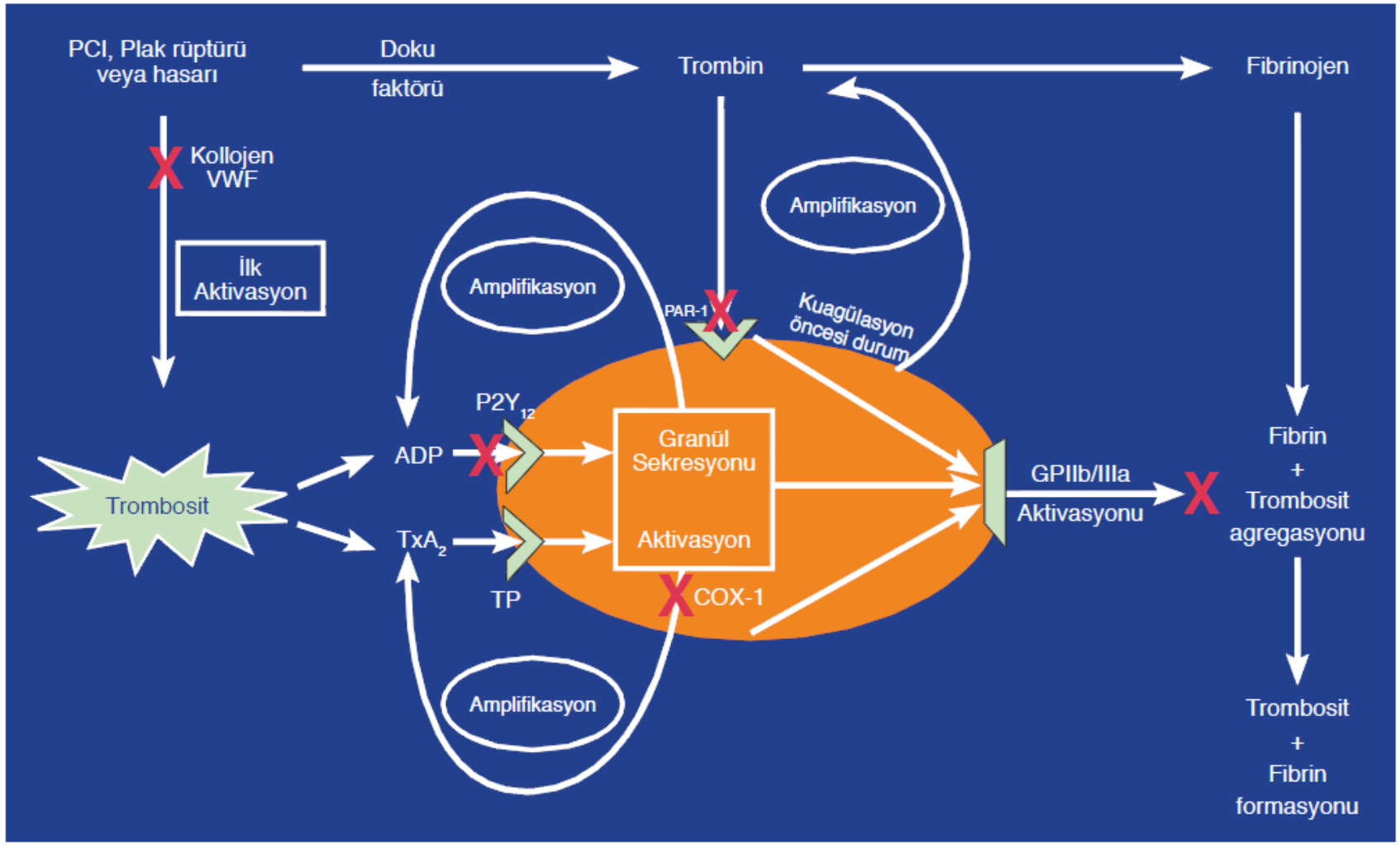
Akut koroner sendromlarda yeni antiagreganlar

Yrd.Doç.Dr.Mehmet DOKUR
Zirve Üniversitesi
Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi/Acil Tıp AD.

