranları daha fazla oranda izlenmiştir (%0,1 vs. %0,001; P=0,02).⁶ Yine PLATO çalışmasının STli-ME hastaları ile yapılan alt grup analizinde, tikagrelor tedavisi ile klopidogrel tedavisine göre, kanama riskini arttırmadan birincil sonlanım noktaları açısından daha iyi sonuçlar elde edildiğı bildirilmiştir. Bununla birlikte, tikagrelor tedavisi ile daha düşük bir kardiyovasküler mortaliteye karşı bir eğilim olduğu vurgulanmıştır (HR 0,84; %95 CI 0,69-1,03;P=0,07).⁶

Tikagrelorun kullanımı aktif kanaması olan, kafa içi kanama öyküsü bulunan veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.⁶ Bu hasta gruplarında, CURRENT-OASIS 7³⁸ verilerine dayanarak, oral antitrombotik ajan olarak klopidogrel kullanımının düşünülebileceğı vurgulanmıştır.⁶ ASA'nın idame dozunun tikagrelor kullanan hastalarda, PLATO çalışmasının verilerine dayanarak, 100 mg/gün'ü geçmemesi önerilmektedir.¹⁰ Dispne (p<0,001) ve 3 saniyeden uzun süren

ventrikül duraklamaları (p=0,01), özellikle tikagrelor tedavisinin ilk haftalarında gözlenmiştir. Ancak bu duraklamalar özellikle 1 aylık takiplerde gözlenmemiştir (p= 0,52). Ayrıca gruplar arasında senkop, bradikardi, kalp bloğu ya da kalıcı kalp pili implantasyonu açısından fark izlenmemiştir. Klopidogrel oranla tikagrelor grubunda serum kreatinin ve ürik asit seviyelerinde hafif derecede artış izlenmiştir.³⁹

Güncel kılavuzların önerileri

Güncel AKD miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda STsiz-AKS hastalarında, koroner anatomi gördükten sonra, prasugrel tedavisinin (60 mg yükleme ve 10 mg/gün idame dozu) yüksek kanama riski (önceden serebrovasküler olay geçirmiş, yaş >75 veya vücut ağırlığı <60 kg) olmayan olgularda kullanılması önerilmiştir (sınıf I-B).⁶ AKS tanısı ile başvuran diyabetik hastalarda da, prasugrel kullanımının klopidogrel tedavisine oranla, kanama riskini arttırmadan, daha etkili olduğu vurgulanmıştır.⁴⁰ Uyumlu klopidogrel tedavisi altında gelişen stent trombozu vakalarında da prasugrel ve tikagrelorun kullanılması önerilmiştir. Prasugrel tedavisinin gerekliliğinin düşünüldüğü 75 yaş üzeri veya 60 kg altı olgularda, 60 mg yükleme dozu sonrası, 5 mg idame dozunun kullanılabileceğı de belirtilmiştir, ancak bu dozun etkinliği ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.⁶ Acil KABC'ne gidecek hastalara prasugrel tedavisi başlanması önerilmiştir. ASA dozunun tikagrelor kullanan hastalarda 81 mg/gün şeklinde düzenlenmesi önerilmiştir.³⁷ Güncel AKD kılavuzlarında Ticagrelor kullanımı (180 mg yükleme, 90 mg/günde iki defa idame dozu), orta ve yüksek riskli STsiz-AKS olgularında (daha önceden tiyopiridin kullanımından bağımsız olarak) önerilmektedir (sınıf I-B).⁶

Amerika Kardiyoloji Koleji kılavuzlarında ise sadece medikal tedavi ile takip edilen STsiz-AKS hastalarına ASA tedavisine ek olarak klopidogrel (75 mg/gün) ya da tikagrelor (90 mg/ günde iki defa) seçeneklerinin 1 yıla kadar kullanımı önerilmiştir (sınıf I-B).⁷ PKG uygulanan hastalarda ise ASA tedavisine ek olarak ilaç kaplı stent takılan gruba en az 1 yıl, çıplak metal stent takılan gruba ise 12 aya kadar klopidogrel 75 mg/gün, prasugrel 10 mg/gün ya da tikagrelor 90 mg/günde iki defa şeklindeki seçeneklerden birinin eklenmesi önerilmiştir (sınıf I-B).⁷ Yine ASA intoleransı (mide koruyucu tedavi almasına rağmen) ya da hipersensitivitesi olan olgularda bu tedavi seçeneklerinden birinin verilmesi önerilmiştir.^{41,42}

