

GLI INIBITORI IIB/IIIA NELL'ERA DELLE TIENOPIRIDINE E DEGLI INIBITORI DELL'ADP. QUANDO IMPIEGARLI?

G. De Luca

**Divisione di Cardiologia,
Università del Piemonte Orientale di Novara.**

Un'inibizione ottimale dell'aggregazione piastrinica è un punto essenziale nella prevenzione delle complicanze periprocedurali e a lungo termine in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, soprattutto nell'ambito delle sindromi coronariche acute.

La glicoproteina IIb/IIIa è un recettore piastrinico coinvolto nella fase di aggregazione delle piastrine mediante il legame con il fibrinogeno che consente per l'appunto di creare ponti tra le piastrine. L'attivazione di tale recettore rappresenta pertanto una tappa finale ed essenziale nella formazione del trombo piastrinico (pathway finale comune). Pertanto i suoi inibitori rappresentano attualmente la più potente classe di farmaci antiaggreganti piastrinici, in virtù anche del fatto che vengono somministrati per via endovenosa. Globalmente, i benefici dell'utilizzo di tali farmaci sono proporzionati al grado di complessità del paziente, del burden trombotico e del tipo di presentazione.

Numerosi studi sono stati condotti nell'era del clopidogrel, dimostrando chiari benefici dall'utilizzo di tali farmaci sia nell'ambito dello STEMI che delle SCA (NSTEMI/Angina instabile). Bisogna però riconoscere che tale farmaco ha numerosi limiti legati al complesso pathway metabolico a livello epatico necessario per ottenere la forma attiva del farmaco (il clopidogrel è un profarmaco).

Tutto ciò contribuisce all'estrema variabilità nella risposta a tale farmaco (la resistenza si osserva nel 30% circa dei pazienti), ma soprattutto un tempo di raggiungimento dell'effetto massimale dopo carico iniziale di almeno 4 ore. L'efficacia del clopidogrel è ancora di più ridotta in condizione di compromissione emodinamica, dove la vasocostrizione gastrointestinale conseguente all'attivazione adrenergica comporta un ritardato assorbimento del farmaco.

Verranno descritte di seguito le evidenze attuali in base alla presentazione clinica e le potenziali strategie di utilizzo.

ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Somministrazione periprocedurale

Numerosi studi randomizzati sono stati condotti in pazienti trattati mediante angioplastica primaria, la maggior parte dei quali con abciximab. Vari studi hanno dimostrato che la somministrazione periprocedurale di abciximab migliora la perfusione miocardica ed il recupero funzionale del ventricolo sinistro al follow-up. Nel più grande studio, il CADILLAC¹, un totale di 2.082 pazienti sono stati randomizzati a stent o pallone con o senza abciximab. L'abciximab non ha migliorato la perfusione miocardica (valutata mediante il MBG e l'ST resolution). Alcuni benefici sulla riduzione della mortalità sono stati osservati solamente nei pazienti trattati con sola angioplastica, laddove nessun beneficio veniva osservato in termini di reinfarto.

L'abciximab non ha aumentato il rischio di sanguinamenti maggiori. Comunque, bisogna sottolineare che il limite di tale studio è stata la relativa bassa mortalità (bias di selezione). Infatti, in studi senza criteri di selezione restrittivi, quali lo studio ACE, l'abciximab ha migliorato la sopravvivenza e ridotto il reinfarto². Un'iniziale meta-analisi ha mostrato una significativa riduzione di mortalità e reinfarto con l'utilizzo di abciximab³, benefici che sono stati confermati in una meta-analisi di 3 studi randomizzati con dati a 3 anni di follow-up. È oramai chiaro che i benefici sono strettamente correlati al profilo di rischio del paziente⁴.

Ulteriori benefici potrebbero derivare dalla somministrazione intracoronarica dell'inibitore della Glicoproteina IIb-IIIa. Un'iniziale meta-analisi⁵ avrebbe mostrato riduzioni significative della mortalità, benefici che non sono confermati in un recente studio di grandi dimensioni, lo studio AIDA, che in circa 2.000 pazienti con STEMI non ha mostrato alcun beneficio significativo dalla somministrazione intracoronarica dell'abciximab (dati presentati all'AHA, 2011).