Akut Koroner Sendrom(ACS)

- ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü(STEMI)
- ST Segment Elevasyonsuz Miyokart İnfarktüsü(NSTEMI)
- Anstabil Anjina(UA)
- Tedavisindeki ilerlemelere rağmen ACS,halen anlamlı morbidite ve mortalite oranlarına sahip!

ACS'de plak rüptürü sonrasında neler olur?



Şekil 1. Trombüs gelişiminde trombositlerin merkezi rolü.[8]

Antiplatelet(antiagregan) ajanlar(APA) nasıl etki yapar?

APA	ETKİ YOLU
• Aspirin	COX-1 inhibitörü → TxA_2 inaktivasyonu
• Tirofiban	GPIIb/IIIa inhibitörü
• Tiklodipin	ADP reseptörü $P2Y_{12}$ inhibitörü
• *Klopidogrelin	ADP reseptörü $P2Y_{12}$ inhibitörü
• *Tikagrelor	ADP reseptörü $P2Y_{12}$ inhibitörü
• *Prasugrel	ADP reseptörü $P2Y_{12}$ inhibitörü
• *Cangrelor	ADP reseptörü $P2Y_{12}$ inhibitörü

**Yeni antiagregan ilaçlar*

Yeni APA-Genel özellikler

Table 1: Pharmacologic properties of P2Y12 receptor inhibitors used in ACS.

	Clopidogrel [8]	Ticagrelor [9]	Prasugrel [10]
Class	Thienopyridine	Nucleoside analogue	Thienopyridine
Prodrug	Yes	No	Yes
Route	Oral	Oral	Oral
Metabolism	Hepatic	Hepatic (CYP34A)	Intestinal, serum, hepatic
Mechanism of action	Active metabolite IRREVERSIBLY inhibits P2Y12 subtype of ADP receptors on the platelet surface, which prevents activation of GIIb/IIIa receptor complex, thereby reducing platelet activation and aggregation; platelets blocked by clopidogrel are affected for the remainder of their lifespan (~7–10 days); note that genetic variability of CYP2C19 may preclude patients from the full effect of drug	REVERSIBLY and noncompetitively binds the P2Y12 subtype of ADP receptors on the platelet surface, which prevents ADP-mediated activation of the GIIb/IIIa receptor complex, thereby reducing platelet aggregation; due to reversible antagonism of the P2Y12 receptor, recovery of platelet function is likely to depend on serum concentrations of drug and its active metabolite	Active metabolite IRREVERSIBLY blocks the P2Y12 subtype of ADP receptors on the platelet, which prevents activation of the GIIb/IIIa receptor complex, thereby reducing platelet activation and aggregation; platelet aggregation returns to baseline within 5–9 days of discontinuation
Onset of action (IPA)	300–600 mg loading dose detected within 2 hours	180 mg loading dose ~41% within 30 minutes	60 mg loading dose within 30 minutes
Time to maximal IPA	6 hours after loading dose	4–8 hours after loading dose	4–8 hours after loading dose
Half-life elimination of active metabolite	~30 minutes	~9 hours	~7 hours (range 2–15 hours)
Excretion	Renal (50%), biliary (46%)	Biliary	Renal (~68%), biliary (~27%)
Significant adverse effects	None	Increased minor/major bleeding	Increased minor/major bleeding
Contraindications	Hypersensitivity, active bleeding, significant liver impairment, and cholestatic jaundice	Hypersensitivity, active bleeding, history of intracranial hemorrhage, hepatic impairment, concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, clarithromycin, ritonavir, atazanavir, nefazodone)	Hypersensitivity, active bleeding, history of TIA, or stroke

IPA: inhibition of platelet aggregation.

