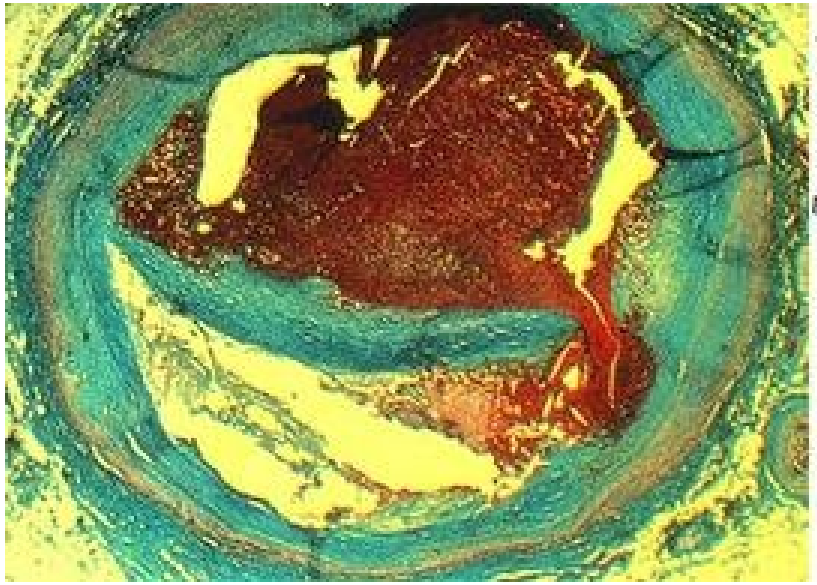
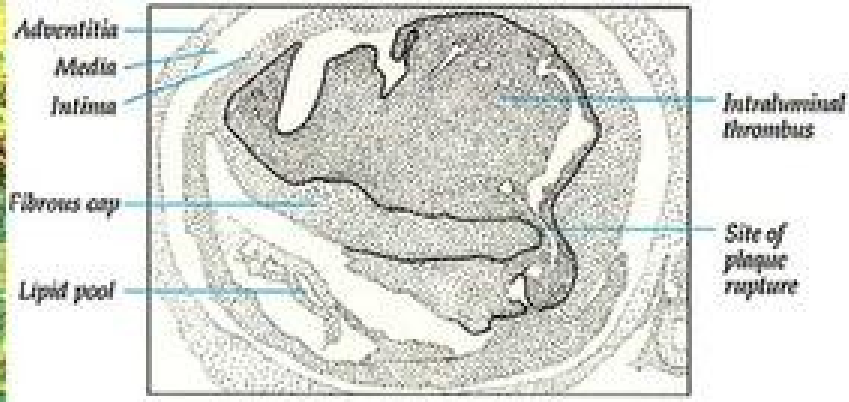
Akut Koroner Sendromların Tedavisinde Yeni Antitrombosit İlaçlar

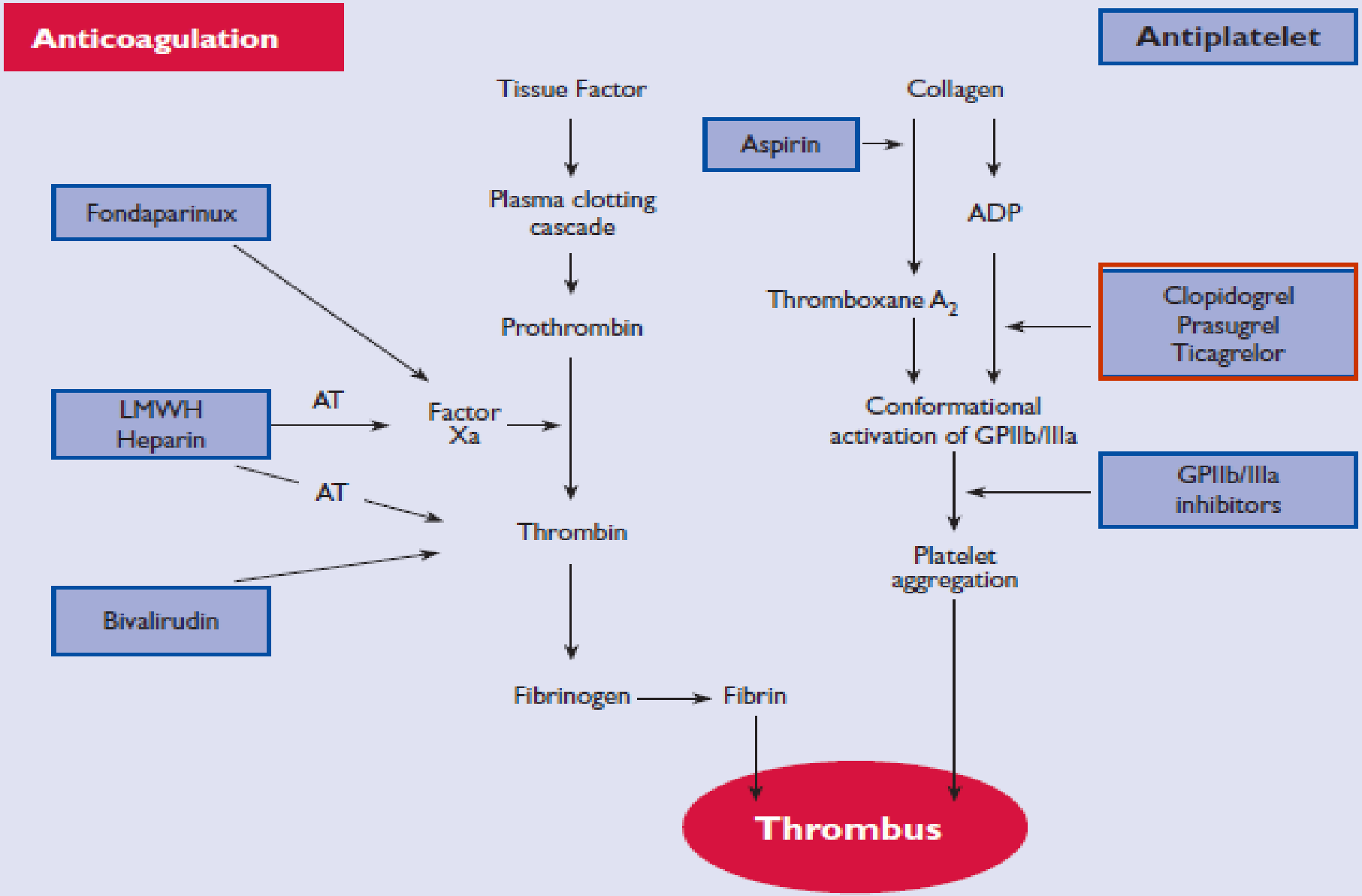
Prof. Dr. Adnan Abacı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı.

AKS Patogenezi

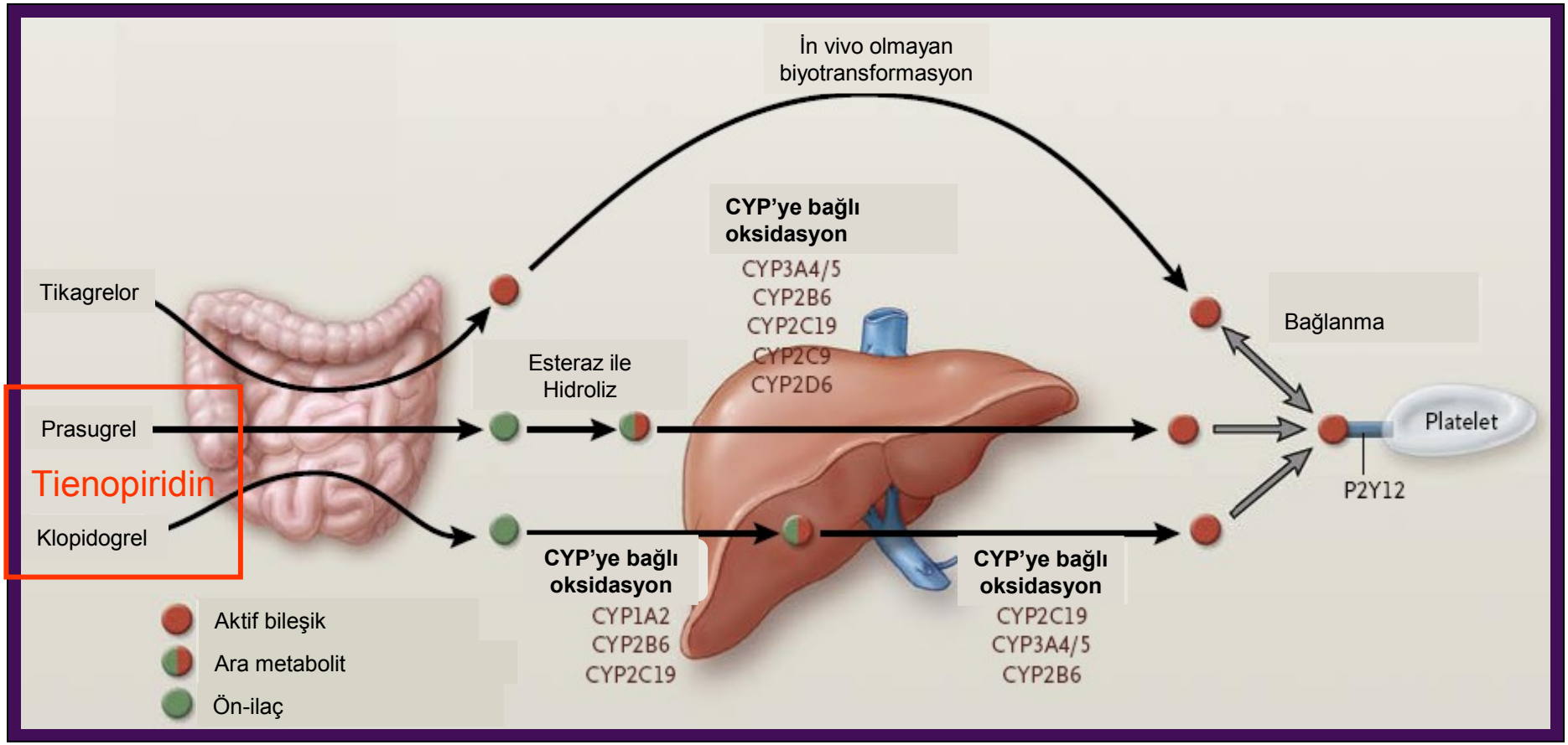




Anti-trombotik ilaçların etki yerleri



Klopidogrel, Prasugrel ve Tikagrelorun Biyotransformasyonu ve Etki Mekanizmaları



Schomig AS. *New Eng J Med* 2009; 361(11): 1108-1111

	Tikagrelor	Klopidogrel[2-4]	Prasugrel[3,4]
Yükleme dozu	180 mg (2x90 mg tablet)	300 mg (4x75 mg tablet)	60 mg (6x10 mg tablet)
İdame dozu	2x90 mg	1x75 mg	1x10 mg
ADP reseptörüne bağlanma şekli	Geri dönüşümlü	Geri dönüşümsüz	Geri dönüşümsüz
Aktivasyon	Aktif ilaç	Ön ilaç, metabolizma ile sınırlı	Ön ilaç, metabolizma ile sınırlı değil
Etki başlangıcı	30 dakika	2-4 saat	30 dakika

Klopidogrel kısıtlılıklar

- Trombosit agregasyon inhibisyonundaki (IPA) çeşitlilik
  - Etkililik bir aktif metabolitin CYP2C19 tarafından aktive edilmesine bağlı
- Akut durumlarda etkinin geç başlaması
  - Maksimum IPA için 4–6 saat
  - 600 mg yüklemede 2-4 saat
- Geri dönüşsüz olarak $P2Y_{12}$ reseptörüne bağlanması
  - Etkinin sona ermesi için 5–7 gün

Prasugrel

- Tienopiridin
- Daha hızlı
- Daha fazla ve daha istikrarlı trombosit inhibisyonu
- Majör kanama riskinde artış
- Perkütan girişim planlanan hastalarda veri var

James et al. *Am Heart J* 2009; 157: 599-605

TRÎTON TIMI-38

TRITON-TIMI 38

AKS (STEMI ya da ST YÜKSELMESİZ AKS*) & PKG PLANLANAN

ASA ↓ **N= 13,600**

Çift-kör

KLOPİDOGREL	**PRASUGREL**
300 mg YD/ 75 mg İD	**60 mg YD/ 10 mg İD**

Ortalama tedavi süresi - 12 ay

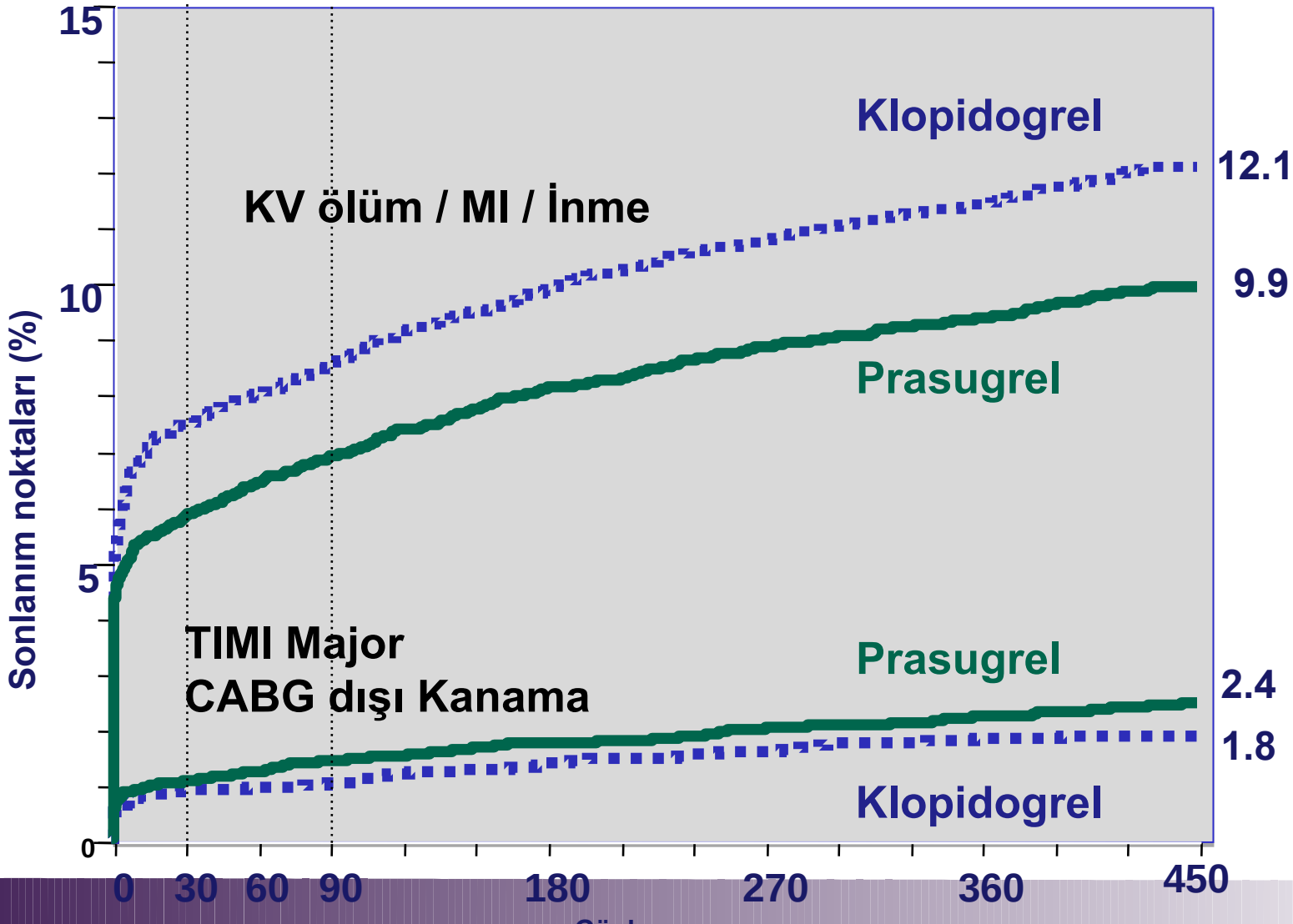
1° sonlanım:	**KVölüm, MI, inme**
2° sonlanım:	**KVölüm, MI, inme, acil TVR**
	Stent Trombozu
Güveninirlik:	**TIMI major kanama, hayatı tehdit eden kanama**