Somministrazione precoce di inibitori della Gp IIb-IIIa

Diversi studi randomizzati sono stati condotti per valutare i benefici derivanti da una precoce somministrazione di inibitori della Gp IIb-IIIa in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria. Nello studio On-TIME⁶, un totale di 507 pazienti con STEMI, trasferiti per eseguire angioplastica primaria, erano randomizzati ad una somministrazione precoce di tirofiban (avvio prima dell'ingresso in ospedale) oppure all'avvio -sempre di tirofiban- in sala emodinamica. Il gruppo randomizzato a "somministrazione precoce" era associato ad un miglior flusso TIMI pre-procedurale (TIMI flow 2-3: 43% vs 34%, $p = 0.04$) e ad una migliore perfusione miocardica pre-procedurale (Myocardial Blush Grade 2-3: 30% vs 22%, $p = 0.04$). Diversi piccoli studi randomizzati sono stati condotti con abciximab, mostrando i benefici in termini di flusso TIMI pre e post-procedurale e di perfusione cardiaca (MBG). Risultati diversi sono stati osservati nello studio FINESSE⁷, il più grande finora eseguito, dove circa 2.500 pazienti con STEMI erano stati randomizzati, entro 6 ore dall'esordio dei sintomi, alla facilitazione con trombolisi a dosaggio dimezzato più abciximab o con solo abciximab, oppure a somministrazione periprocedurale di abciximab. Rispetto alla somministrazione ritardata, il gruppo randomizzato ad "abciximab precoce" non ha mostrato miglioramento né in termini di flusso TIMI 2-3 pre-procedurale (TIMI 2-3 pre-procedurale: 26% vs 25%), né di mortalità a 90 giorni (5.5% vs 4.5%), con un rischio non significativamente

più elevato di complicanze emorragiche maggiori (4.1% vs 2.6%, $p = 0.13$). Nell'interpretazione dei risultati di questo trial dovrebbero esserne presi in considerazione i numerosi limiti. Prima di tutto, lo studio è stato prematuramente interrotto dopo 4 anni, a causa della bassa velocità di reclutamento, cosa che ha certamente contribuito ad un bias di selezione. Inoltre, nonostante lo studio fosse focalizzato sulla facilitazione (e dunque sulla somministrazione dei farmaci durante il trasporto del paziente) oltre il 50% dei pazienti è stato arruolato in centri dedicati all'esecuzione di PCI primaria. Infatti, l'analisi dei sottogruppi mostrava maggiori benefici in termini di outcome nei pazienti inclusi entro le prime 3 ore dall'esordio dei sintomi e nei pazienti ad alto rischio. A sostegno dei benefici derivanti dalla precoce somministrazione di abciximab ci sono i dati di numerosi registri. I dati derivanti dal registro Eurotransfer hanno mostrato, in un gruppo di 1.000 pazienti con STEMI, trasferiti per essere sottoposti ad angioplastica primaria, che la somministrazione precoce di abciximab migliorava il flusso TIMI 3 preprocedurale (TIMI-3: 17.7% vs 8.9%, $p < 0.05$) ed era associata in modo indipendente con una migliore sopravvivenza a 30 giorni (3.8% vs 5.8%, $p = 0.007$). Risultati simili sono stati osservati nel registro REAL, soprattutto tra i pazienti ad alto rischio. Nello studio MISSION, nonostante il modesto numero di pazienti ($n = 180$), la somministrazione precoce di abciximab era associata a minori dimensioni dell'infarto ed un miglior recupero funzionale del ventricolo sinistro. Inoltre, in una analisi retrospettiva dello studio APEX-MI, che aveva arruolato un ampio numero di pazienti, la somministrazione precoce di inibitori della GP IIb-IIIa – paragonata alla somministrazione peri-procedurale – era associata ad un miglioramento in termini di flusso TIMI 2-3 pre-procedurale (TIMI 2-3 pre: 27.8% vs 21%), di riperfusione post-procedurale (risoluzione completa dell'ST: 53.9% vs 49.5%) e di riduzione della mortalità a 90 giorni (3.2% vs 4.8%).

Una recente meta-analisi (1.662 pazienti)⁸ di trial randomizzati che confrontavano la somministrazione precoce o tardiva di inibitori delle GP IIb/IIIa nel contesto dell'angioplastica primaria, ha dimostrato significativi benefici in termini di flusso TIMI preprocedurale con tutte le molecole (farmaci) presi in considerazione.

Tuttavia, solo l'abciximab era associato ad un significativo miglioramento in termini di flusso TIMI post-procedurale, MBG, embolizzazione distale e sopravvivenza. Degno di nota il fatto che la "facilitazione" non aumentava significativamente il rischio di complicanze secondarie a sanguinamenti maggiori (3.2% vs 2.9%). I benefici dalla somministrazione precoce di abciximab sono stati confermati al follow-up a lungo termine⁹.