Yeni APA-Farmakolojik özellikler

Table 2 Pharmacological properties of $P2Y_{12}$ antagonists.

$P2Y_{12}$ receptor inhibitors	Type	Administration	Action	Loading dose; maintenance dose
Clopidogrel	Thienopyridine (second generation)	Oral	Hepatic transformation in active metabolite/irreversible blockade	300–600 mg; 75 mg
Prasugrel	Thienopyridine (third generation)	Oral	Hepatic transformation in active metabolite/irreversible blockade	60 mg; 10 mg
Ticagrelor (AZD6140)	Cyclopentyl-triazolo-pyrimidine	Oral	Direct and reversible inhibition; competitive binding	180 mg; 90 mg twice daily
Cangrelor (ARC-669931MX)	ATP analogue	Intravenous	Direct and reversible inhibition; competitive binding	30 μg/kg; bolus 4 μg/kg/min for 2–4 hours

APA karşılaştırma çalışmaları bize ne diyor?

Table 1 Comparison of endpoints between trials.

Endpoint (percentage of events)	CURRENT-OASIS 7			TRITON-TIMI 38 (2007)			PLATO invasive (2009)		
	Clopidogrel 600 mg	Clopidogrel 300 mg	HR (95% CI)	Prasugrel	Clopidogrel 300 mg	HR (95% CI)	Ticagrelor	Clopidogrel 300 mg	HR (95% CI)
Primary endpoint[a]	3.90	4.50	0.86 (0.74–0.99)	9.90	12.10	0.81 (0.73–0.90)	9.00	10.70	0.84 (0.75–0.94)
All-cause death	1.90	2.10	0.94 (0.76–1.16)	3.00	3.20	0.95 (0.78–1.16)	3.90	5.00	0.81 (0.68–0.95)
Non-fatal myocardial infarction	2.00	2.60	0.79 (0.64–0.96)	7.30	9.50	0.76 (0.67–0.85)	5.30	6.60	0.80 (0.69–0.92)
Non-CABG-related major bleeding[b]	0.80	0.60	1.34 (0.94–1.91)	2.40	1.80	1.32 (1.03–1.68)	2.80	2.20	1.23 (0.98–1.55)

CABG: coronary artery bypass graft; CI: confidence interval; HR: hazard ratio.
[a] Death from cardiovascular causes, non-fatal MI, non-fatal stroke.
[b] According to Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) criteria.

Peki antikoagülanlar ve Aspirin için durum nasıl?