*** orta-yüksek riskli**

Wiviott et al., *NEJM* 2007; 357: 2001-5

TRITON-TIMI 38

Etkinlik ve Güvenilirlik



138 olay ↓

HR 0.81
(0.73-0.90)
P=0.0004

NNT = 46

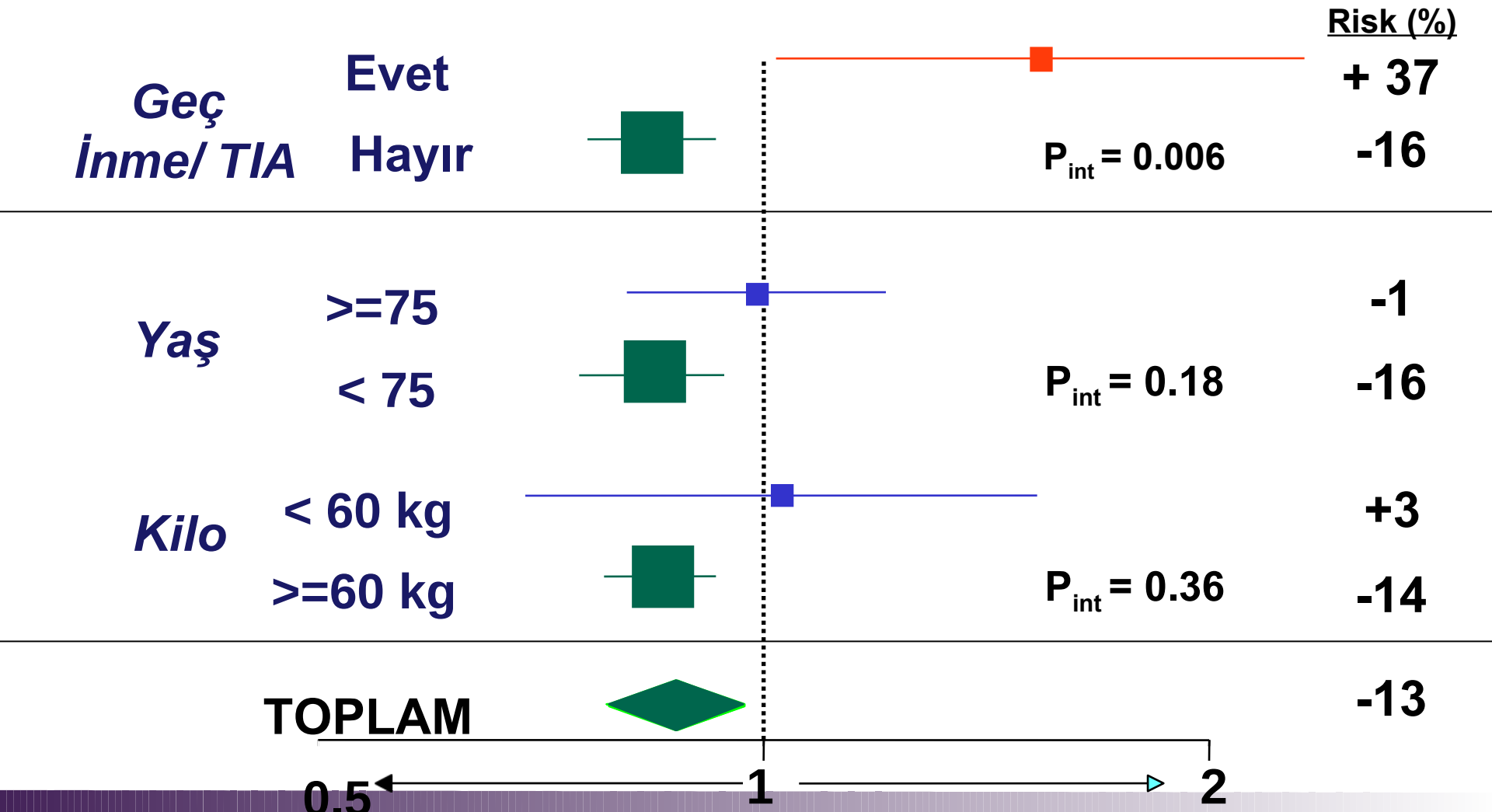
35 olay ↑

HR 1.32
(1.03-1.68)
P=0.03

NNH = 167

Wiviott et al., *NEJM* 2007; 357: 2001-5

Net Klinik Yarar
Kanama Riski olan alt gruplar



Wiviott et al., *NEJM* 2007; 357: 2001-5

Tikagrelor

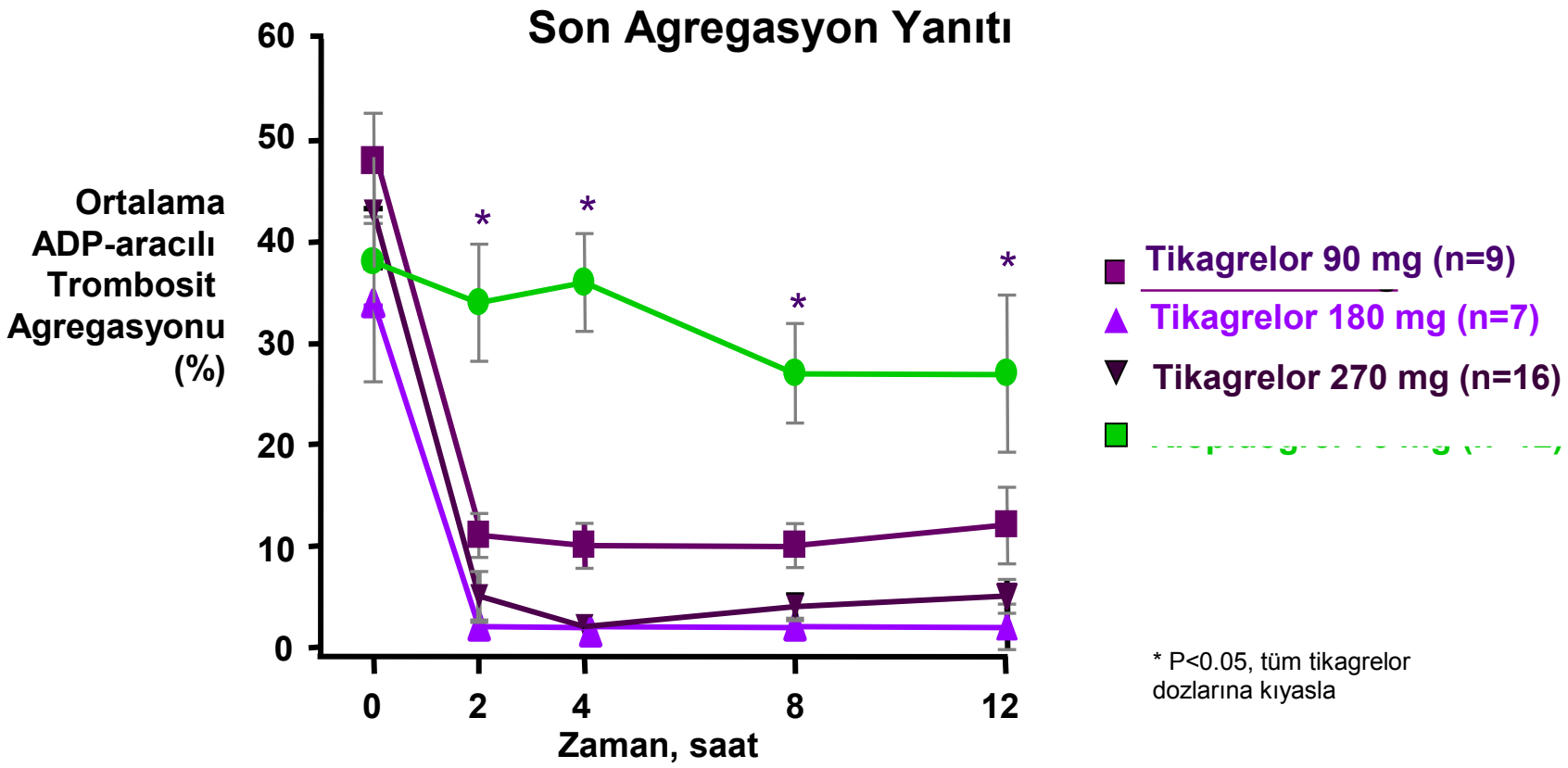
- Metabolik aktivasyon gerektirmiyor
- P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü bağlanma
- Güçlü trombosit inhibisyonu

Husted et al. *Eur Heart J* 2006;27:1038-1047.

PLATO Öncesi Tikagrelor Verileri

DISPERSE-2 FK/FD Alt-çalışması: Sonuçlar

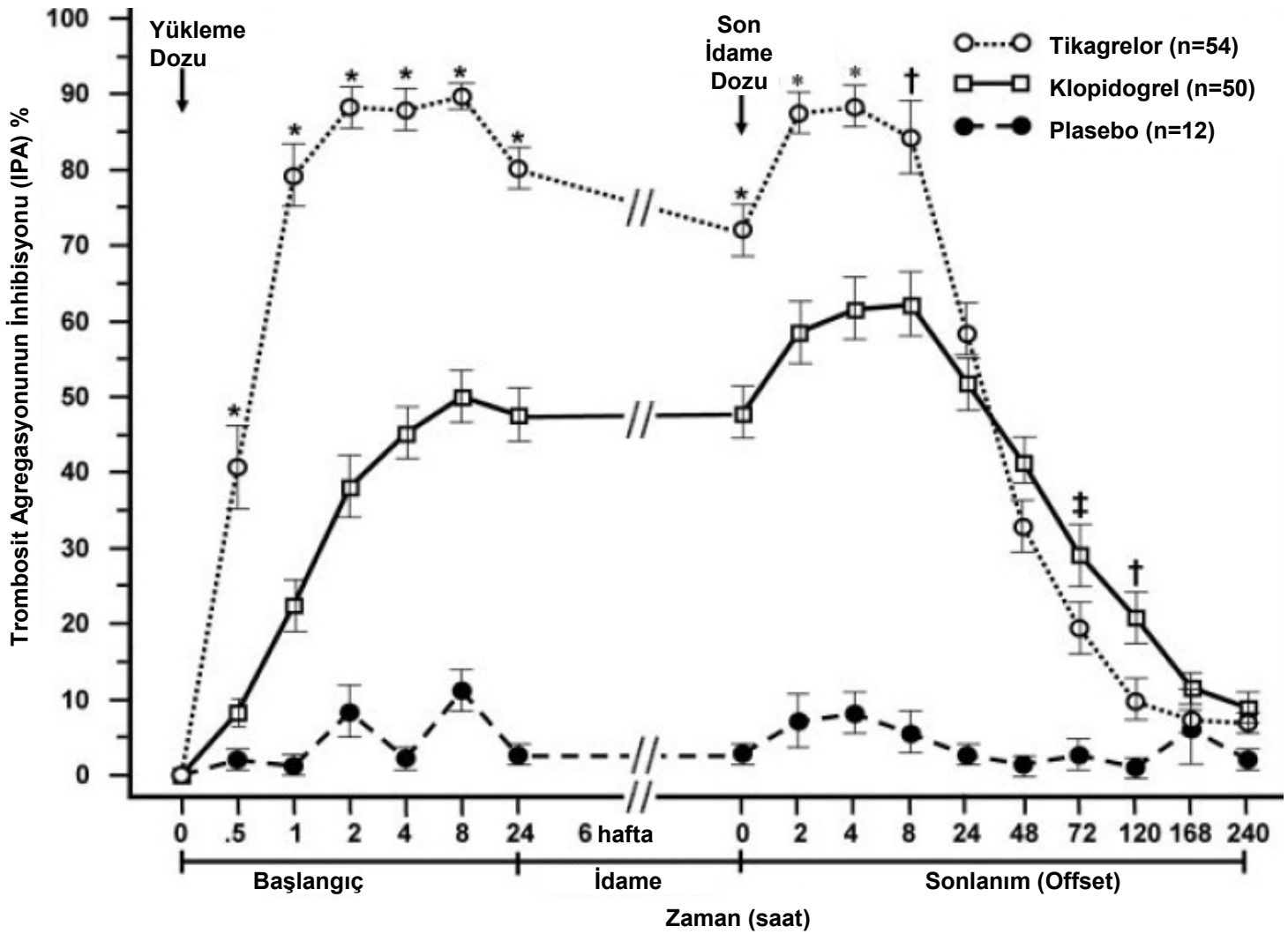
Daha önce klopidogrel tedavisi alan hastalarda trombosit agregasyonunun tikagrelor tarafından baskılanması: 1. Gün



* P<0.05, tüm tikagrelor dozlarına kıyasla

Storey et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1852-56

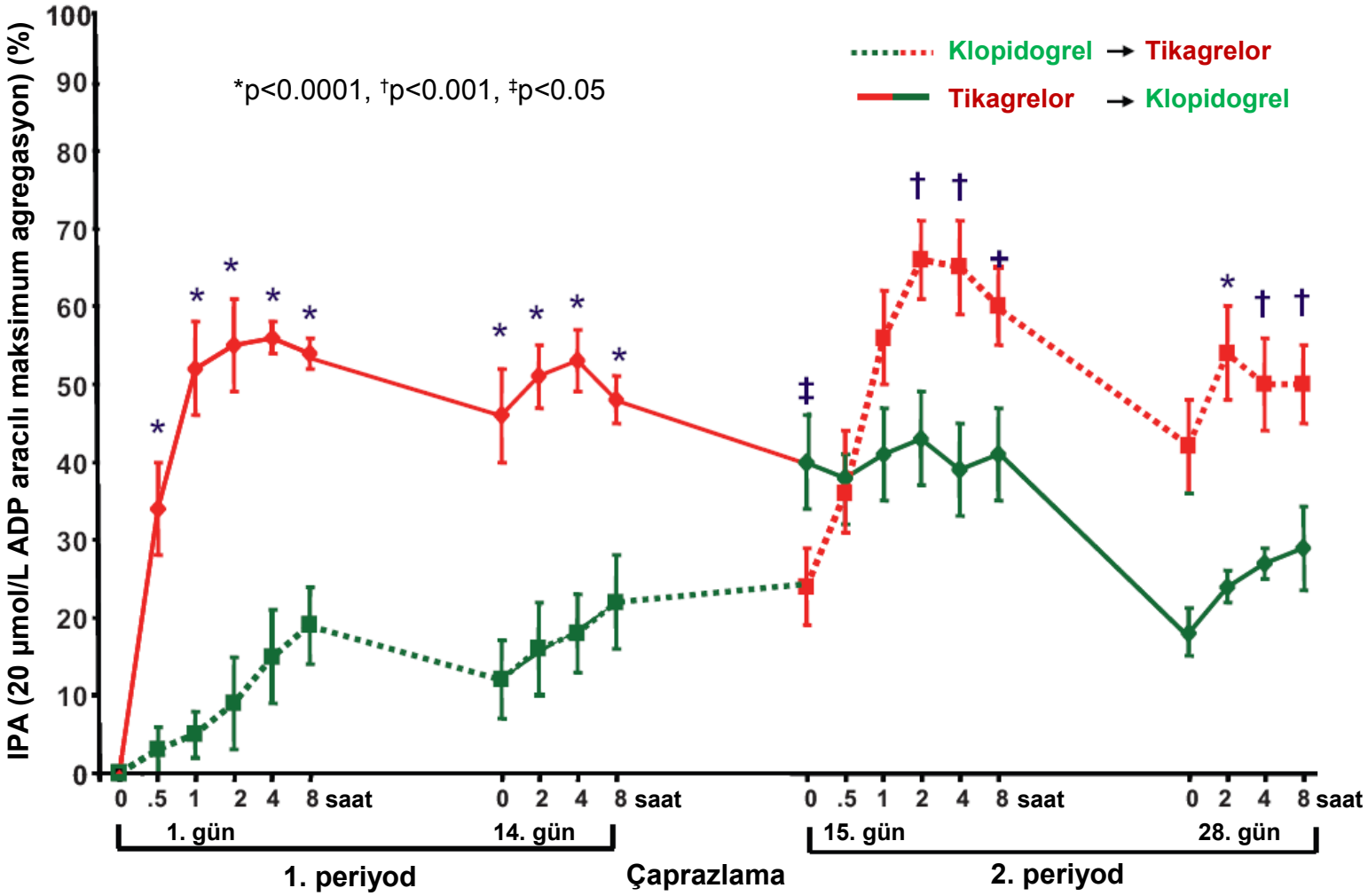
ONSET-OFFSET: Primer Sonlanım Noktaları



Gurbel *et al*. *Circulation* 2009; 120: 2577-2585

RESPOND: Etkinlik Sonlanım Noktası

20 µmol/L ADP'ye Yanıtta IPA – Klopidogrele Yanıt Vermeyenler



Gurbel *et al*. *Circulation* 2010; 121: 1188-1199

PLATO: Amaç

- Tikagrelorun, klinik olarak kabul edilebilir kanama oranı ve genel güvenlilik profili ile, ST yükselmesi olan veya olmayan AKS hastalarında, vasküler olayların önlenmesinde klopidogrele göre üstün olduğu hipotezini test etmektir.

James et al. *Am Heart J* 2009; 157: 599-605

PLATO: Dahil Etme Kriterleri

- **Son 24 saatte başlayan AKS**
- **NSTEMI**
  - **Aşağıdaki 3 özellikten en az 2'sinin bulunması gerekli:**
  - İskemiyi gösteren ST-segment EKG değişimleri
    - ST çökmesi veya
    - 2 veya daha fazla bitişik derivasyonda ≥ 1 mm'lik geçici ST yükselmesi
  - Miyokard nekrozunu gösteren pozitif biyobelirteç
    - Normalin üst limitinden daha fazla troponin I veya troponin T veya CK-MB
  - Aşağıdakilerden biri
    - ≥60 yaş
    - Geçirilmiş MI veya KABG
    - ≥2 damarda ≥%50 stenoz görülen KAH
    - Geçirilmiş iskemik inme, GİA (hastanede tanılanan), karotis stenozu (≥%50) veya serebral revaskülarizasyon
    - Diyabet
    - Periferik arter hastalığı
    - Kronik renal disfonksiyon
- **STEMI**
  - **Primer PKG planlanan**

James et al. *Am Heart J* 2009; 157: 599-605

PLATO: Çalışma Tasarımı

Hospitalizasyon

ST yükselmesi olan veya olmayan, belgelenmiş AKS bulgusu olan ≥18 yaş hastalar

Tarama

Kardiyak iskemik semptom başlangıcı <24 saat

planlanmış herhangi bir veya acil PKG öncesi

Açık etiketli klopidogrel verilebilir

N = 18,624

Randomizasyon

Tikagrelor 180 mg yükleme dozu sonrasında 90 mg günde iki kez (n = 9,333)

Klopidogrel 300 mg* yükleme dozu sonrasında 75 mg/gün (n = 9,291)

*daha önce klopidogrel tedavisi alanlar plasebo alacak

Tüm hastalar aspirin (75-100mg/gün) ± GPIIb/IIIa antagonisti aldı
Daha önce aspirin kullanmayan hastalara yükleme dozu (160-500 mg: tercihen 325 mg)

Takip

0 | 1 ay | 2 ay | 3 ay | 6-12 ay çalışma süresi

Ort. ilaca maruziyet tahmini ~11 ay

- Tikagrelora randomizasyondan >24 saat sonra perkütan koroner girişim (PKG) geçiren hastalar ilave 90 mg tikagrelor alacak. Klopidogrele randomize edilen hastaların, tedavi eden hekimin değerlendirmesiyle ilave 300 mg klopidogrel yükleme dozu alması uygundur.