Ulteriori prove dei benefici derivanti da una precoce somministrazione di inibitori delle GP IIb-IIIa (tirofiban) sono stati osservati nel trial On-TIME 2¹⁰. In questo studio 984 pazienti venivano randomizzati ad una precoce somministrazione -preospedaliera- di tirofiban ad alte dosi (25- $\mu\text{g}/\text{kg}$ in bolo seguiti da una infusione di mantenimento a 0.15- $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.) oppure a placebo. Inoltre, tutti i pazienti ricevevano precocemente un'elevata dose di clopidogrel (600 mg). La somministrazione precoce di tirofiban era associata ad una migliore riperfusione pre e post-procedurale con una ridotta mortalità (2.3% vs 4.0%, $p = 0.14$). Pertanto, nonostante i risultati negativi dello studio FINESSE⁷, sono comunque evidenti i benefici dalla somministrazione precoce di inibitori delle Gp IIb-IIIa, i quali potrebbero essere ancora considerati una strategia potenziale, specialmente in pazienti ad alto rischio ed entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi.

Sindromi coronariche acute (Angina instabile/NSTEMI)

Numerosi studi clinici randomizzati e metanalisi hanno mostrato gli effetti benefici derivanti dall'uso aggiuntivo di inibitori delle Gp IIb-IIIa nel contesto della sindrome coronarica acuta solo nel caso di un approccio invasivo ed in pazienti ad alto rischio, identificati in base all'aumento della troponina o delle modifiche del tratto ST. Tuttavia, il maggior limite di tali studi era dato da un uso sub-ottimale della terapia antiaggregante orale visto che, praticamente in tutti gli studi, erano stati utilizzati ticlopidina oppure una dose standard di clopidogrel. Il recente studio clinico randomizzato ISAR-REACT 2¹¹ ha dimostrato chiaramente i benefici in termini di outcome clinico derivante dalla somministrazione di abciximab anche in aggiunta ad un'alta dose di clopidogrel (600 mg). Infatti, in questi studi, la somministrazione peri-procedurale di abciximab era associata con una significativa riduzione a 30 giorni e ad un anno dell'evento combinato morte – infarto miocardico. Non erano stati osservati benefici tra i pazienti con troponina negativa (angina instabile) i quali pertanto non dovrebbero essere trattati, di routine, con l'aggiunta di inibitori delle Gp IIb-IIIa ma solo in caso di presenza di complicanze trombotiche intra-procedurali (uso provisional).

Somministrazione Upstream vs Downstream degli inibitori della Gp IIb-IIIa

È ancora oggetto di dibattito quale debba essere la strategia preferibile, ovvero la somministrazione prolungata di piccole molecole a monte, prima dell'angioplastica (upstream), oppure la somministrazione, potenzialmente selettiva di inibitori delle Gp IIb-IIIa a valle durante procedura (downstream). Il razionale della somministrazione preliminare è il "raffreddamento" (passivizzazione) della placca che potrebbe minimizzare l'evenienza di microembolizzazione sia prima che durante l'angioplastica. Questo aspetto è stato indagato da un piccolo studio clinico randomizzato condotto da Bolognese ed altri, i quali hanno trovato, in una piccola popolazione, trattata in upstream, un miglior grado di perfusione cardiaca e infarto di dimensioni minori. Risultati simili sono stati osservati dallo studio clinico randomizzato ELISA II condotto da Rasoul e colleghi, che hanno osservato minori dimensioni dell'infarto nei pazienti trattati a monte con inibitori delle Gp IIb-IIIa paragonati a coloro che andavano incontro ad una strategia fast-track. Numerosi ulteriori piccoli trial sono stati condotti per indagare tale problema, con risultati contrastanti. Va riconosciuto che il 30-40% della popolazione iniziale -sottoposta a coronarografia- non va incontro ad angioplastica ma a terapia conservativa o viene inviata alla cardiochirurgia. Pertanto la somministrazione selettiva a valle degli inibitori delle Gp IIb-IIIa ai soli pazienti che andranno incontro ad angioplastica potrebbe ridurre i costi e le complicanze dovute a sanguinamento, in confronto ad una somministrazione non selettiva fatta a monte. Due recenti studi clinici randomizzati hanno paragonato queste due strategie. Nel trial ACUTITY i pazienti randomizzati alla somministrazione di inibitori delle Gp IIb/IIIa, con o senza bivalirudina, venivano nuovamente randomizzati ad una strategia di somministrazione a monte o una selettiva di somministrazione a valle (periprocedurale)¹². La strategia di somministrazione a monte non aveva migliorato l'esito clinico, ma era associata ad un significativo aumento del numero di complicanze emorragiche maggiori. Risultati simili sono stati osservati nel grande trial EARLY ACS¹³, dove 9.492 pazienti erano stati randomizzati ad una somministrazione preprocedurale di