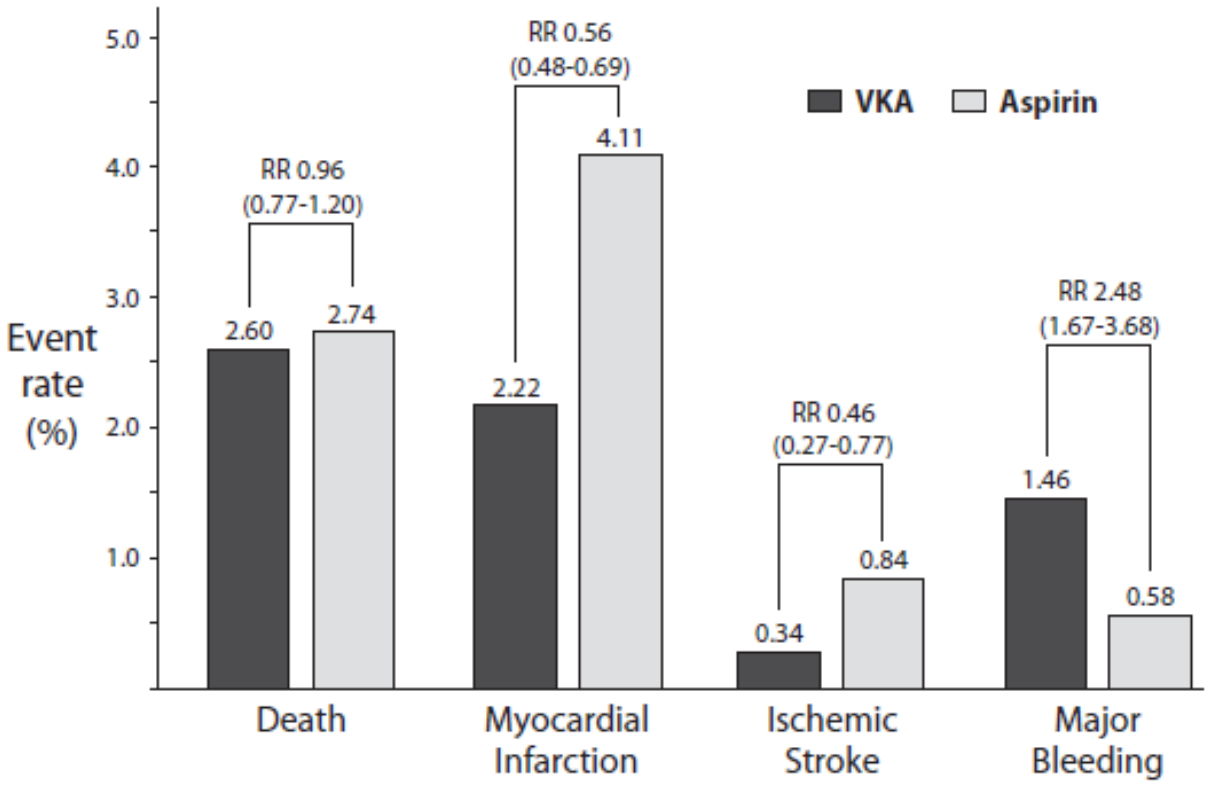


Figure 1. Event rates with vitamin K antagonists or aspirin in acute coronary syndrome patients.[7]

Clopidogrel-PPI için karaciğerde ilaç etkileşim mekanizması

Drepper MD *et al*. Clopidogrel and PPI-update 2012

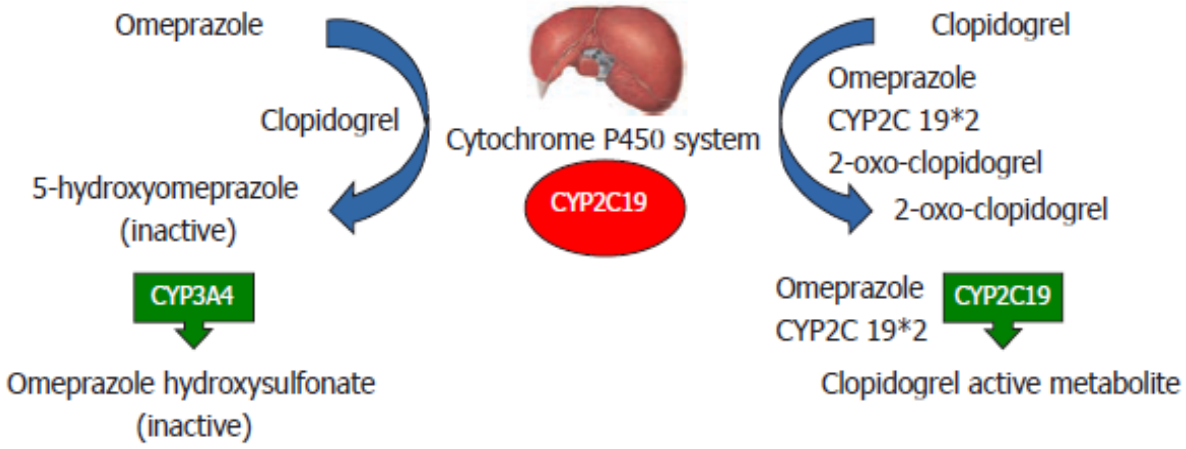


Figure 1 Potential intrahepatic mechanism of Proton pump inhibitor-clopidogrel interaction by the example of omeprazole (adapted from Tantry *et al*[50]).
CYP2C19: Cytochrome 2C19; CYP2C19*2: Poor metabolizing cytochrome 2C19 isoenzyme.