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Körleme

Randomizasyonda İlk Doz

Daha önce hiç klopidogrel kullanmayan hastalar

2 tablet (180 mg tikagrelor veya plasebo)
+
4 kapsül (300 mg klopidogrel veya plasebo)

Daha önce klopidogrel kullanan hastalar
(300-600 mg yükleme dozu veya
>5 gün süreli idame tedavisi)

2 tablet (180 mg tikagrelor veya plasebo)
+
1 kapsül (75 mg klopidogrel veya plasebo)

İdame Dozu

1 tablet (90 mg tikagrelor veya plasebo) günde iki kez + 1 kapsül (75 mg klopidogrel veya plasebo) günde bir kez

James et al. *Am Heart J* 2009; 157: 599-605

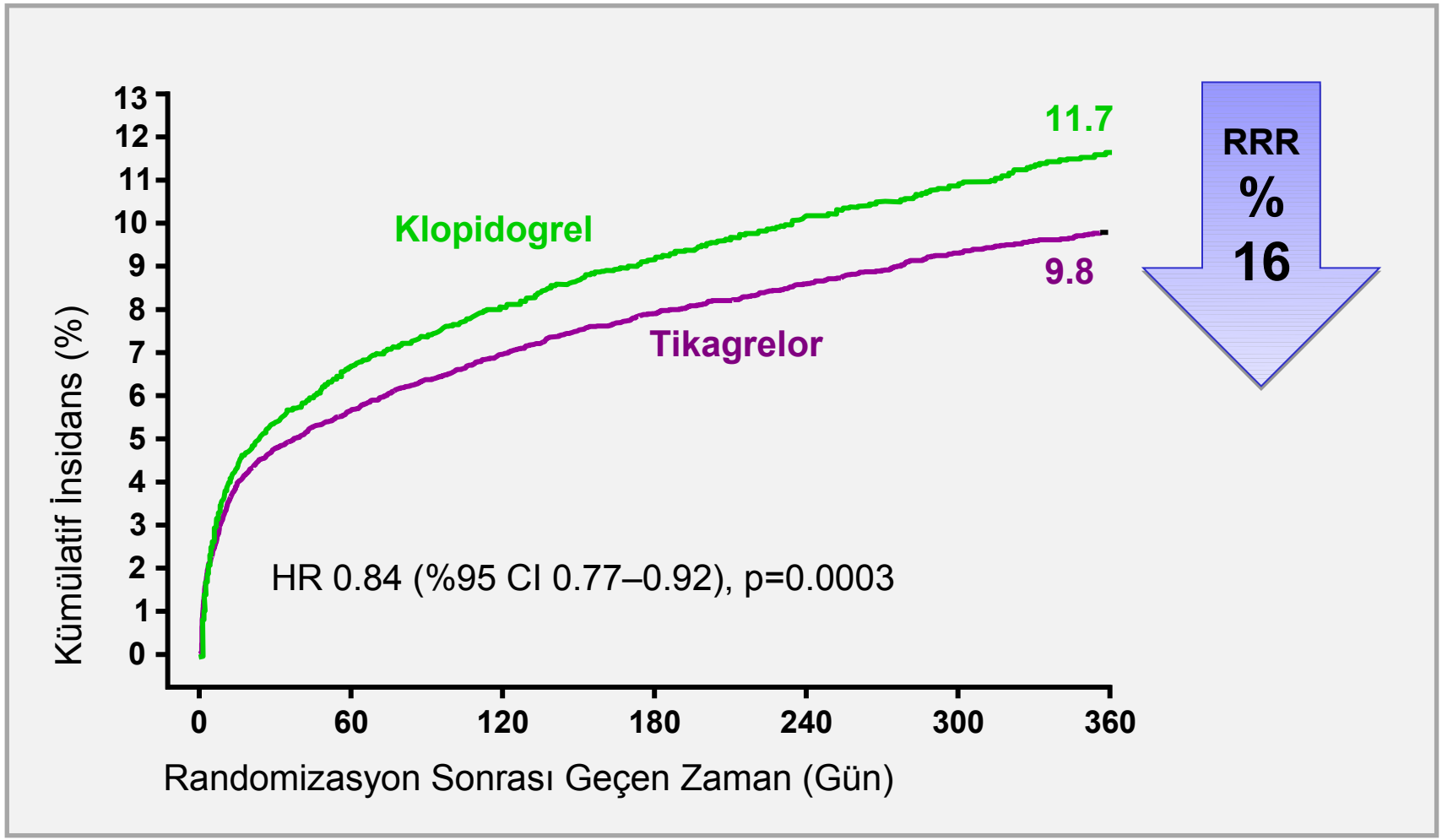
PLATO: Başlangıç Özellikleri

	Tikagrelor (n=9,333)	Klopidogrel (n=9,291)
Medyan yaş	62.0	62.0
Yaş ≥75, %	15.0	16.0
Kadın, %	28.4	28.3
Medyan vücut ağırlığı, kg	80.0	80.0
Vücut ağırlığı <60kg, %	7.0	7.1
Ortalama VKİ, kg/m²	27	27
Irk, %		
Beyaz	91.8	91.6
Siyah	1.2	1.2
Asyalı	5.8	6.0
Diğer	1.2	1.2
Kardiyovasküler Risk Faktörü, %		
Sigara Alışkanlığı	36.0	35.7
Hipertansiyon	65.8	65.1
Dislipidemi	46.6	46.7
Diyabet	24.9	25.1

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Primer Sonlanım Noktası

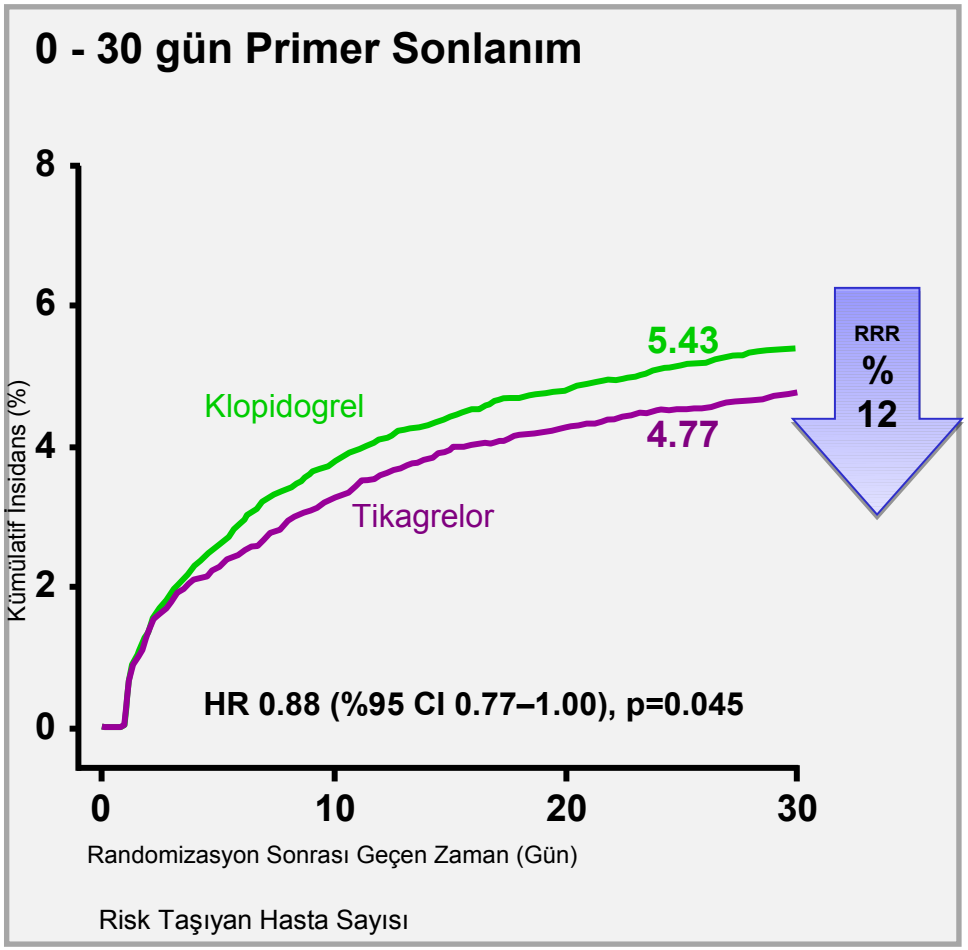
İlk primer etkinlik olayına (KV ölüm, MI veya inmenin birleşimi) kadar geçen süre

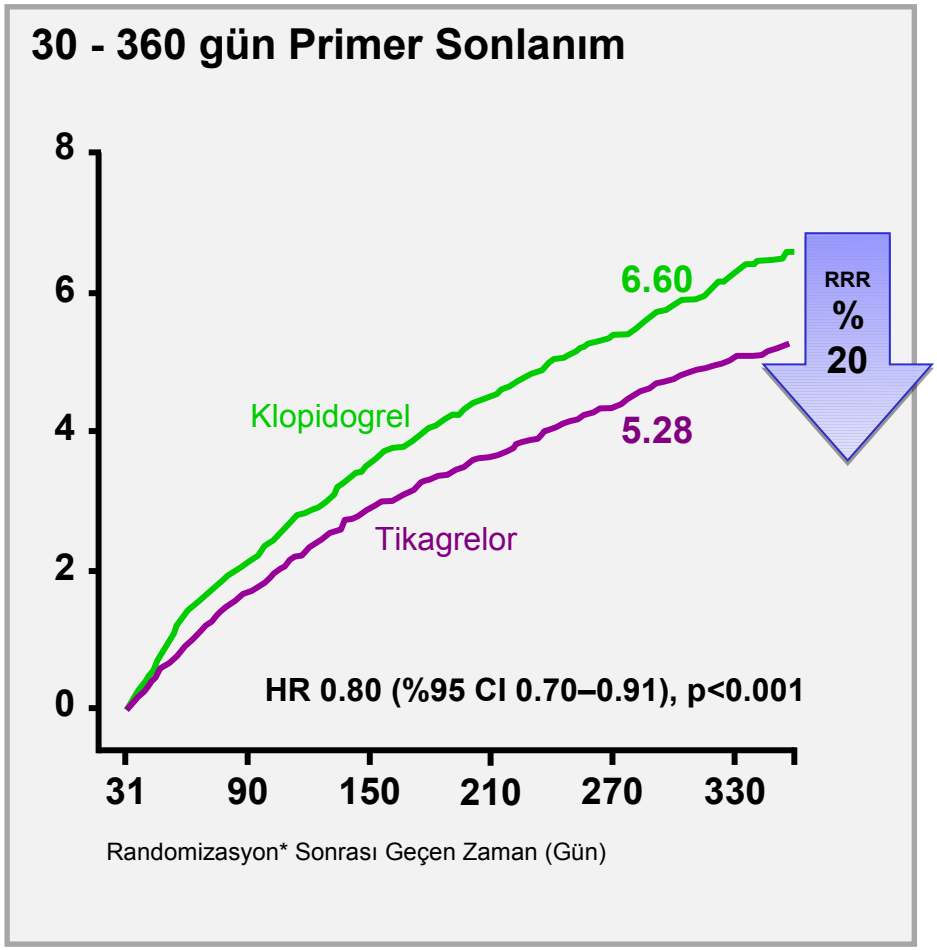


Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Zaman İçinde Primer Sonlanım Noktası

İlk primer etkinlik olayına (KV ölüm, MI veya inmenin birleşimi) kadar geçen süre



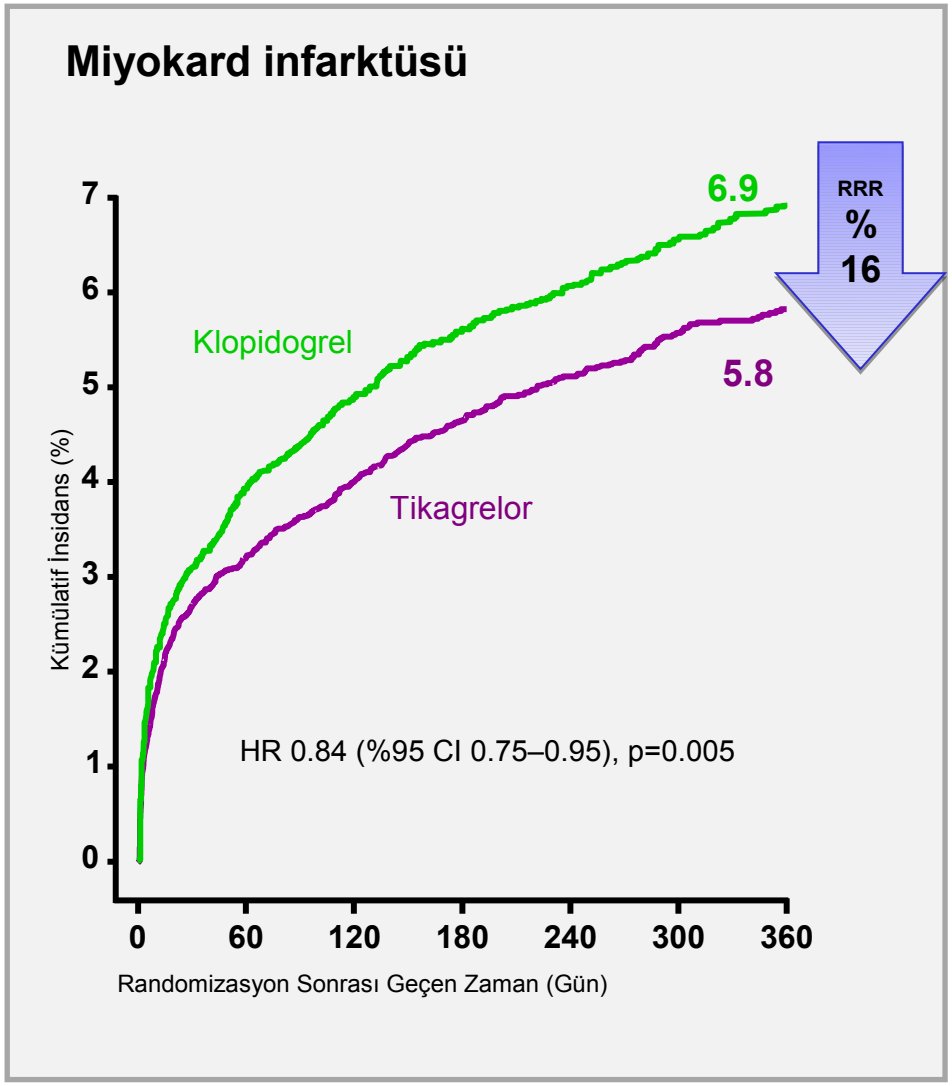


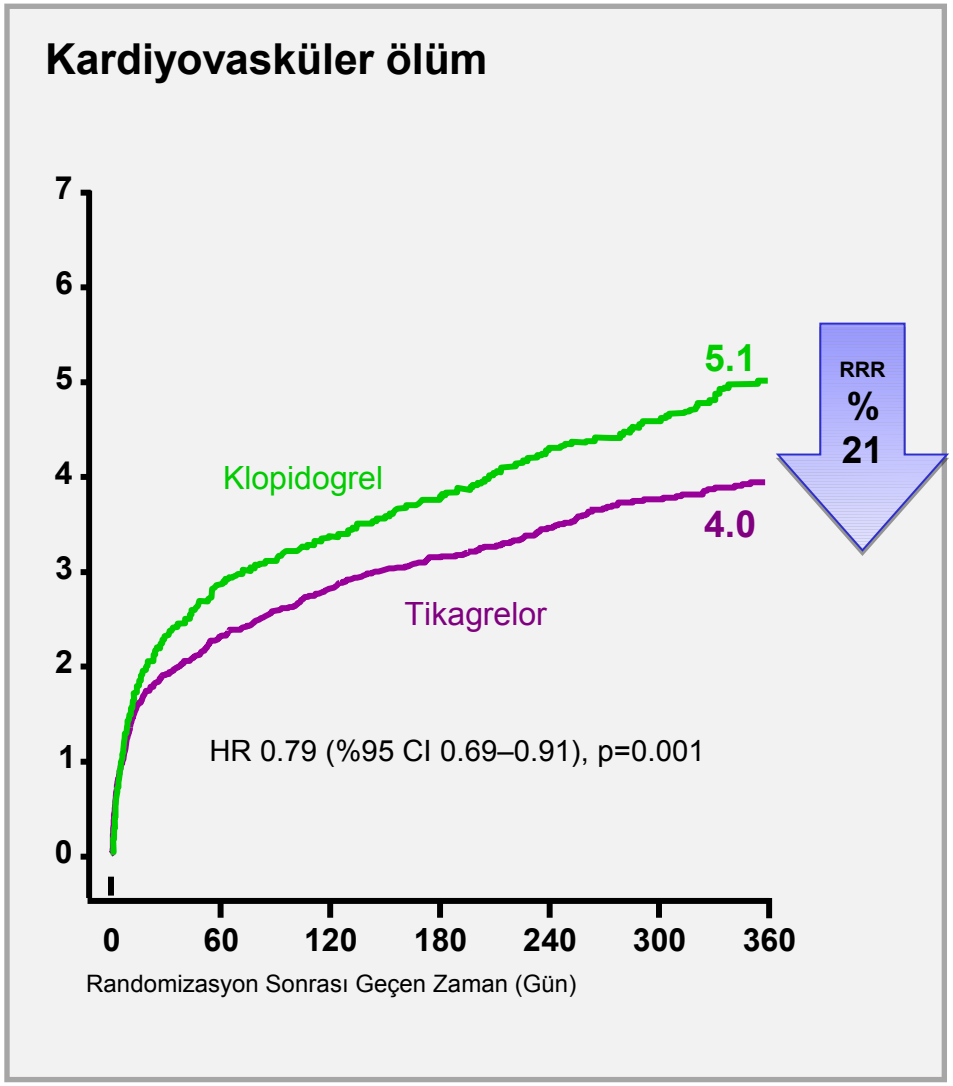
*İlk 30 gün süresince herhangi bir primer olay yaşayan hastalar dışlanmaktadır.

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Sekonder Sonlanım Noktaları

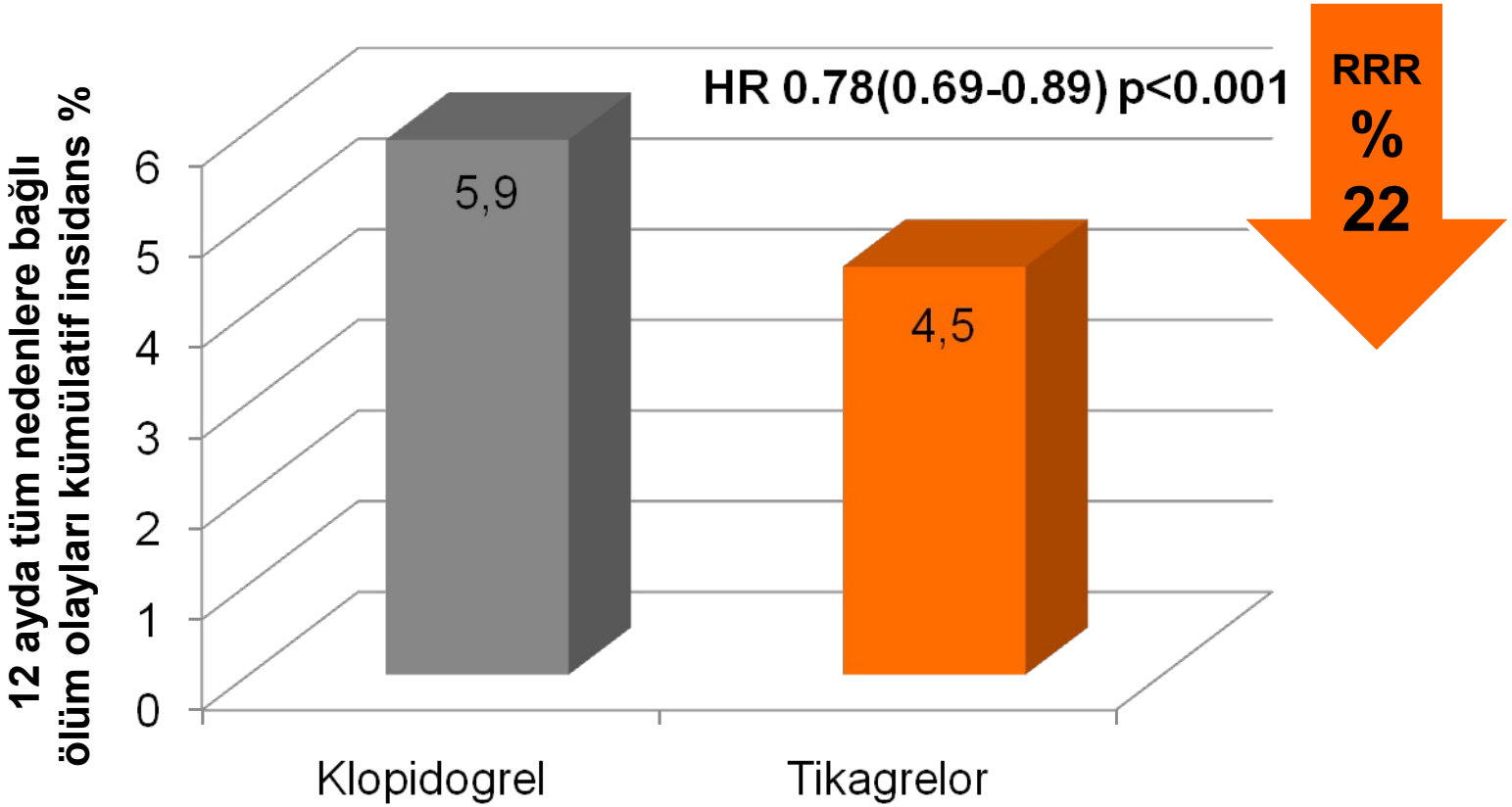
İlk miyokard infarktüsüne veya kardiyovasküler ölüme kadar geçe süre





Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Tüm nedenlere bağlı mortalite



Wallentin *et al*. *New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Sekonder Sonlanım Noktası

Stent Trombozu

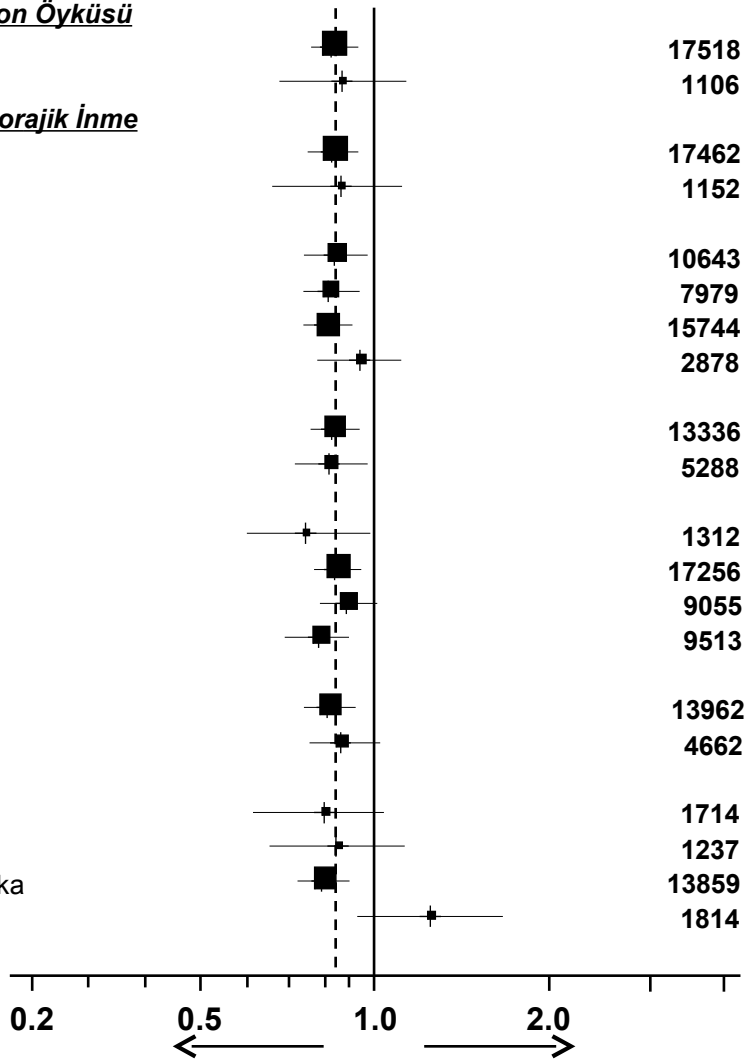
	Tikagrelor (n=5,640)	Klopidogrel (n=5,649)	HR (%95 CI)	p değeri
Stent trombozu, n (%)				
Kesin	71 (1.3)	106 (1.9)	0.67 (0.50–0.91)	0.009
Kesin veya olası	118 (2.2)	158 (2.9)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Kesin, olası veya olabilir	155 (2.9)	202 (3.8)	0.77 (0.62–0.95)	0.01

Yüzdeler 12 ay sonundaki sonlanım noktaları oranının Kaplan-Meier hesaplamalarıdır.

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

Önceden Tanımlanmış Alt Gruplarda Primer Sonlanım Noktası

Özellik	Toplam Hasta Sayısı	KM % 12. ayda Ti.	KM % 12. ayda Kl.	HR (%95 CI)	*P*- değeri (Etkileşim)
KABG Revaskülarizasyon Öyküsü					0.76
Hayır	17518	9.2	11.0	0.84 (0.77, 0.93)	
Evet	1106	19.5	21.7	0.88 (0.67, 1.15)	
Geçirilmiş GİA/Nonhemorajik İnme					0.84
Hayır	17462	9.2	11.1	0.84 (0.76, 0.93)	
Evet	1152	19.0	20.8	0.87 (0.66, 1.13)	
Yaş Grubu					
<65 Yaş	10643	7.2	8.5	0.85 (0.74, 0.97)	0.86
≥65 Yaş	7979	13.2	16.0	0.83 (0.74, 0.94)	
<75 Yaş	15744	8.6	10.4	0.82 (0.74, 0.91)	0.22
≥75 Yaş	2878	16.8	18.3	0.94 (0.78, 1.12)	
Cinsiyet					0.82
Erkek	13336	9.2	11.1	0.85 (0.76, 0.95)	
Kadın	5288	11.2	13.2	0.83 (0.71, 0.97)	
Ağırlık Grubu					
<60 kg	1312	13.1	17.3	0.75 (0.60, 0.99)	0.36
≥60 kg	17256	9.5	11.2	0.86 (0.78, 0.94)	
<80 kg	9055	11.4	12.8	0.90 (0.79, 1.01)	0.17
≥80 kg	9513	8.3	10.5	0.79 (0.69, 0.90)	
Diyabet Öyküsü					0.49
Hayır	13962	8.4	10.2	0.83 (0.74, 0.92)	
Evet	4662	14.1	16.2	0.88 (0.76, 1.03)	
Bölge					0.05
Asya/Avustralya	1714	11.4	14.8	0.80 (0.61, 1.04)	
Orta/Güney Amerika	1237	15.2	17.9	0.86 (0.65, 1.13)	
Avrupa/Orta Doğu/Afrika	13859	8.8	11.0	0.80 (0.72, 0.90)	
Kuzey Amerika	1814	11.9	9.6	1.25 (0.93, 1.67)	

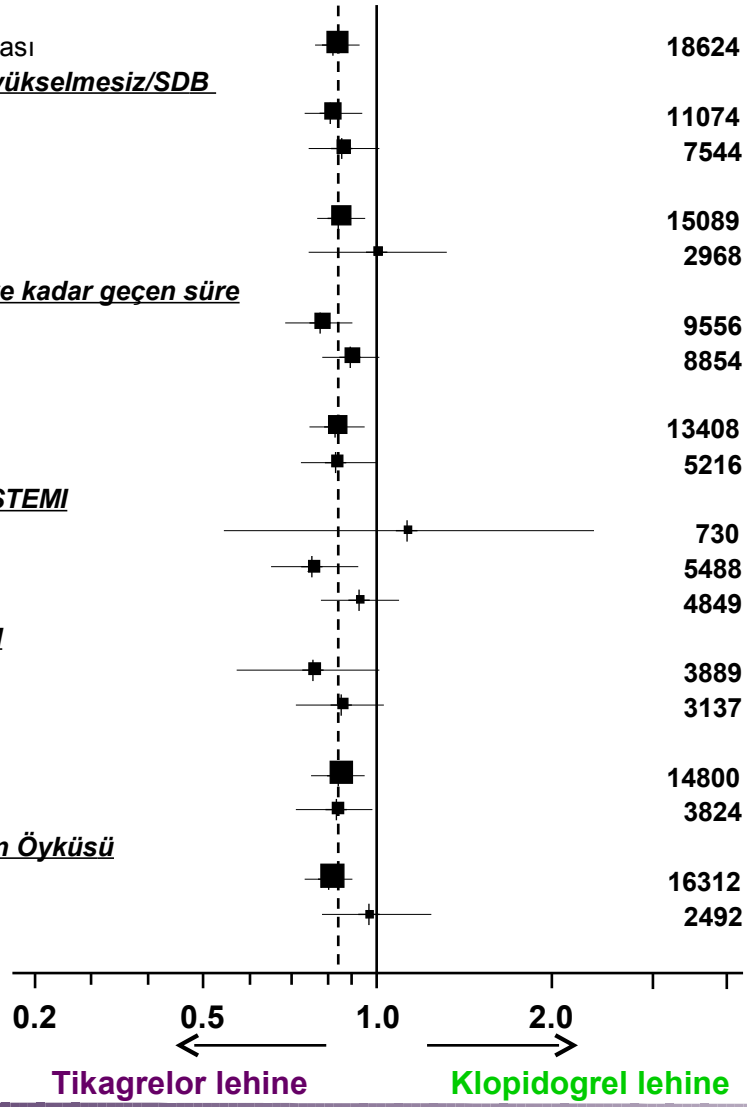


Tikagrelor lehine ← → Klopidogrel lehine

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

Önceden Tanımlanmış Alt Gruplarda Primer Sonlanım Noktası

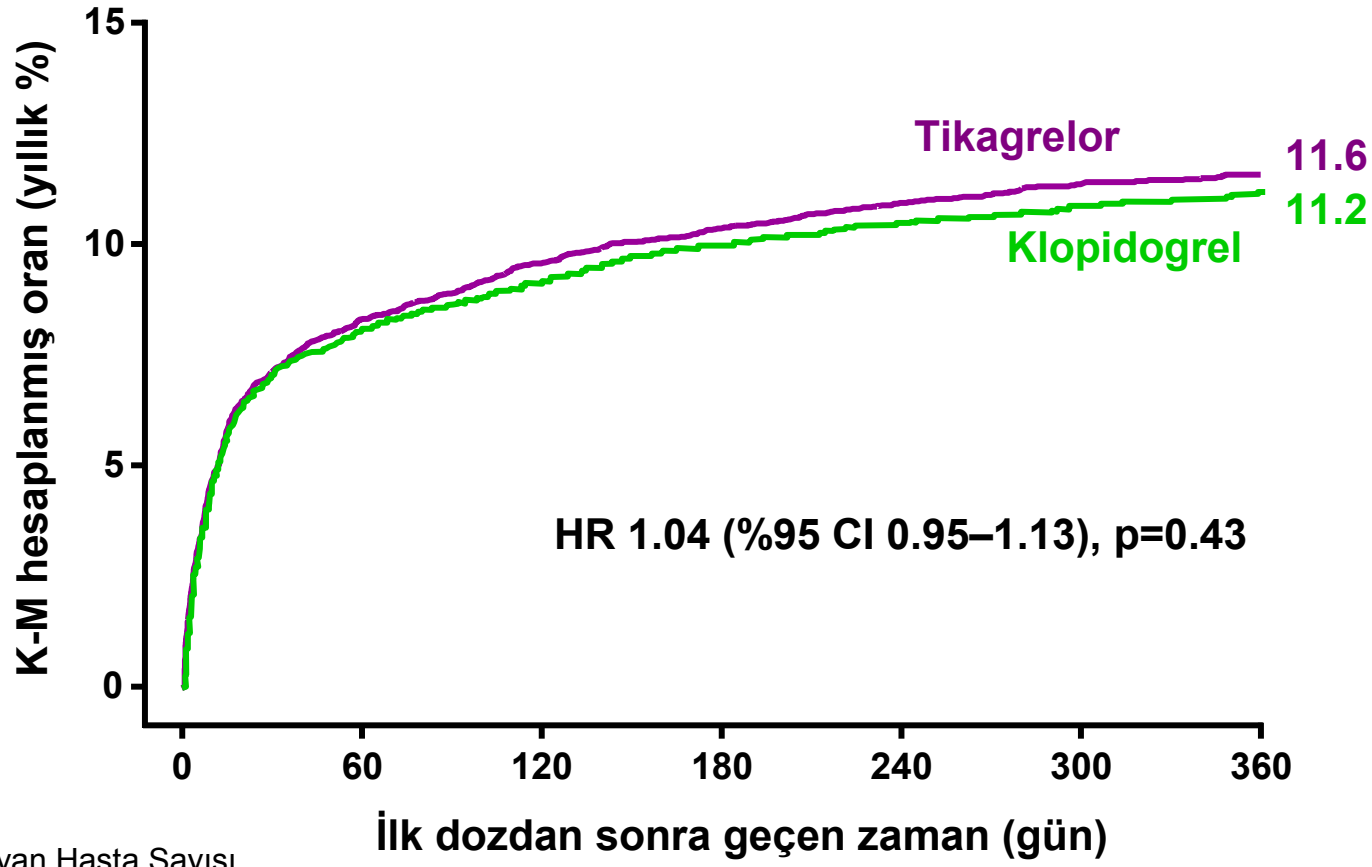
Özellik	Toplam Hasta Sayısı	12. Ayda KM % Ti.	12. Ayda KM % Kl.	HR (%95 CI)	*P*-değeri (Etkileşim)
Genel Tedavi Etkisi					
Primer Sonlanım Noktası	18624	9.8	11.7	0.84 (0.77, 0.92)	
Randomizasyonda ST yükselmesiz/SDB					0.68
Hayır	11074	10.1	12.3	0.83 (0.74, 0.93)	
Evet	7544	9.4	10.8	0.87 (0.75, 1.01)	
İlk Troponin I					0.29
Pozitif	15089	10.3	12.3	0.85 (0.77, 0.94)	
Negatif	2968	7.0	7.0	1.00 (0.75, 1.32)	
Endeks olaydan ilk IP'ye kadar geçen süre					0.17
<12 saat	9556	8.2	10.4	0.79 (0.69, 0.90)	
≥12 saat	8854	11.4	12.9	0.90 (0.79, 1.01)	
Planlı Tedavi Yaklaşımı					0.88
İnvaziv	13408	8.9	10.6	0.84 (0.75, 0.94)	
Tıbbi	5216	12.0	14.3	0.85 (0.73, 1.00)	
TIMI Risk Skoru: UA/NSTEMI					0.27
0–2	730	4.2	4.1	1.11 (0.53, 2.31)	
3–4	5488	8.2	10.9	0.77 (0.64, 0.92)	
5–7	4849	14.4	15.6	0.92 (0.79, 1.07)	
TIMI Risk Skoru: STEMI					0.32
0–2	3889	4.7	6.2	0.76 (0.58, 1.01)	
≥3	3137	13.1	15.2	0.86 (0.71, 1.04)	
MI Öyküsü					0.94
Hayır	14800	8.6	10.2	0.85 (0.76, 0.94)	
Evet	3824	14.6	17.2	0.84 (0.71, 0.99)	
PKG Revaskülarizasyon Öyküsü					0.13
Hayır	16312	9.1	11.2	0.82 (0.74, 0.90)	
Evet	2492	14.1	14.6	0.98 (0.79, 1.22)	



Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Primer Güvenlilik Sonlanım Noktası

İlk majör kanamaya kadar geçen süre

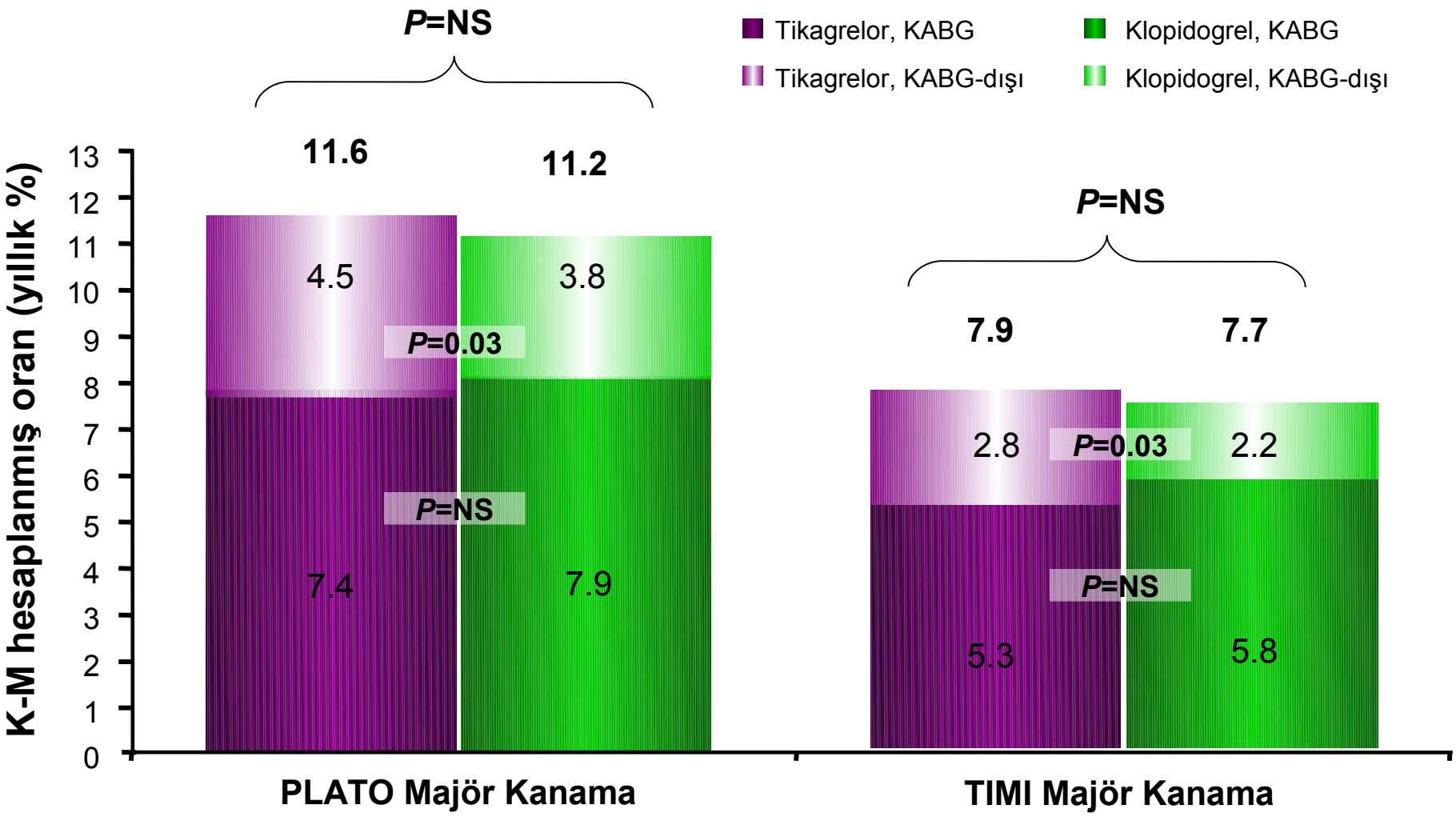


Risk Taşıyan Hasta Sayısı

Tikagrelor	9.235	7.246	6.826	6.545	5.129	3.783	3.433
Klopidogrel	9.186	7.305	6.930	6.670	5.209	3.841	3.479