Güncel AKD ve AKK kılavuzlarında STli-ME hastala-

rında, ASA tedavisine ilaveten, aşırı kanama riski olmayan hastalara 12 aya kadar prasugrel (60 mg yükleme, 10 mg idame dozu) veya tikagrelor (180 mg yükleme, 90 mg/günde iki defa idame dozu) tedavisinin kullanılabilirliği belirtilmiştir (sınıf I-B).^{1,6,8} AKD kılavuzunda klopidogrel kullanımı (600 mg yükleme, 75 mg idame dozu), sadece prasugrel veya tikagrelor tedavi imkanının bulunmadığı koşullarda önerilmiştir (sınıf I-B).⁶ Ayrıca ASA'nın idame dozunun tikagrelor kullanan hastalarda 81 mg/gün şeklinde düzenlenmesi gerektiği belirtilmiştir.⁸

Sonuç olarak; etkinliği sitokrom genotiplerinden ba-

ğımsız olan yeni nesil antitrombotik ajanlar, prasugrel ve tikagrelor, klopidogrelle nazaran potansiyel olarak daha çok avantaj sağlamaktadır ve gelecek tedavi seçimleri açısından umut vaat etmektedirler. Geline bu aşamalar, bu üçüncü kuşak antitrombotik ilaçlar açısından AKS hastalarının tedavilerinde daha iyi sonuçların beklenmesi açısından güçlü gerekçeler gibi görünmektedir. Ayrıca, hali hazırda AKS hastalarının tedavisinde kullanılacak diğer ilaç çalışmaları da devam etmektedir (kangrelor, elinogrel, PAR-1 inhibitörleri (vorapaxar), tromboksan A2 inhibitörleri, sarpogrelat, vWF antagonistleri, silostazol vb).

Kaynaklar

1. 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, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(20):2569-619.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
3. Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2004;148:263-8.
4. 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.
5. Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:399-408.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
7. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(24):e139-228.
8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
10. Wallentin L, Becker RC, Budai A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
11. Becker RC, Gurbel PA. Platelet P2Y12 receptor antagonist pharmacokinetics and pharmacodynamics: A foundation for distinguishing mechanisms of bleeding and anticipated risk for platelet-directed therapies. *Thromb Haemost* 2010;

- 103:535-44.
12. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
 13. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-34.
 14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
 15. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148.e1-148.e5.
 16. 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 randomized trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
 17. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
 18. Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: Kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):15-9.
 19. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153: 66.e9-e16.
 20. Payne CD, Li YG, Small DS, Ernest CS 2nd, Farid NA, Jakubowski JA, et al. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:555-62.
 21. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21-30.
 22. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol* 2010;50:126-42.
 23. Mousa SA, Jeske WP, Fareed J. Antiplatelet therapy prasugrel: a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:170-6.
 24. Cayla G, Silvain J, O'Connor SA, Collet JP, Montalescot G. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients. *QJM*. 2012;105(10):935-48.
 25. Van de Werf F. New antithrombotic agents: are they needed and what can they offer to patients with a non-ST-elevation acute coronary syndrome? *Eur Heart J*. 2009 Jul;30(14):1695-702.
 26. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-33.
 27. Li YG, Ni L, Brandt JT, Small DS, Payne CD, Ernest CS 2nd, et al. Inhibition of platelet aggregation with prasugrel and clopidogrel: an integrated analysis in 846 subjects. *Platelets* 2009;20:316-27.
 28. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923-32.
 29. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J* 2011;32:838-46.
 30. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzylo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367(14):1297-309.
 31. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM, investigators T-T. 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(9665):723-31.
 32. Husted S. Evaluating the risk-benefit profile of the direct-acting P2Y12 inhibitor ticagrelor in acute coronary syndromes. *Postgrad Med* 2011;123:79-90.
 33. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009;30:1964-77.
 34. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of tica-

- grelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:65-77.
35. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456-62.
36. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. The ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
37. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;124:544-54.
38. Mehta S, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KAA, Yusuf S, on behalf of the C1. Double-dose vs. standard-dose clopidogrel and high-dose vs. 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.
39. Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. *Drugs* 2012;72(16):2087-116.
40. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Investigators T-T. 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(16):1626-36.
41. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
42. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292:3017-23.
-