Clopidogrel-PPI için ortak metabolizasyon yolu

NIH-PA Author Manuscript

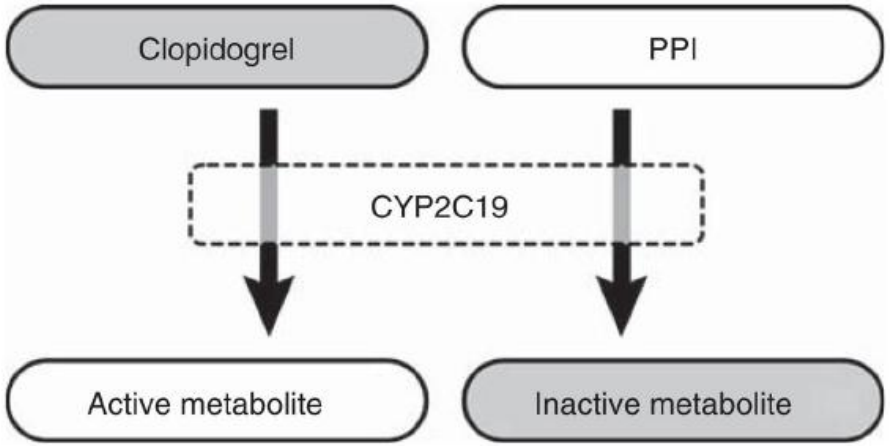


Figure 3.
Simplified illustration of the hypothesized mechanism for drug interaction between clopidogrel and selected proton pump inhibitors (PPIs).

Clopidogrel-PPI Etkileşimi Çalışmaları

Drepper MD *et al*. Clopidogrel and PPI-update 2012

Table 1 Overview of important pharmacodynamic studies on the clopidogrel-proton pump inhibitor interaction

Study	PPIs used	Population	Primary outcome	Author's conclusions
Gilard *et al*[7] OCLA study (double-blind, placebo-controled, randomized)	Omeprazole	124 patients undergoing elective coronary stent implantation	VASP-PRI on 7 d	Omeprazole significantly decreases clopidogrel inhibitory effect
Cuisset *et al*[11] PACA study (prospective, randomized)	Omeprazole *vs* Pantoprazole	104 NSTE-ACS patients undergoing coronary stenting	VASP-PRI/ADP-Ag after 1 mo	Significantly better platelet response under pantoprazole (VASP-PRI), no difference for ADP-Ag
O'Donoghue *et al*[26] PRINCIPLE-TIMI 44 (post hoc analysis of a RCT)	Not specified	201 patients undergoing planned PCI	ADP Ag	Mean inhibition of platelet aggregation significantly lower for patients on PPI
Siller-Matula *et al*[8] (prospective observational)	Pantoprazole esomeprazole	300 patients with CAD undergoing PCI	VASP-PRI/ADP-Ag in the catheter laboratory	No association of PPIs with impaired response to clopidogrel
Neubauer *et al*[13] (prospective observational)	Pantoprazole omeprazole esomeprazole	336 patients undergoing coronary stent implantation	ADP Ag	Pantoprazole does not diminish the antiplatelet effectiveness of clopidogrel
Angiolillo *et al*[12] (placebo controlled, randomized, cross-over)	Omeprazole pantoprazole	282 healthy subjects	Clopi H4 ADP Ag VASP-PRI after 5 d	Presence of a metabolic drug-drug interaction between clopidogrel and omeprazole but not for pantoprazole

VASP-PRI: Vasodilator-stimulated phosphoprotein platelet reactivity index; NSTE-ACS: Non-ST-elevation acute coronary syndrome; ADP Ag: Adenosine DiPhospate induced platelet aggregation; CAD: Coronary artery disease; PCI: Percutaneous coronary intervention; PPI: Proton pump inhibitor; OCLA: Omeprazole Clopidogrel Aspirine; PACA: PPI and clopidogrel association; **PRINCIPLE-TIMI: Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of** platelet activation and aggregation-TIMI.