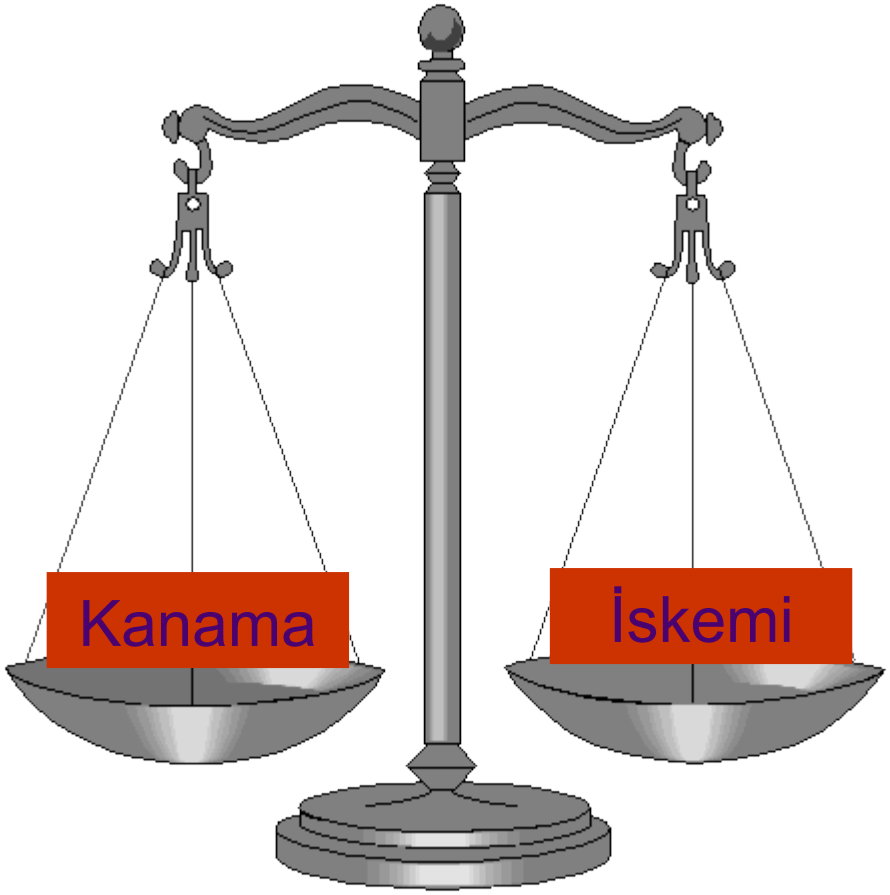
Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: KABG ve KABG-Dışı Kanama



Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

AKS’de antitrombosit tedavi



PLATO: Diğer Güvenlilik Olayları

İlk haftada Holter monitör	Tikagrelor (n=1,451)	Klopidogrel (n=1,415)	p değeri
≥3 saniye ventriküler duraksama, %	5.8	3.6	0.01
≥5 saniye ventriküler duraksama, %	2.0	1.2	0.10

30. günde Holter monitör	Tikagrelor (n= 985)	Klopidogrel (n=1,006)	p değeri
≥3 saniye ventriküler duraksama, %	2.1	1.7	0.52
≥5 saniye ventriküler duraksama, %	0.8	0.6	0.60

Bradikardi ile ilişkili olay, %	Tikagrelor (n=9,235)	Klopidogrel (n=9,186)	p değeri
Kalp pili takılması	0.9	0.9	0.87
Senkop	1.1	0.8	0.08
Bradikardi	4.4	4.0	0.21
Kalp Bloğu	0.7	0.7	1.00

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Diğer Güvenlilik Olayları

	Tikagrelor (n=9,235)	Klopidogrel (n=9,186)	p değeri
Dispne, %			
Herhangi bir dispne olayı	13.8	7.8	<0.001
Çalışma ilacının bırakılması ile oluşan dispne	0.9	0.1	<0.001
Tedavi süresince artan neoplazmlar, %			
Herhangi bir neoplazm	1.4	1.7	0.17
Malign	1.2	1.3	0.69
Benign	0.2	0.4	0.02

*p değerleri Fischer'in tam olasılık testi kullanılarak hesaplanmıştır.

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO: Laboratuvar Parametreleri

	Tikagrelor (n=9,235)	Klopidogrel (n=9,186)	p değeri
Kreatininde başlangıca göre % artış			
1. ayda	10 ± 22	8 ± 21	<0.001
12. ayda	11 ± 22	9 ± 22	<0.001
Takip Vizitinde	10 ± 22	10 ± 22	0.59
Ürik asitte başlangıca göre % artış			
1. ayda	14 ± 46	7 ± 44	<0.001
12. ayda	15 ± 52	7 ± 31	<0.001
Takip Vizitinde	7 ± 43	8 ± 48	0.56

Değerler: ort. % ± SD; p değerleri Fisher'ın tam olasılık testi kullanılarak hesaplanmıştır.

Wallentin *et al. New Eng J Med* 2009; 361(11): 1045-1057

PLATO-INVASIVE: Çalışma Tasarımı

Hospitalizasyon

ST yükselmesi olan veya olmayan, belgelenmiş AKS bulgusu olan ≥18 yaş hastalar

Tarama

Kardiyak iskemik semptom başlangıcı <24 saat, tüm planlanmış veya acil PKG öncesi

Randomizasyonda PKG/KABG ile invaziv tedavi gerektiği öngörülen

N = 13,408

Randomizasyon

Tikagrelor 180 mg yükleme dozu sonrasında 90 mg günde iki kez (n = 6,732)

Klopidogrel 300 mg* yükleme dozu sonrasında 75 mg/gün (n = 6,676)

*daha önce klopidogrel tedavisi alanlar plasebo alacak

Tüm hastalar aspirin (75-100mg/gün) + GPIIb/IIIa antagonisti aldı
Daha önce aspirin kullanmayan hastalara yükleme dozu (160-500 mg: tercihen 325 mg)

Takip

0 | 1 ay | 2 ay | 3 ay | 6-12 ay çalışma süresi

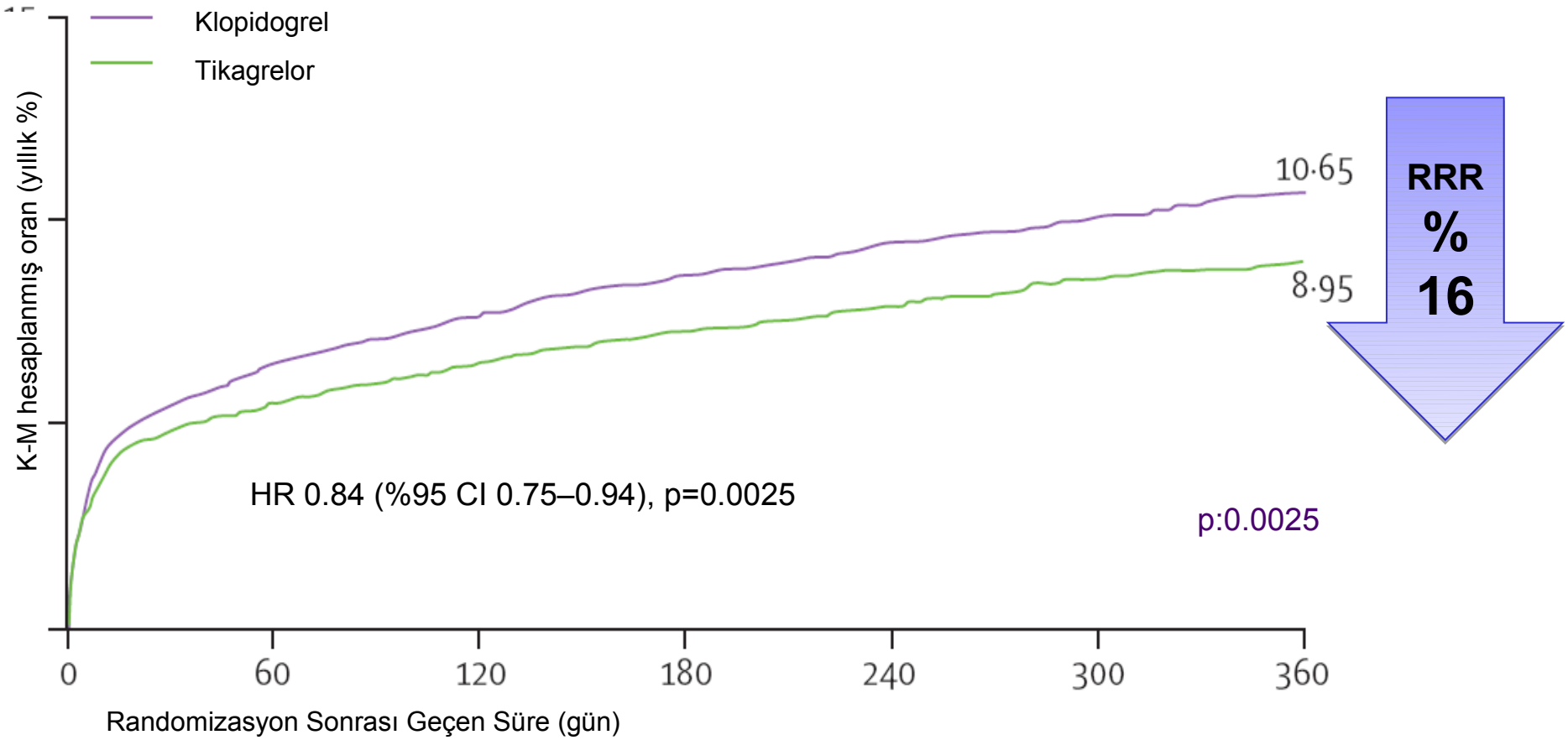
Ort. ilaca maruziyet tahmini ~11 ay

- Tikagrelora randomizasyondan >24 saat sonra perkütan koroner girişim (PKG) geçiren hastalar ilave 90 mg tikagrelor alacak. Klopidogrele randomize edilen hastaların, tedavi eden hekimin değerlendirmesiyle ilave 300 mg klopidogrel yükleme dozu alması uygundur.

Cannon *et al. Lancet* 2010; 375: 283-293

PLATO-INVASIVE: Primer Sonlanım Noktası

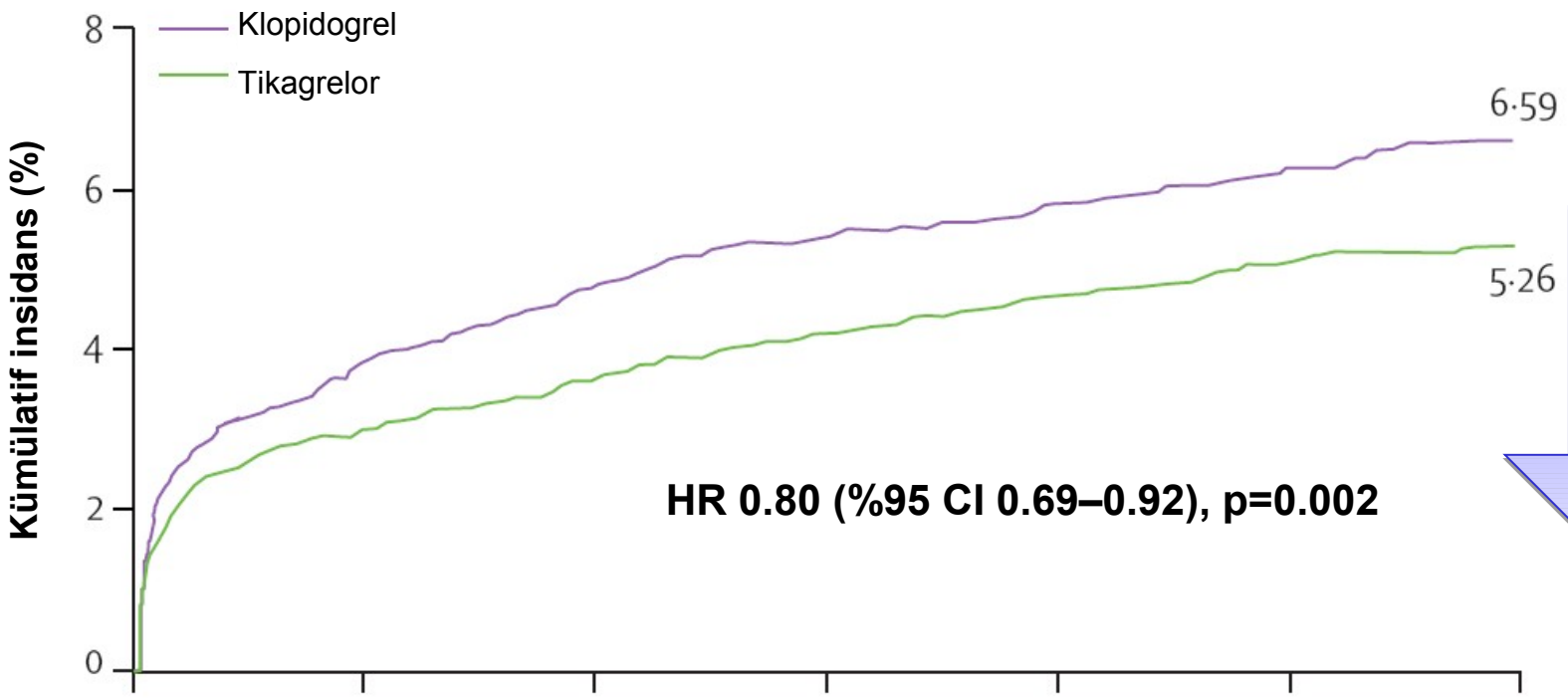
İlk primer etkinlik olayına (KV ölüm, MI veya inmenin birleşimi) kadar geçen süre



Cannon *et al*. *Lancet* 2010; 375: 283-293

PLATO-INVASIVE: Sekonder Sonlanım Noktası

İlk miyokard infarktüsüne kadar geçen süre



RRR % 20

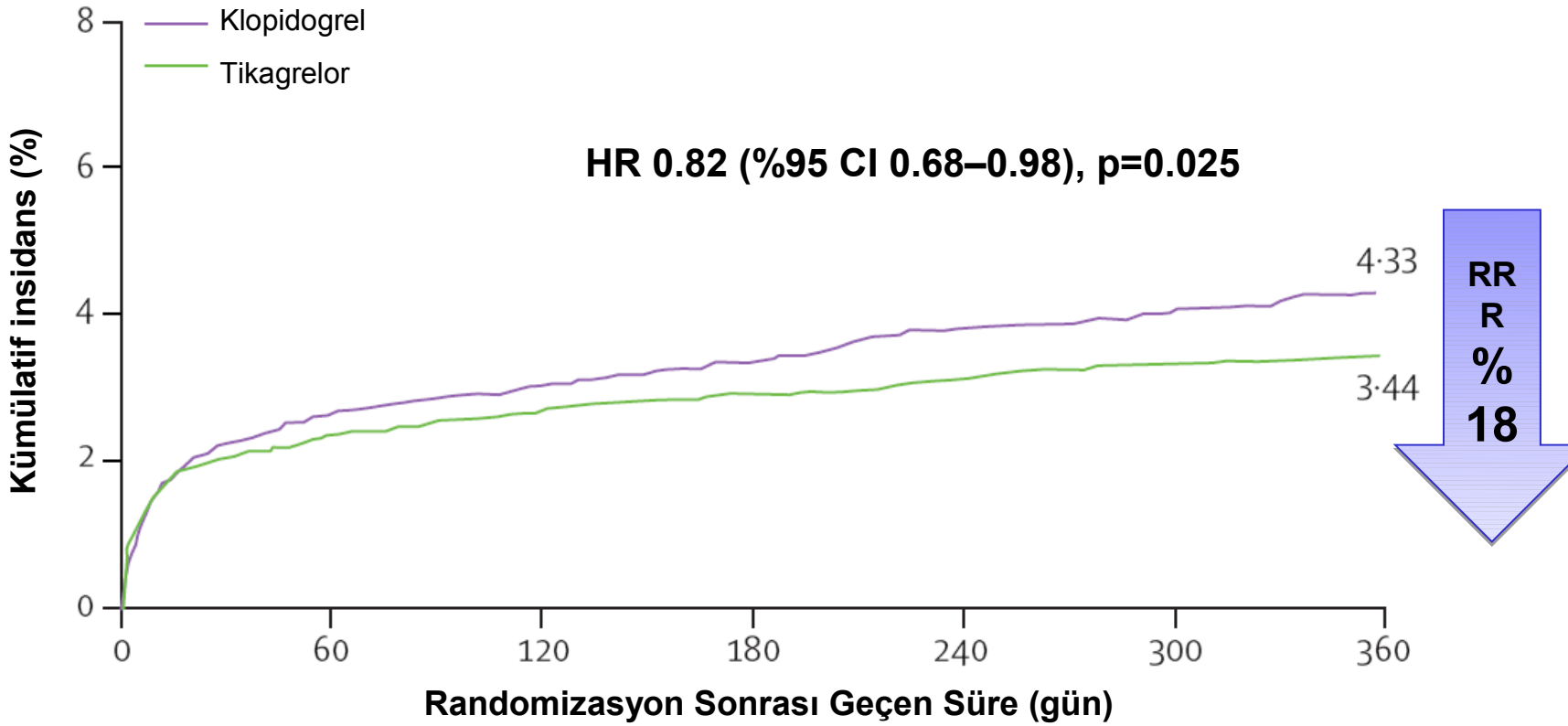
Risk Taşıyan Hasta Sayısı

Klopidogrel	6676	6157	6062	5917	4849	3706	2987
Tikagrelor	6732	6268	6173	6010	4924	3766	3078

Cannon *et al. Lancet* 2010; 375: 283-293

PLATO-INVASIVE: Sekonder Sonlanım Noktası

Kardiyovasküler ölüme kadar geçen süre



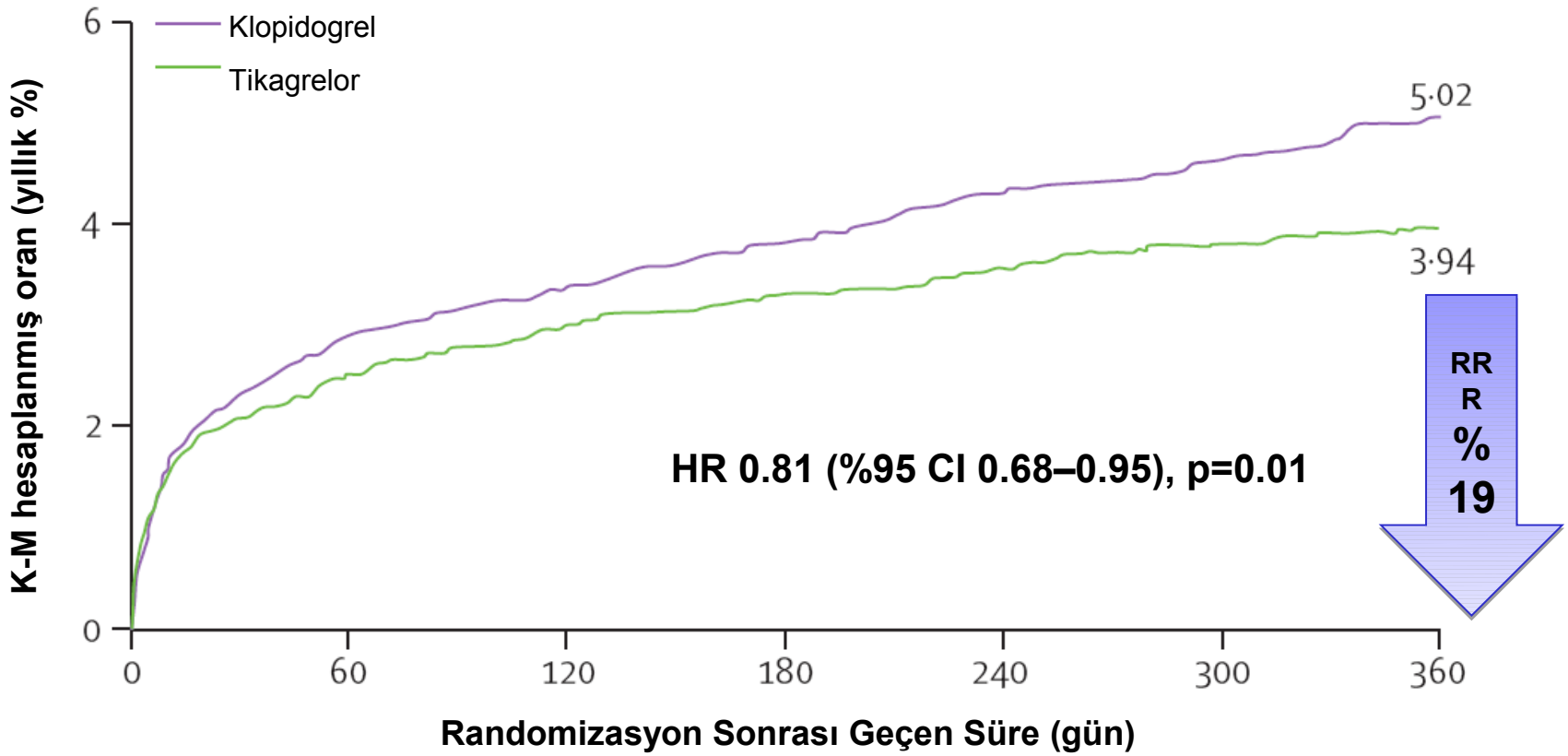
Risk Taşıyan Hasta Sayısı

Klopidogrel	6676	6376	6332	6209	5114	3917	3164
Tikagrelor	6732	6439	6375	6241	5141	3591	3233