Klopidogrel klinik kullanımda yeterince etkin mi?

- Elektif/ACS sonrası stent uygulanan hastalarda subakut trombüs ve reinfarktüs daha sık *görülür(Tedavide yetersizlik-**Black box uyarı-FDA 2010***),
- Prodrug→Drog (Karaciğerde aktif metabolite 2 aşamalı enzimatik dönüşüm-antiplatelet etkide gecikme),
- Obez ve diyabetiklerde fenotipten; bağırsaktan emilimini etkileyen enteric ABCB 1 polimorfizminden;
- Hepatik CYP450 enzim sistemi polimorfizminden (özellikle CYP2C19*2) ve bu enzimatik yolları kullanan ilaçlardan etkilenir.

(**DEĞİŞKEN BİYOYARARLANIM!)**

Oral antiplatelet tedavi önerileri(AHA 2011)

- Bütün kılavuzlarda AKS'de ilk tedavi; bir kontrendikasyon yoksa en kısa sürede enterik olmayan aspirinin çiğnetilmesidir (klas 1A).
- Aspirin için oral yükleme dozu 150-300 mg-İdame dozu 75-100 mg/gün(ömür boyu).
- Tikagrelor kullananlarda aspirin idame dozu ≤100 mg/gün önerilir. (81 mg/gün idame aspirin önerisi(AHA kılavuzu-klas 2a, B).
- Aspirin alerjisinde veya gastrointestinal sistem (GİS) intoleransında klopidogrel veya diğer P2Y12 reseptör inhibitörleri kullanımı veya desensitizasyon tedavisi önerilmektedir.

Oral antiplatelet tedavi önerileri(AHA 2011)

- AKS'li hastayla ilk karşılaşıldığında aspirine ilave klopidogrel veya tikagrelor yükleme dozu başlanılmalıdır(klas I, B).
- Prasugrel (>75 yaş üstü, 60 kg ve TİA/inme öyküsü olmayan ve klopidogrel kullanmayan hastalarda); koroner anjiyografisi yapılıp koroner anatomisi görüldükten sonra PCI yapılacaksa ve CABG düşünülmüyorsa başlanılabilir (klas1B).
- NSTEMI'lı hastaya daha önce kabul edilebilir süre içinde koroner anjiyografisi yapılmış ve PCI planlanmakta, CABG de düşünülmüyorsa prasugrel başlanılabilir(klas 2b, C).
- AKS ile gelen hastada kanama riski yüksek değilse; her durumda(medikal tedavi/PCI /CABG) ikili antiagregan tedavi-idame dozunda-en az 12 ay.

Oral antiplatelet tedavi önerileri(AHA 2011)

- ACS sonrası hastanın üçlü tedavi alması gerekiyorsa (AKS ± stent ile
- birlikte atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı, sol ventrikülde trombüsü, venöz tromboemboli olduğunda) düşük doz aspirin (75-81 mg) önerilmektedir.
- Kumadin veya yeni antikoagülanların (dabigatran, rivaroksaban vb.) ile prasugrel ve tikagrelorun üçlü tedavi olarak kullanımında çalışma ve kılavuz önerisi yoktur!
- STEMI-NSTEMI-UA→Oral antiplatelet tedavileri hemen hemen aynı olup, fark uygulanacak fibrinolitik tedavilerdir!

Oral antiplatelet tedavi önerileri(AHA 2011)

- İlaç kaplı stent (drug-eluting stent-DES) takılmış hastalarda, 12 aydan daha uzun süre ikili antiagregan tedavi önerilir(klas 2b).
- Kanama riski artmış hastalarda ikili tedavinin 12 aydan daha kısa
- verilmesi düşünülebilir (klas 2a, C).
- Aspirin alerjisinde, dual antiagregan tedavi amacıyla iki P2Y12 reseptör inhibitörünün kombinasyonu kullanılmaz!
- Üçlü tedavi alması gerekiyorsa: (AKS ± stent ile birlikte atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı, sol ventrikülde trombüsü, venöz tromboemboli olduğunda) düşük doz aspirin (75-81 mg) önerilmektedir. Kumadin veya yeni antikoagülanlar (dabigatran, rivaroksaban vb.) ile prasugrel ve tikagrelorun üçlü tedavi olarak kullanımında çalışma ve kılavuz önerisi yoktur.

Özellikli klinik durumlara göre APA tercihi?

STEMI-Fibrinolitik tedavi uygulanacak hastada;

- Dual antiplatelet tedavi→tedavi öncesi/sırasında(öneri düzeyi klas 1A); (Klopidogrel için yükleme dozu ≤75 yaşda 300 mg ve idame doz 75 mg/gün'dür. >75 yaş üstünde ise yükleme dozu verilmez! Yani idame ve başlangıç dozu 75 mg/gün),
- Fibrinolitik tedavi sonrası medikal takip edilenlerde en az 14 gün (klas 1A), kanama yoksa bir yıla kadar ikili antitrombosit tedaviye devam edilmesi (klas 1C, klas 2a,C),
- Prasugrel ve tikagrelor→ fibrinolitik tedavi alacaklara başlanılmaz!

Özellikli klinik durumlara göre APA tercihi?

STEMI-Fibrinolitik tedavi sonrası PCI uygulanacak hastada;

- Fibrinolitik tedavi ile beraber yükleme dozunda(300 mg) klopidogrel alınmışsa, idame dozu(75 mg/gün) uygulanır(klas 1C).
- Fibrinolitik tedavi ile beraber yükleme dozu almayan hastalara, fibrinolitik tedaviden sonraki 24 saat içinde klopidogrel 300 mg, 24 saatten sonra ise 600 mg yükleme dozu, PCI öncesi veya işlem sırasında verilir. İdame 75mg/gün ile devam edilir (klas 1C).

Özellikli klinik durumlara göre APA tercihi?

STEMI sonrası primer PCI yapılacaksa:

- Aspirin ve P2Y12 reseptör inhibitörlerinin yükleme dozları kontrol edilmeli. Klopidogrel 600 mg veya tikagrelor 180 mg veya prasugrel 60 mg yükleme dozu önerilmektedir(klas 1B) .
- Stent işlemi sonrası idame doz klopidogrel 75 mg/gün, tikagrelor 2x90 mg/gün, prasugrel 10 mg/gün bir yıla kadar devam edilir (klas1B).
- ESC kılavuzu, ikili antitrombosit tedavide prasugrel ve tikagrelor kullanımını klopidogrele üstün tutmaktadır.
- DES takılan hastalarda bir yıl sonrası ikili tedaviye devam edilmesi (klas 2b, C).
- TIA/inme geçirmişlerde prasugrelin kontrendike olduğunu unutulmamalı!

Özellikli klinik durumlara göre APA tercihi?

NSTEMI hastasında medikal tedavi yolu izlenecekse:

- Klopidogrel 600 mg veya tikagrelor 180 mg’lık yükleme dozu verilir ve idame dozu ile devam edilir (klas1B).