Cannon *et al*. *Lancet* 2010; 375: 283-293

PLATO-INVASIVE: Sekonder Sonlanım Noktası

Herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre



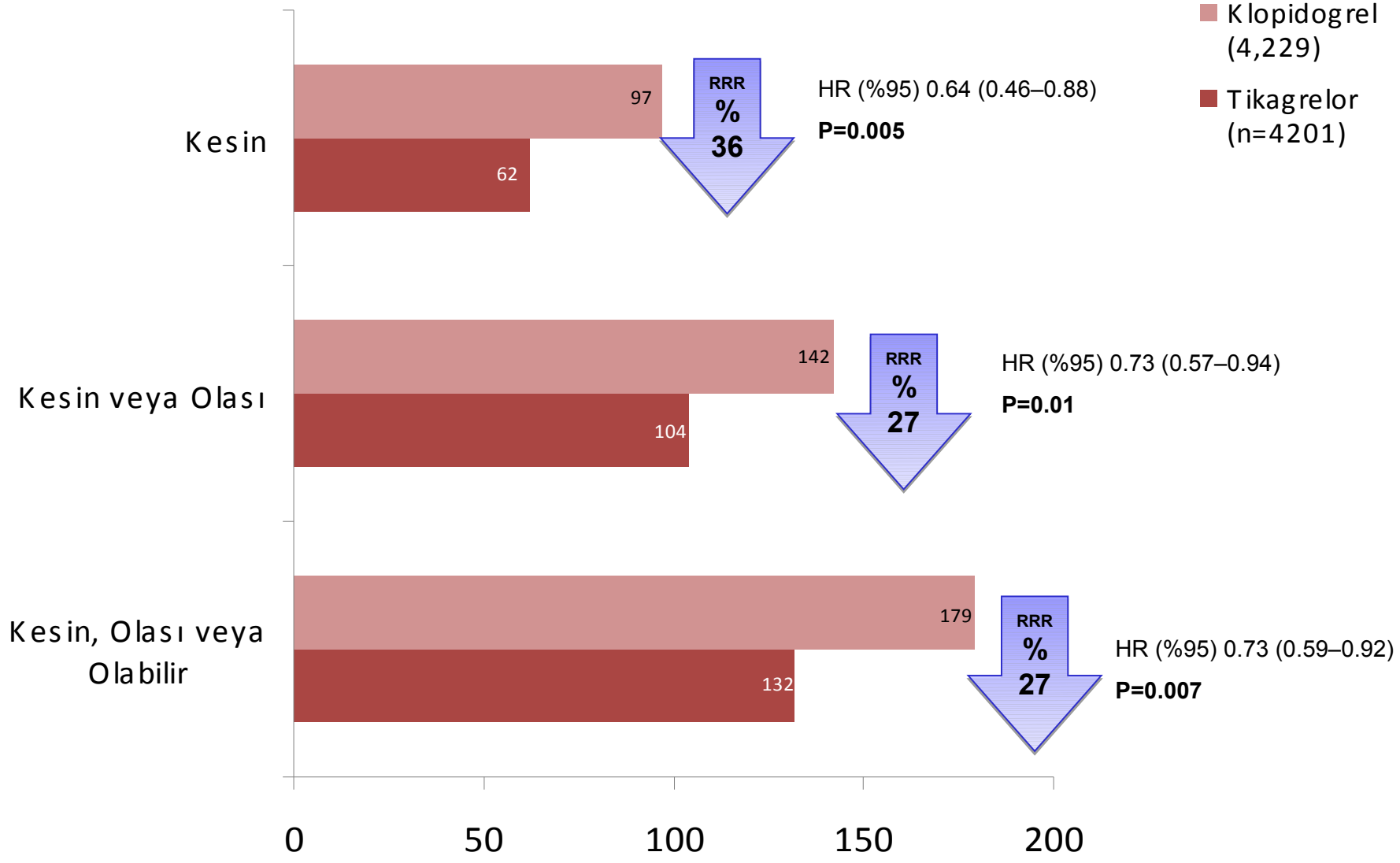
Risk Taşıyan Hasta Sayısı

Klopidogrel	6676	6376	6331	6209	5114	3917	3164
Tikagrelor	6732	6439	6375	6241	5141	3951	3233

Cannon *et al*. *Lancet* 2010; 375: 283-293

PLATO-INVASIVE: Sekonder Sonlanım Noktası

Stent Trombozu



Cannon *et al*. *Lancet* 2010; 375: 283-293

PLATO-MEDICAL: Çalışma Tasarımı

Hospitalizasyon

ST yükselmesi olan veya olmayan, belgelenmiş AKS bulgusu olan ≥18 yaş hastalar

Tarama

Kardiyak iskemik semptom başlangıcı <24 saat , tüm planlanmış veya acil PKG öncesi

Randomizasyonda invaziv olmayan tıbbi tedavi gerektiren olarak belirlenen

N = 5,216

Randomizasyon

Tikagrelor 180 mg yükleme dozu sonrasında 90 mg günde iki kez (n = 2,601)

Klopidogrel 300 mg* yükleme dozu sonrasında 75 mg/gün (n = 2,615)

*daha önce klopidogrel tedavisi alanlar plasebo alacak

Tüm hastalar aspirin (75-100mg/gün) ± GPIIb/IIIa antagonisti aldı
Daha önce aspirin kullanmayan hastalara yükleme dozu (160-500 mg: tercihen 325 mg)

Takip

0 | 1 ay | 2 ay | 3 ay | 6-12 ay çalışma süresi

Ort. ilaca maruziyet tahmini ~11 ay

- Hastalar çalışma süresince herhangi bir noktada klinik gereksinime göre, başlangıç tedavi stratejisine bakılmaksızın, invaziv prosedür (revaskülarizasyon ile veya revaskülarizasyonsuz anjiyografi) geçirebilirler.

PLATO-MEDICAL: Sonuçlar

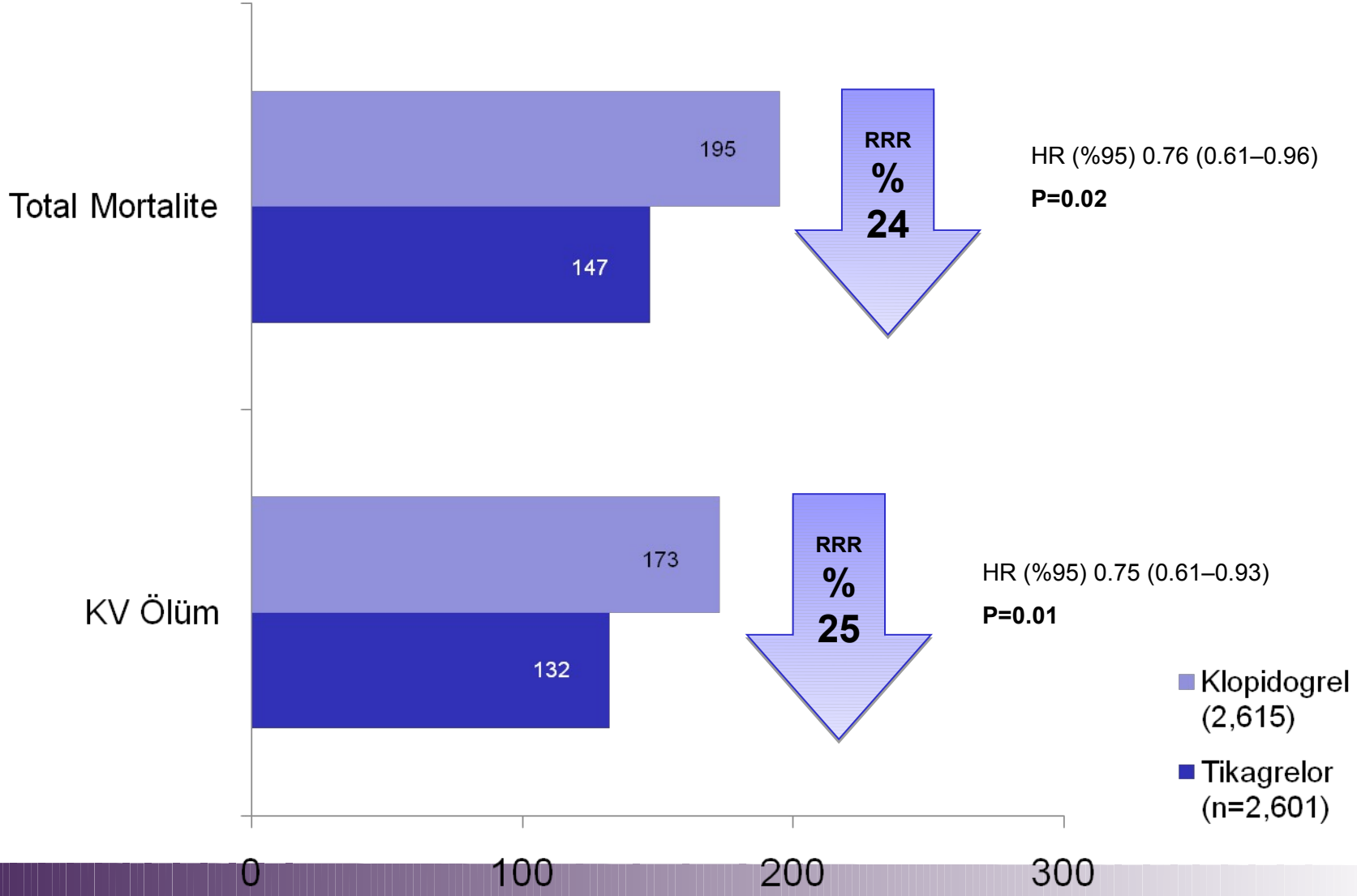
Primer ve Sekonder Etkinlik Sonlanım Noktaları

	Tikagrelor (n=2,601)	Klopidogrel (n=2,615)	HR (%95 CI)	p değeri
Primer Sonlanım Noktası, n (%)				
KV ölüm + MI + inme*	**295 (12.0)**	**346 (14.3)**	0.85 (0.73–1.00)	0.04
Sekonder Sonlanım Noktaları, n (%)				
Miyokard infarktüsü	**176 (7.2)**	**187 (7.8)**	0.94 (0.77–1.15)	0.55
KV ölüm	**132 (5.5)**	**173 (7.2)**	0.76 (0.61–0.96)	0.02
İnme	**50 (2.1)**	**37 (1.7)**	1.35 (0.89–2.07)	0.16

* Not: Revaskülarizasyon yapılmayan hasta alt grubunda (n=3,948), tikagrelor, KV ölüm/MI/inmeyi klopidogrele kıyasla anlamlı olarak düşürdü: %12.2 ve %15.2; HR=0.81 (%95 CI: 0.68–0.97)

PLATO-MEDICAL: Sonuçlar

Primer ve Sekonder etkinlik noktaları



James S.BMJ 2011; 342:d3527

PLATO-STEMI: Çalışma Tasarımı

Tarama

ST yükselmesi olan veya olmayan, belgelenmiş AKS bulgusu olan ≥18 yaş hastalar

- Kararlı ST yükselmesi ve primer PKG planlanmış
- Yeni veya yeni olduğu farzedilen SDB ve primer PKG planlanmış
- veya son STEMI tanısı

Açık etiketli klopidogrel verilebilir

N = 8,430

Randomizasyon

Tikagrelor 180 mg yükleme dozu sonrasında 90 mg günde iki kez (n = 4,201)

Klopidogrel 300 mg* yükleme dozu sonrasında 75 mg/gün (n = 4,229)

*daha önce klopidogrel tedavisi alanlar plasebo alacak

Tüm hastalar aspirin (75-100mg/gün) ± GPIIb/IIIa antagonisti aldı
Daha önce aspirin kullanmayan hastalara yükleme dozu (160-500 mg: tercihen 325 mg)

Takip

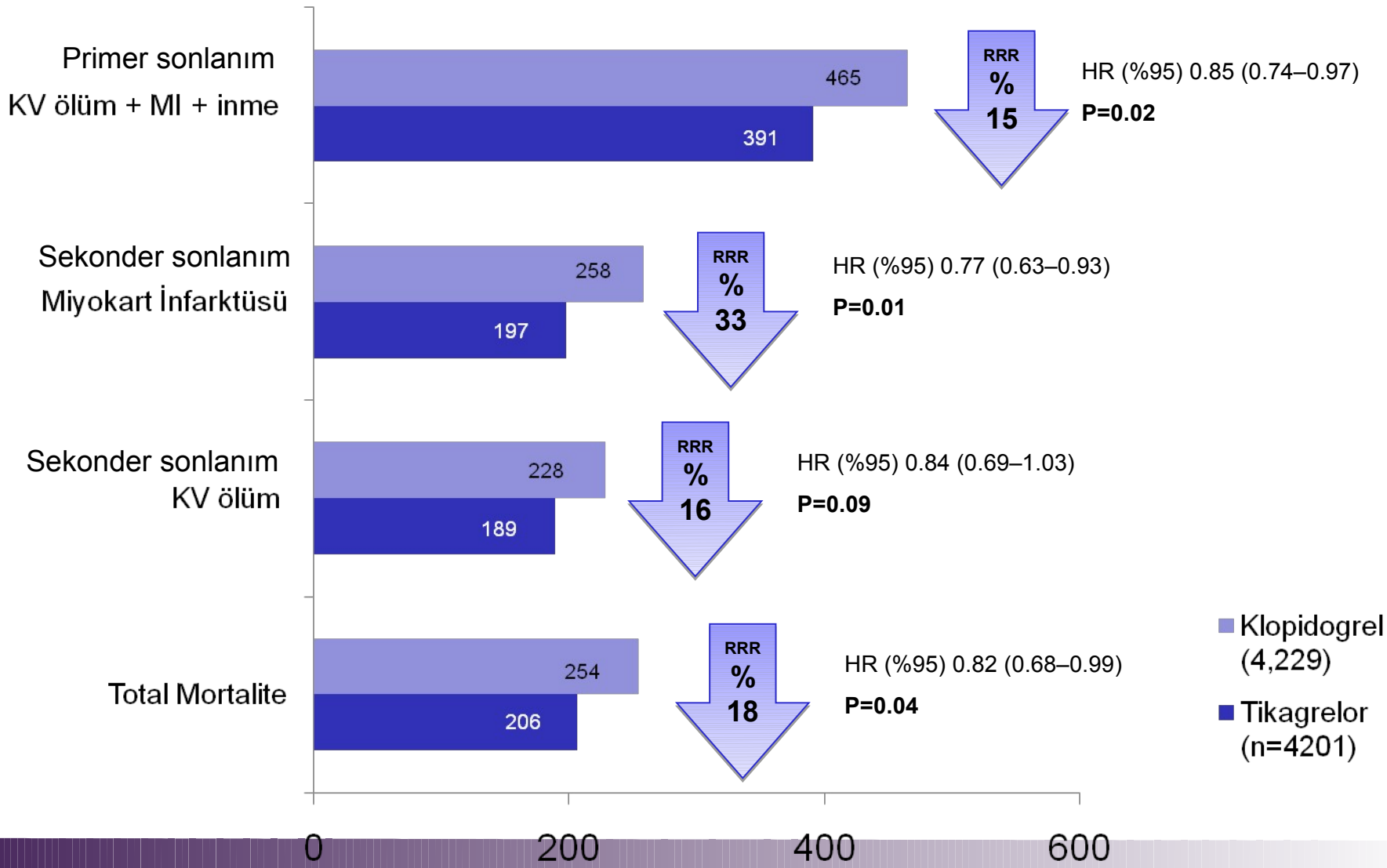
0 | 1 ay | 2 ay | 3 ay | 6-12 ay çalışma süresi

Ort. ilaca maruziyet tahmini ~11 ay

- Tikagrelora randomizasyondan >24 saat sonra perkütan koroner girişim (PKG) geçiren hastalar ilave 90 mg tikagrelor alacak. Klopidogrele randomize edilen hastaların, tedavi eden hekimin değerlendirmesiyle ilave 300 mg yükleme dozu alması uygundur.

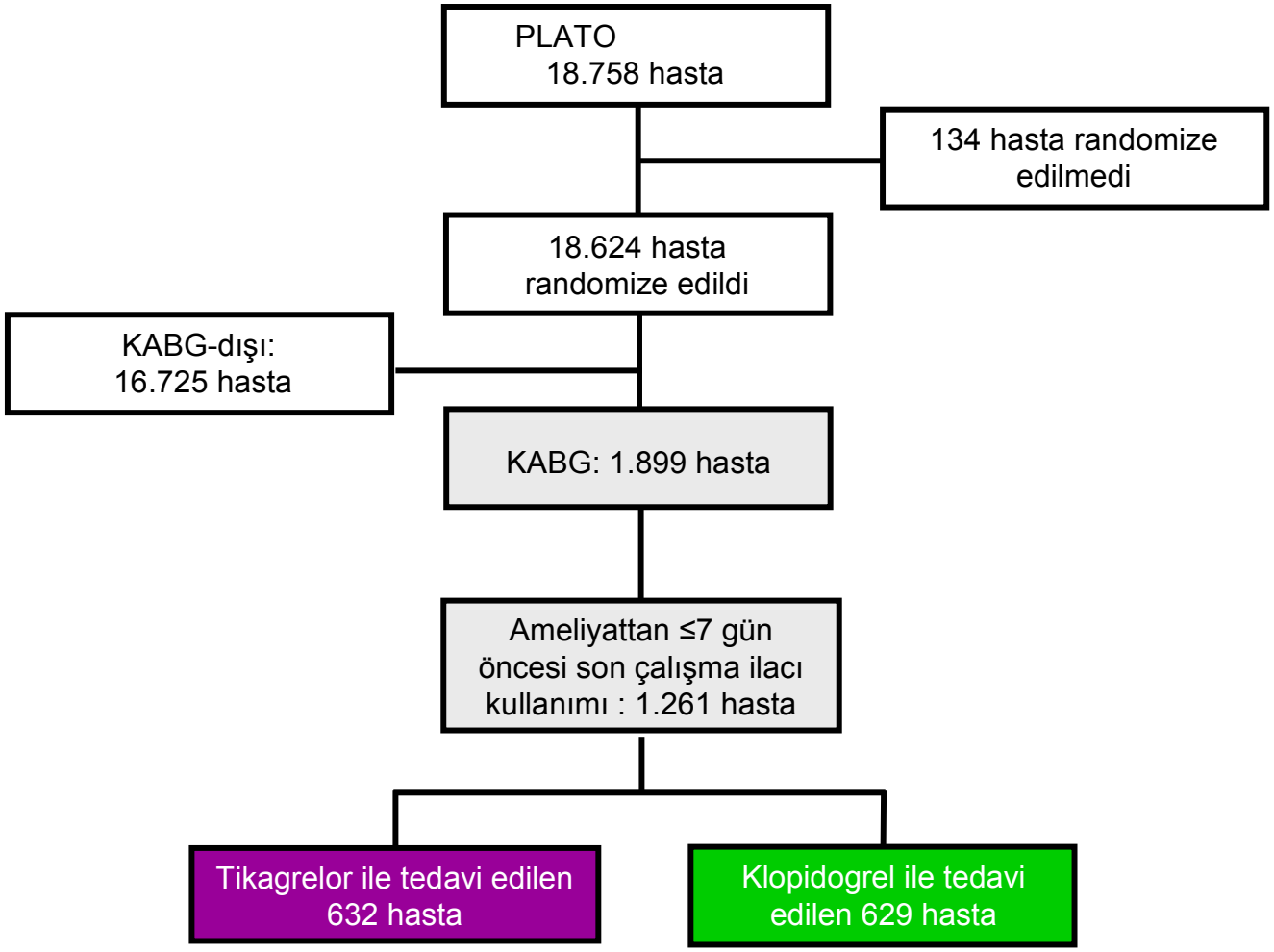
PLATO-STEMI: Sonuçlar

Majör Etkinlik Sonlanım Noktalarının Hiyerarşik Testi



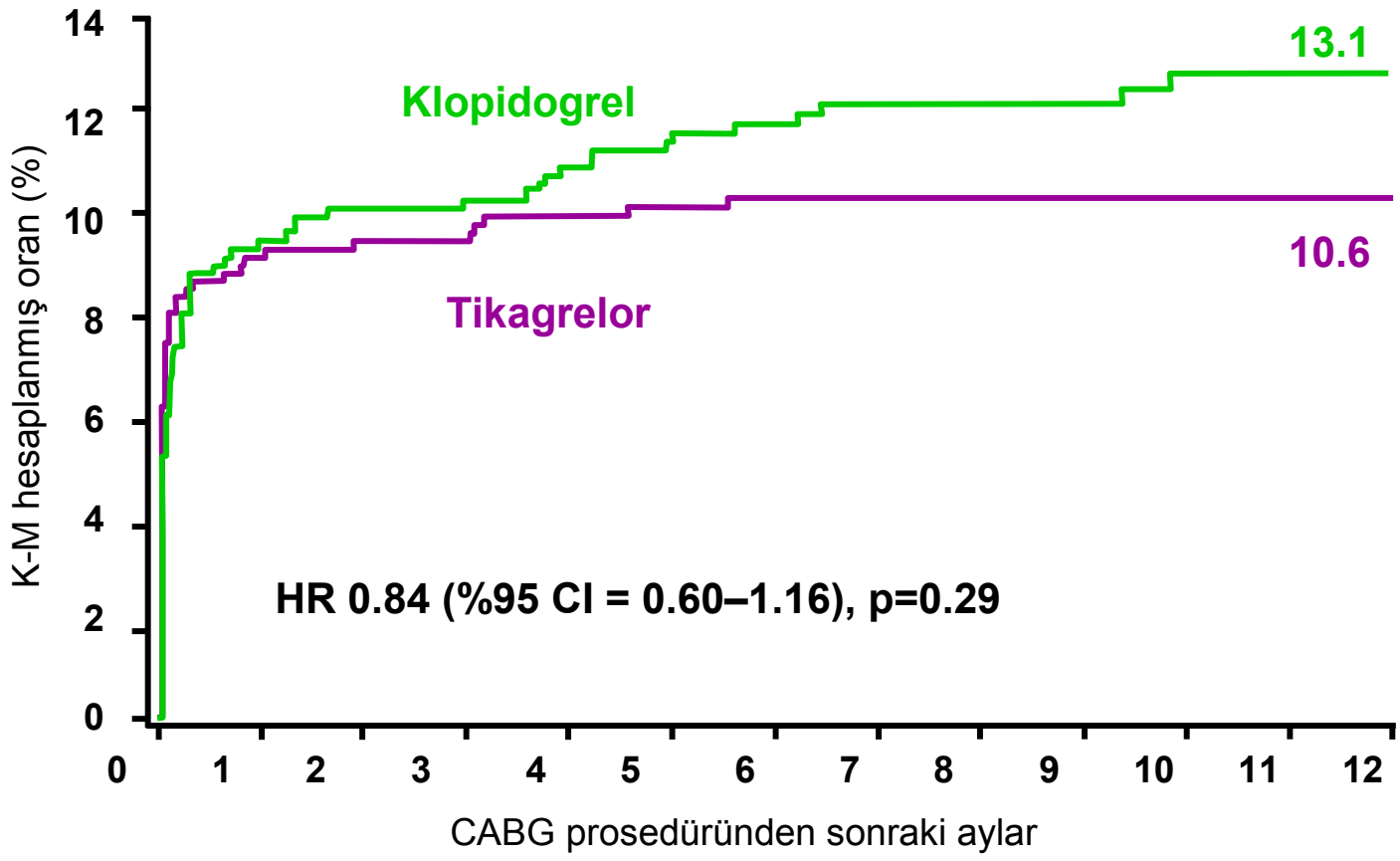
Steg PG.Circulation. 2010;122:2131-41

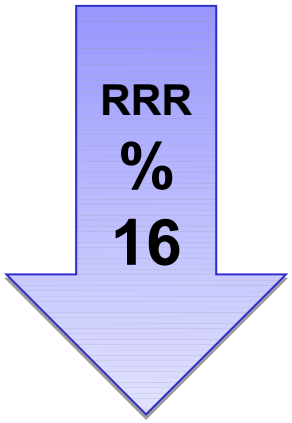
PLATO-CABG Hasta Akışı



PLATO-CABG: Primer Sonlanım Noktası

KABG sonrası ilk primer etkinlik olayına (KV ölüm, MI veya inmenin birleşimi) kadar geçen süre

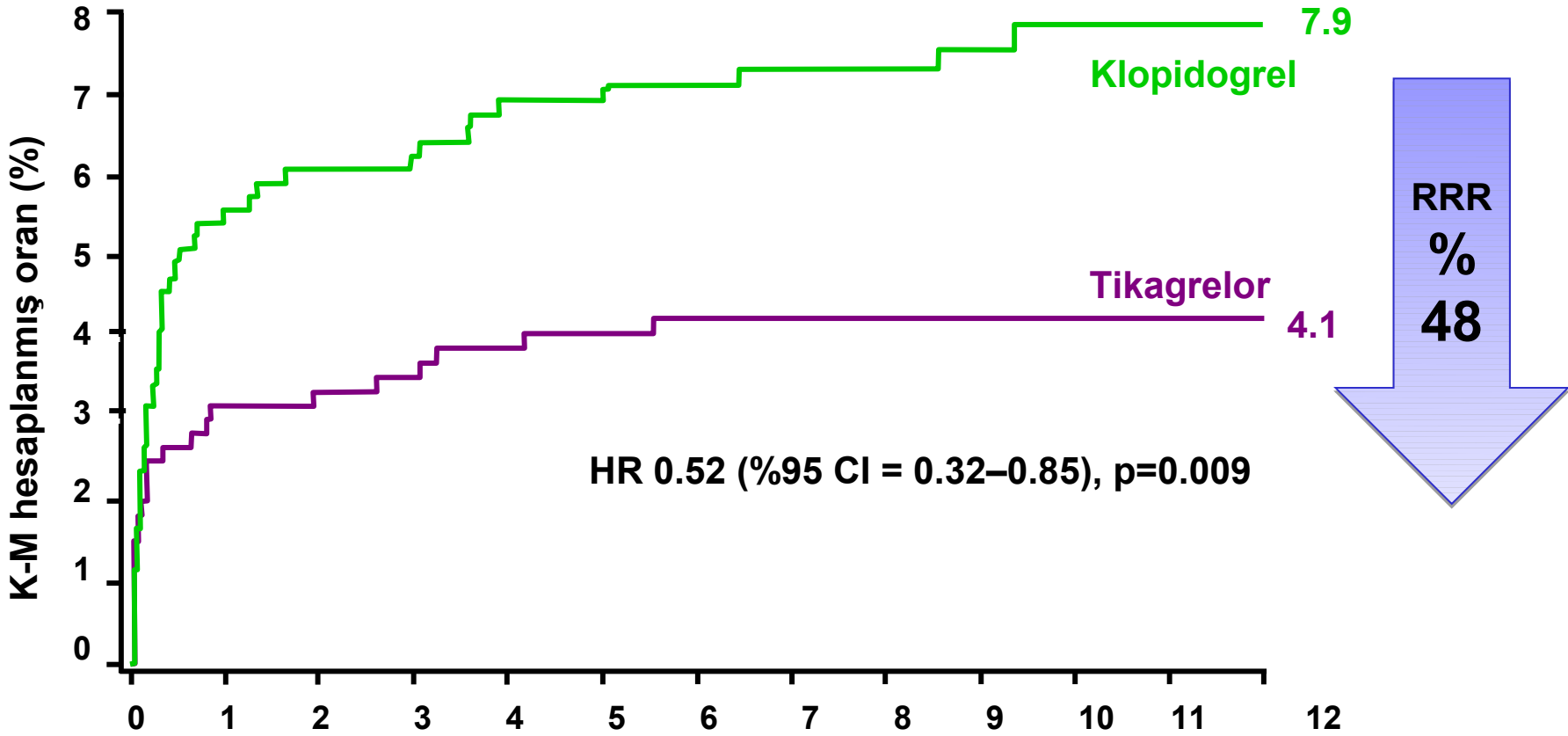




Held C, et al: J Am Coll Cardiol. 2011;57(6):672-84

PLATO-CABG: Sekonder Sonlanım Noktası

KABG sonrası KV ölüme kadar geçen süre

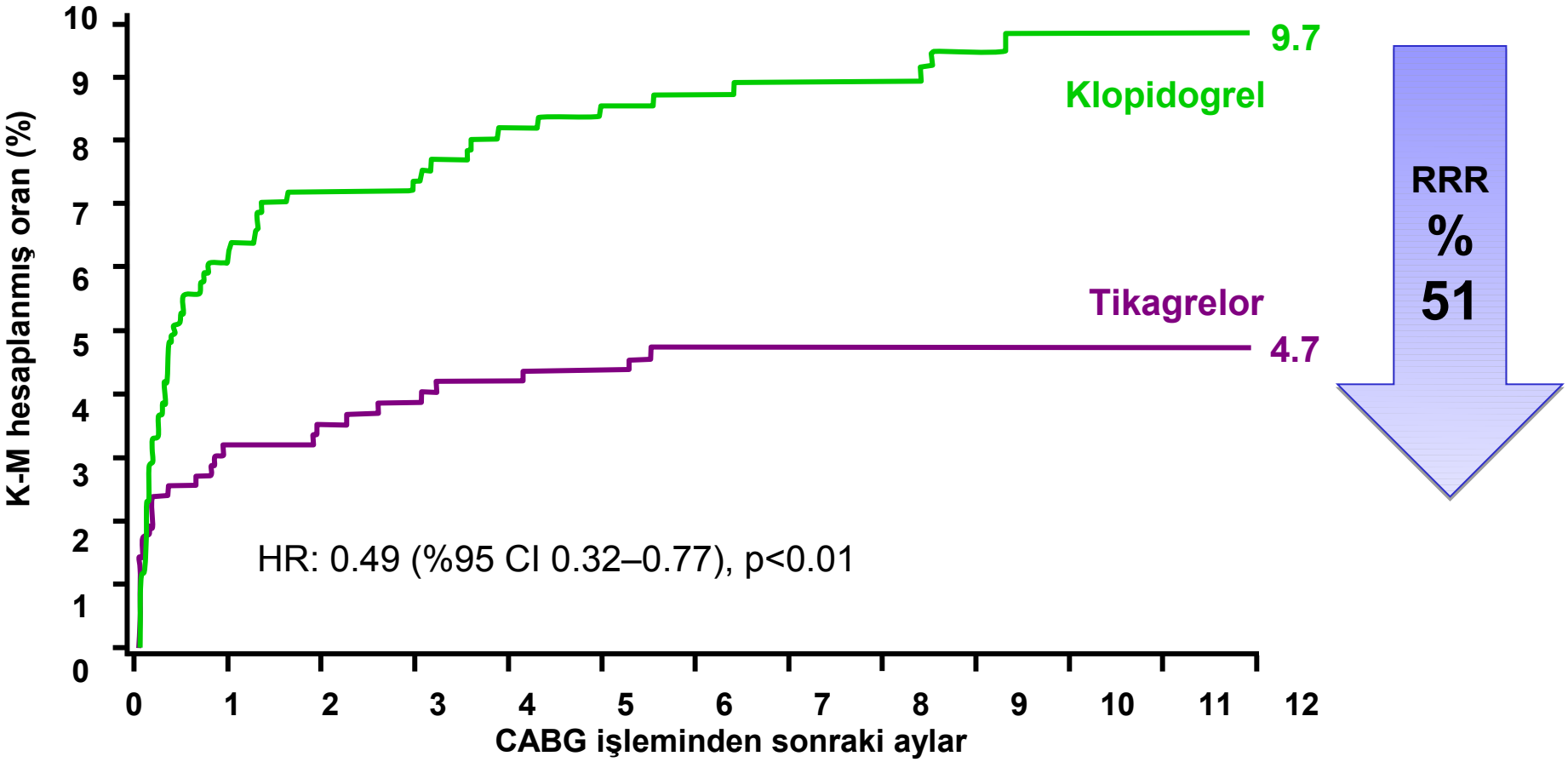


Risk taşıyan hasta sayısı

Tikagrelor	632	583	557	491	415	291	119
Klopidogrel	629	565	539	472	404	269	130

PLATO-CABG: Sekonder Sonlanım Noktası

KABG sonrası tüm nedenlere bağlı mortaliteye kadar geçen süre



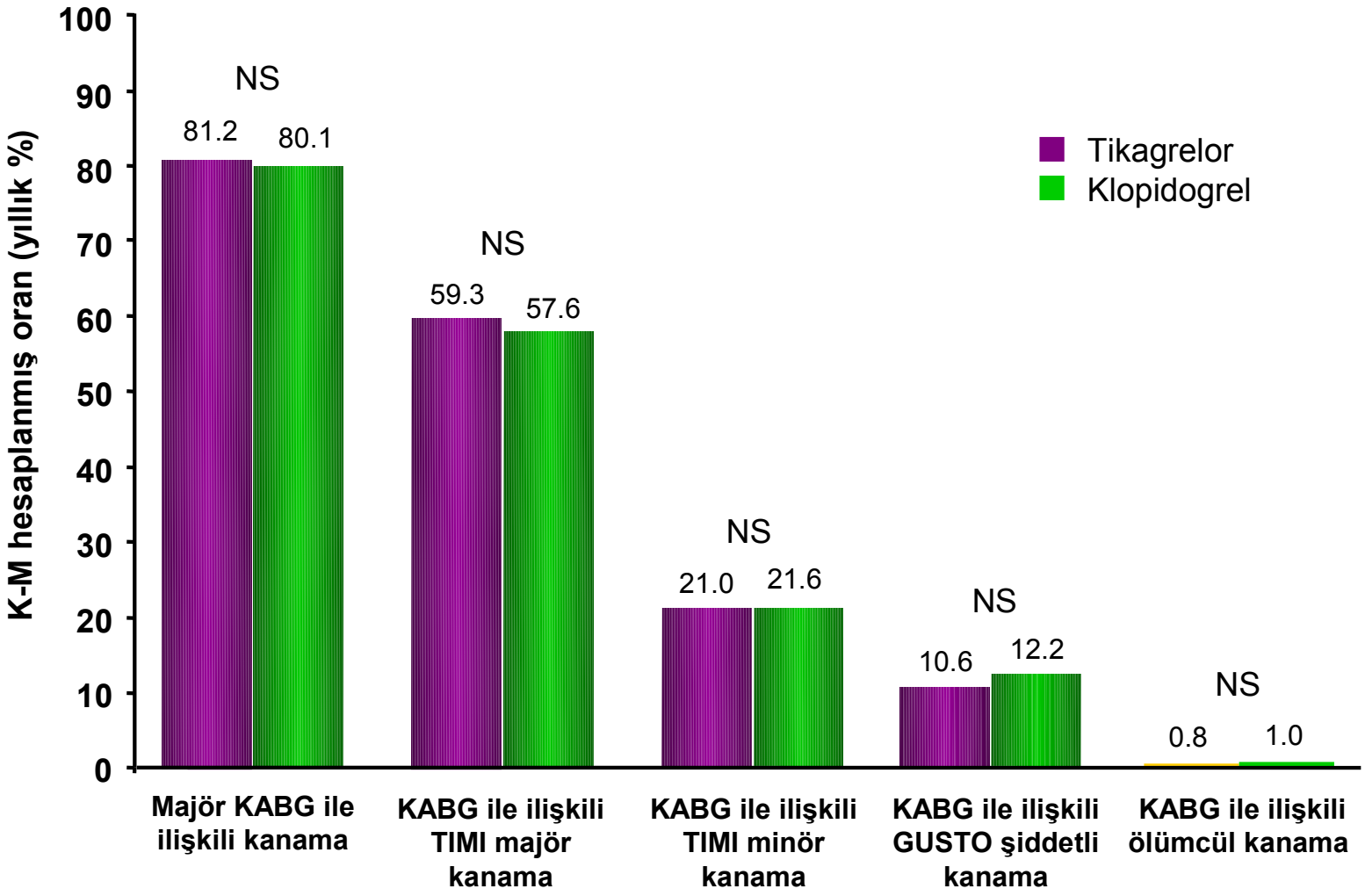
Held C, et al: J Am Coll Cardiol. 2011;57(6):672-84

PLATO- CABG: Çalışma İlacı

	Tikagrelor (n=632)	Klopidogrel (n=629)
CABG öncesi çalışma ilacının bırakıldığı günler, %		
1 gün	13.3	14.0
2 gün	16.8	13.7
3 gün	18.0	11.6
4 gün	13.3	11.0
5 gün	12.5	15.3
6 gün	14.4	17.5
7 gün	11.7	17.0
Çalışma ilacına başlamayan/bilinmeyen hastalar	n=234	n=238
CABG sonrası çalışma ilacına başlanılan zaman, %	(n=398)	(n=391)
<7 gün	57.0	57.5
7–14 gün	27.9	25.6
>14 gün	15.1	16.9