APA kullanım algoritması

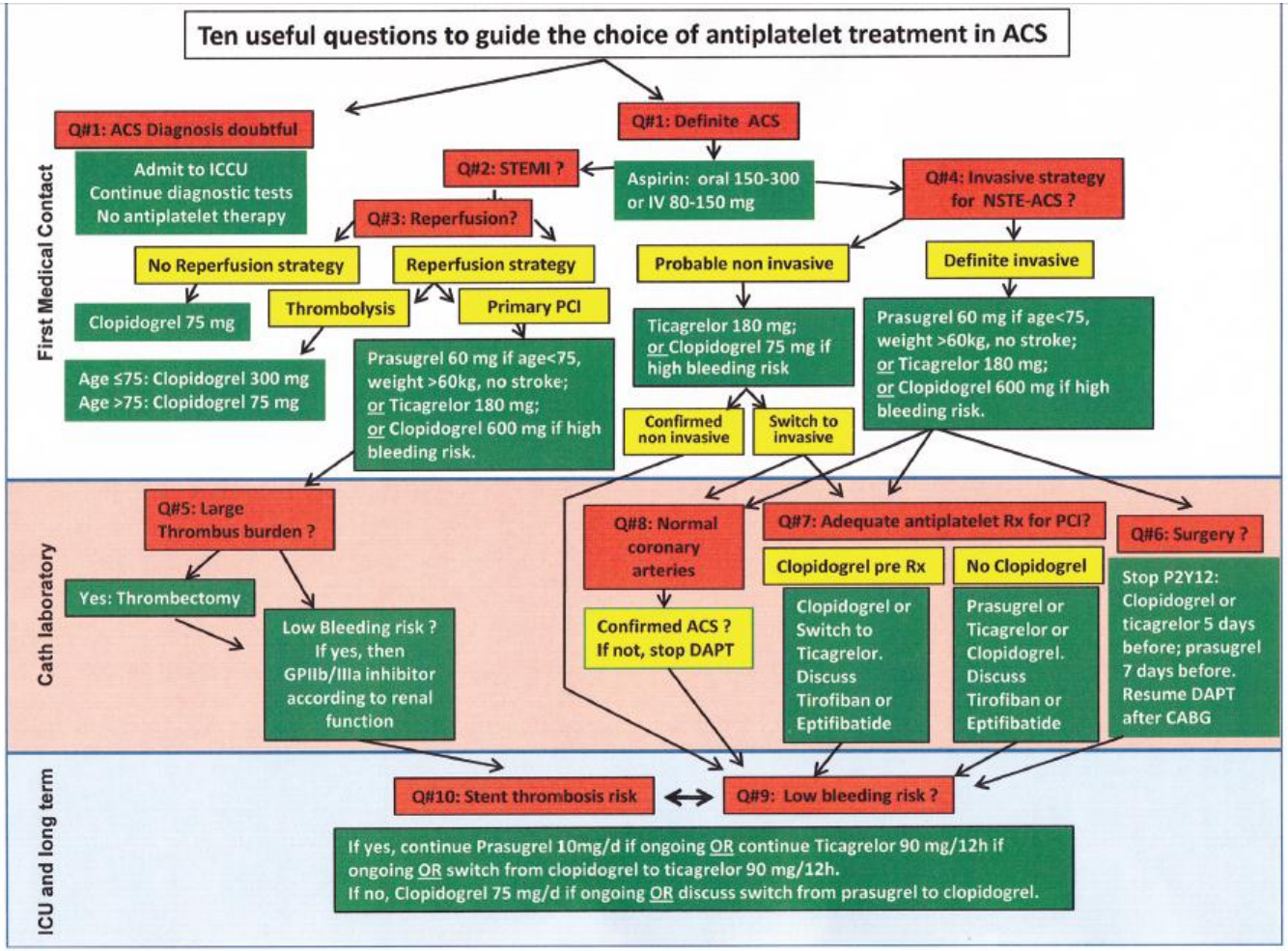


Figure 1. Ten useful questions for the interventional cardiologist to guide the choice of antiplatelet treatment in acute coronary syndromes: at first medical contact (top), in the cathererization laboratory (middle), and during hospitalization and at discharge (bottom)

172 European Heart Journal: Acute Cardiovascular Co

TEŞEKKÜRLER