Held C, et al: J Am Coll Cardiol. 2011;57(6):672-84

PLATO-CABG: KABG ile İlişkili Kanama



NS = istatistiksel olarak anlamlı değil

PLATO: Yorum

- **ST yükselmesi olan veya olmayan akut koroner sendromlu hastalarda, tikagrelor ile tedavi, klopidogrele kıyasla;**
  - vasküler nedenli ölüm, miyokard infarktüsü veya inmeden oluşan primer sonlanım noktasını anlamlı olarak düşürdü,
  - herhangi bir nedene bağlı ölüm oranını anlamlı olarak düşürdü.
- **Aşağıdaki hasta gruplarında da benzer sonuçlar gözlendi:**
  - Araştırıcı tarafından randomizasyonda PKG/KABG ile invaziv tedavi gerektiği saptanan hastalar (tüm çalışma kohortunun %72'si)
  - STEMI tanısı koyulan hastalar (tüm çalışma kohortunun %45'i)
  - Araştırıcı tarafından randomizasyonda invaziv olmayan, tıbbi tedavi gerektiği saptanan hastalar (tüm çalışma kohortunun %28'i)

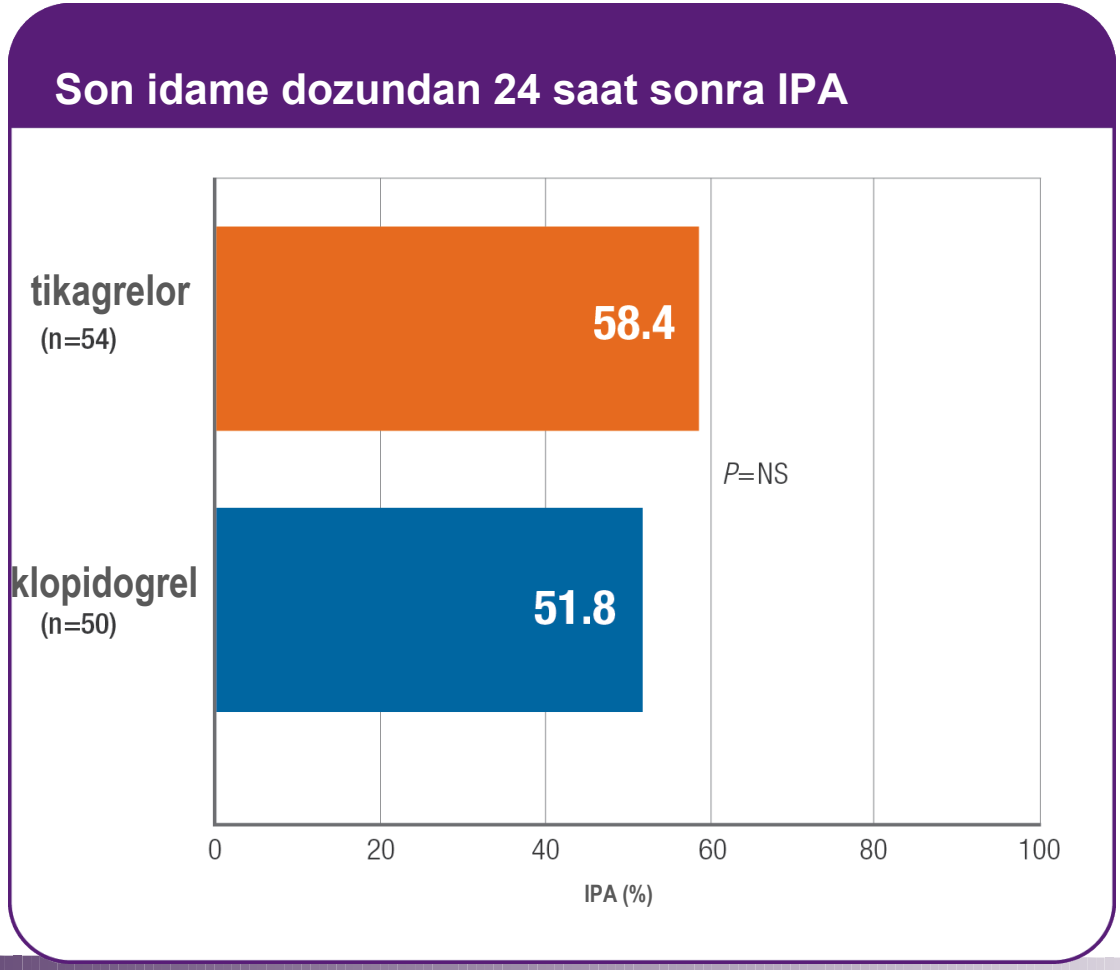
Primer PKG'de Antiplatelet Tedavi

	Sınıf	Kanıt düzeyi
Aspirin oral veya İV önerilir	I	B
Aspirine ek olarak bir ADP reseptör blokeri önerilir. Seçenekler:	I	A
Clopidogrel kullanmayan, inme/TIA öyküsü olmayan, yaş<75 olan hastalara prasugrel	I	B
Ticagrelor	I	B
Klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel yoksa veya kontrendike ise	I	C

NSTEMI'de $P2Y_{12}$ inhibitörleri

	Sınıf	Kanıt düzeyi
Tikagrelor (180 mg yükleme, 2x90 mg/g) orta-yüksek iskemi riski olan (troponin yüksekliği gibi) tüm hastalara, önceden klopidogrel alanlar da dahil olmak üzere (tikagrelor başlanırsa klopidogrel kesilmelidir) önerilmektedir.	I	B
Prasugrel (60 mg yükleme,10 mg/g) $P2Y_{12}$ inhibitörü almayan hastalarda (özellikle diyabetiklerde) koroner anatomi biliniyor ve PKG devam edilecekse hayatı tehdit edici kanama riski yüksek değil ve diğer kontrendikasyonl. yoksa önerilmektedir.	I	B
Klopidogrel (300 mg yükleme, 75 mg/g) tikagrelor veya prasugrel alamayan hastalarda önerilmektedir.	I	A

Tikagrelor günde 2 sefer alınıyor. Bir doz atlayınca ne olur?



Circulation 2009: 120; 2577- 85

Tikagreloru hangi hastalarda kullanmayalım

- Aktif Kanama
- Geçirilmiş intrakraniyal kanama
- Ciddi hepatik bozukluk

Tikagreloru hangi hastalarda kullanmayalım

İlk haftada Holter monitör	Tikagrelor (n=1,451)	Klopidogrel (n=1,415)	p değeri
≥3 saniye ventriküler duraksama, %	5.8	3.6	0.01
≥5 saniye ventriküler duraksama, %	2.0	1.2	0.10

30. günde Holter monitör	Tikagrelor (n= 985)	Klopidogrel (n=1,006)	p değeri
≥3 saniye ventriküler duraksama, %	2.1	1.7	0.52
≥5 saniye ventriküler duraksama, %	0.8	0.6	0.60

Bradikardi ile ilişkili olay, %	Tikagrelor (n=9,235)	Klopidogrel (n=9,186)	p değeri
Kalp pili takılması	0.9	0.9	0.87
Senkop	1.1	0.8	0.08
Bradikardi	4.4	4.0	0.21
Kalp Bloğu	0.7	0.7	1.00

Şu hastalara verme: Hasta sinüs sendromu, 2.-3. derece AV blok, bradikardi'ye bağlı olduğu düşünülen senkop

Tikagreloru CABG öncesi ne zaman keselim

Table 8 $P2Y_{12}$ inhibitors

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Class	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine
Reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activation	Prodrug, limited by metabolization	Prodrug, not limited by metabolization	Active drug
Onset of effect[a]	2–4 h	30 min	30 min
Duration of effect	3–10 days	5–10 days	3–4 days
Withdrawal before major surgery	5 days	7 days	5 days

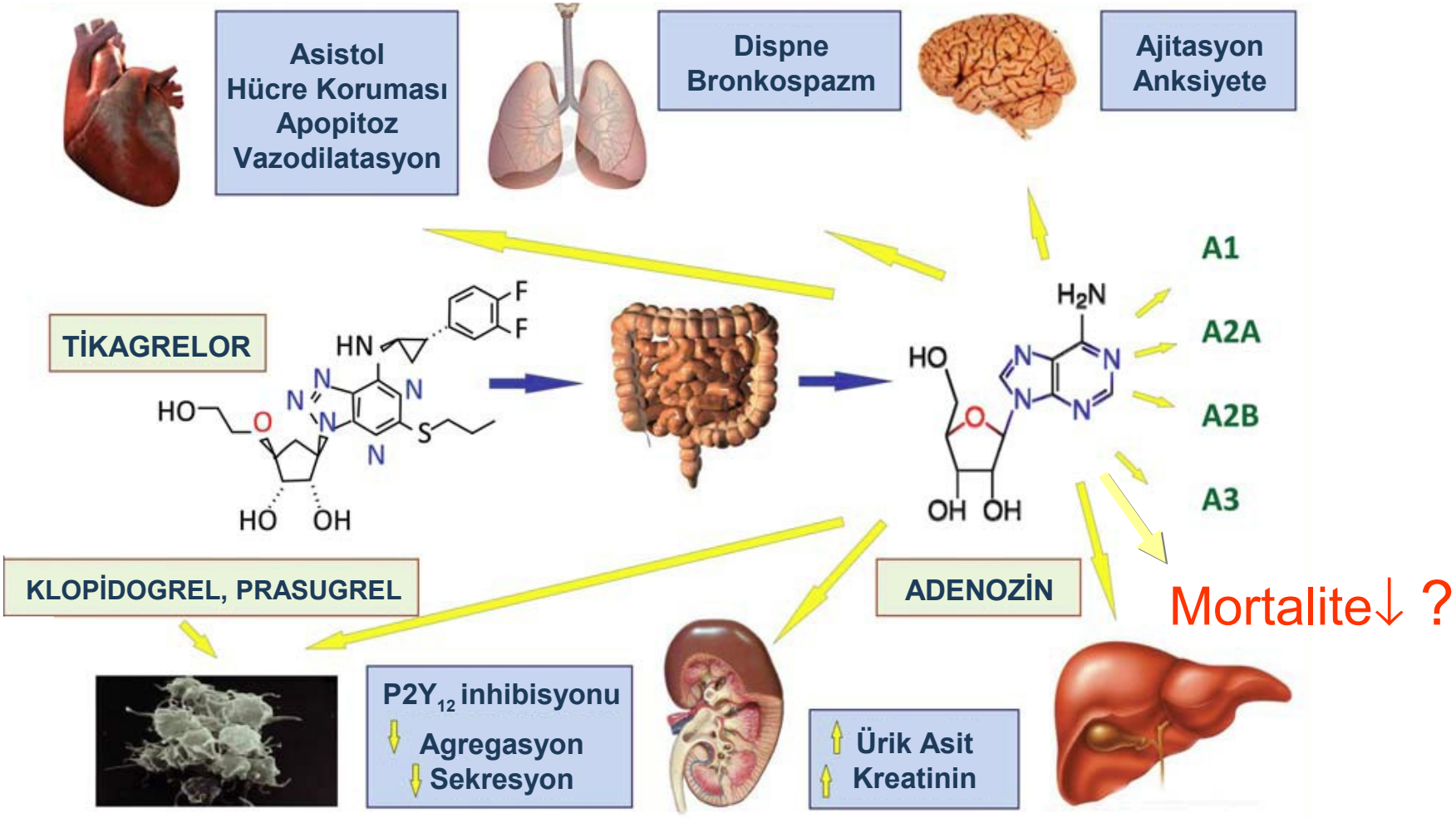
ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

İlaç etkileşimleri

- Tikagrelor CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir.
  - CYP3A inhibitörleri: atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole
  - CYP3A uyarıcılar: rifampin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital

Dispne, ventriküler duraksama, ürik asit yüksekliğinin nedeni ne?

Tikagrelor ve Adenozin Arasındaki Potansiyel Etkileşim



Serebruany & Atar. *Eur. Heart J.* 2009; DOI:10.1093/eurheartj/ehp54

Journal of the American College of Cardiology
Vol. 61, No. 7, 2013
ISSN 0735-1097/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.032
Published by Elsevier Inc.
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation

Ticagrelor Enhances Adenosine-Induced Coronary Vasodilatory Responses in Humans

Ann Wittfeldt, MD,* Håkan Emanuelsson, MD, PHD,† Gunnar Brandrup-Wognsen, MD, PHD,*† J. J. J. van Giezen, PHD,† Jenny Jonasson, PHD,† Sven Nylander, PHD,† Li-Ming Gan, MD, PHD*†

Göteborg and Mölndal, Sweden

Objectives This study was undertaken to determine if ticagrelor augments adenosine-induced coronary blood flow and the sensation of dyspnea in human subjects.

Background Ticagrelor is a $P2Y_{12}$ receptor antagonist that showed superior clinical benefit versus clopidogrel in a phase III trial (PLATO [Platelet Inhibition and Patient Outcomes]). Ticagrelor has been shown to inhibit cell uptake of adenosine and enhance adenosine-mediated hyperemia responses in a dog model.

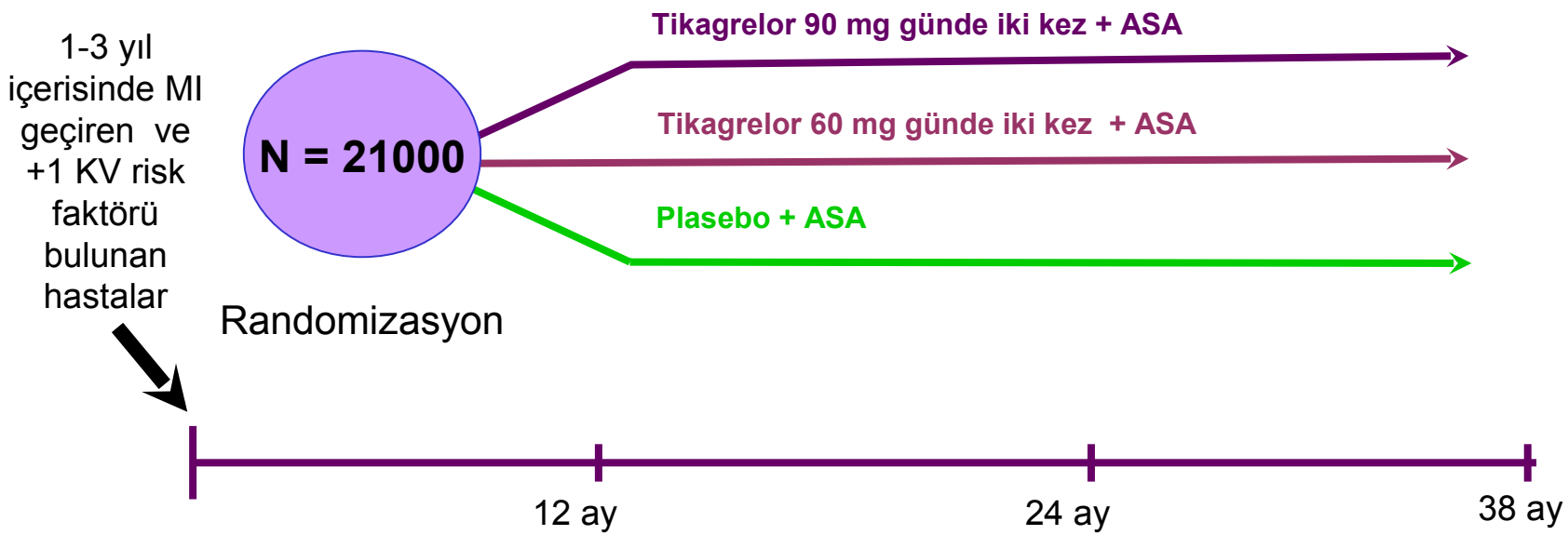
Methods In this double-blind, placebo-controlled study, 40 healthy male subjects were randomized to receive a single dose of ticagrelor (180 mg) or placebo in a crossover fashion. Coronary blood flow velocity (CBFV) was measured by using transthoracic Doppler echocardiography at rest after multiple stepwise adenosine infusions given before and after study drug, and again after the infusion of theophylline.

Results Ticagrelor significantly increased the area under the curve of CBFV versus the adenosine dose compared with placebo ($p = 0.008$). There was a significant correlation between ticagrelor plasma concentrations and increases in the area under the curve ($p < 0.001$). In both treatment groups, the adenosine-induced increase in CBFV was significantly attenuated by theophylline, with no significant differences between subjects receiving

Tikagrelor adenozin aracılı koroner kan akımını ve dispne'yi kuvvetlendirir.

Healthy Male Subjects; NCT01226602) (J Am Coll Cardiol 2013;61:723–7) © 2013 by the American College of Cardiology Foundation

PEGASUS – TIMI 54



Primer sonlanım noktası:

Randomizasyondan sonra gerçekleşen kardiyovasküler sebepli ölüm, inme veya MI

Çalışma 2010 yılında hasta alımına başladı.

Teşekkür Ederim

ESC Kılavuzu NSTE-AKS 2011

- **Üçüncü basamak: Girişimsel strateji**

  Koroner anjiyografi ve takiben revaskülarizasyon zamanlamasına karar verme

Girişimsel strateji için yüksek risk kriterleri
Primer
•Troponinde yükselme veya düşme •Dinamik ST veya T değişiklikleri (semptomatik veya sessiz)
Sekonder
•Diyabet •Böbrek yetmezliği (eGFR<60 mL/dk/1.73 m2) •Azalmış SV fonksiyonu (EF<%40) •Erken post-enfartküs angina •Yakın zamanda PKG •Önceden bypass operasyonu •Orta-yüksek GRACE risk skoru

3. Basamak: Girişimsel strateji

	Sınıf	Kanıt düzeyi
En az bir yüksek risk kriteri varsa veya semptomlar tekrarlıyorsa girişimsel strateji (<72 st içinde) uygulanmalıdır.	I	A
Semptomları tekrarlamayan düşük riskli hastalarda girişimsel işleme karar vermeden önce indüklenebilir iskemi varlığı araştırılmalıdır	I	A
Düşük riskli hastalarda rutin girişimsel strateji önerilmemektedir.	III	A

www.escardio.org/guidelines

3. Basamak: Girişimsel strateji

	Sınıf	Kanıt düzeyi
Girişimsel strateji (<72 saat): •En az bir yüksek risk kriteri •Semptomlar tekrarlıyorsa	I	A
Acil girişimsel strateji (<2 saat): •Refrakter angina •Antianginal tedaviye rağmen ST çökmesi (2 mm) veya derin T negatifliğiyle birlikte tekrarlayan angina •Kalp yetersizliği klinik semptomları olan veya hemodinamik olarak stabil olmayan (şok) hastalar •Hayatı tehdit edici aritmileri (VF veya VT) olan hastalar	I	C
Erken girişimsel strateji (<24 saat): •GRACE risk skoru>140 •En az bir primer yüksek risk kriteri	I	A

www.escardio.org/guidelines