eptifibatide oppure alla sua somministrazione selettiva periprocedurale. La strategia di somministrazione a monte era associata a lieve miglioramento in termini dell'end-point primario (una combinazione di morte ed infarto miocardico), senza che raggiungesse i criteri di significatività statistica. Per contro, tale strategia aumentava il tasso di complicanze emorragiche maggiori al confronto con la strategia di somministrazione selettiva di eptifibatide. Una recente metanalisi di 5 studi clinici randomizzati, che ha incluso 19.929 pazienti, ha mostrato che la somministrazione selettiva offre benefici clinici simili alla somministrazione precoce, con una significativa riduzione delle complicanze emorragiche maggiori¹⁴. La strategia di somministrazione selettiva a valle di inibitori della Gp IIb IIIa si sposa certamente bene con una strategia invasiva precoce, che potrebbe abbreviare il tempo tra l'ingresso in ospedale e la somministrazione di un'ottimale terapia antitrombotica (peri-procedurale) e pertanto il rischio di complicanze trombotiche in attesa della stabilizzazione meccanica della placca.

Gli inibitori della Gp IIb-IIIa nell'era delle nuove terapie antiaggreganti (antiplastriniche) orali

Il prasugrel è una nuova tienopiridina, pro-farmaco come il clopidogrel, irreversibile, ma con un pathway metabolico più semplice e diretto rispetto al clopidogrel, che comporta pertanto una più veloce e migliore inibizione dell'aggregazione piastrinica. I dati del TRITON-TIMI 38¹⁵, condotto nell'ambito dei pazienti con sindrome coronarica acuta, hanno mostrato come il prasugrel riduca l'incidenza di trombosi intrastent rispetto al clopidogrel. Tale studio ha comunque arruolato pazienti dopo l'iniziale angiografia, e pertanto incluso una popolazione selezionata di SCA rispetto alla totalità dei pazienti se arruolati all'ingresso in ospedale. Il farmaco si associava comunque ad una significativa maggiore incidenza di eventi emorragici, soprattutto nei pazienti anziani, con basso peso corporeo (<60Kg) e pregresso stroke, nei quali il farmaco viene attualmente sconsigliato/controindicato.

Il ticagrelor è un inibitore non-tienopiridinico reversibile del recettore P2Y12, che non richiede alcuna attivazione metabolica. Queste caratteristiche rendono il farmaco molto attraente sia per la maggiore velocità d'azione e maggior efficacia rispetto al clopidogrel, sia per la possibilità di ovviare alle complicanze emorragiche legate ad eventuale cardiochirurgia.

Lo studio PLATO¹⁶ ha arruolato circa 18.000 pazienti con SCA (STEMI/NSTEMI/UA) al momento dell'ospedalizzazione. Lo studio ha mostrato che il ticagrelor si associa ad una significativa riduzione della mortalità e della trombosi intrastent, senza aumento significativo delle complicanze emorragiche.

L'introduzione di tali farmaci ha pertanto messo in discussione i potenziali benefici dall'utilizzo degli inibitori della glicoproteina IIb-IIIa, specialmente per i potenziali maggiori rischi di sanguinamento. Attualmente, mancano studi che abbiano fatto questo tipo di valutazione, ed andrebbero senza ombra di dubbio condotti nell'era dell'approccio radiale, che ha dimostrato di ridurre in maniera significativa le complicanze emorragiche e pertanto potrebbe ovviare a questo potenziale drawback di un'ottimale terapia antitrombotica.

Si deve riconoscere che i farmaci antiaggreganti orali, anche i più recenti, non raggiungono l'effetto massimo prima di 2 ore dalla somministrazione. Quindi,

mentre proteggono dall'evenienza di complicanze trombotiche successivamente alla procedura (di rivascularizzazione percutanea), non sono in grado di proteggere completamente dalle complicanze intra-procedurali come la micro-embolizzazione distale, specialmente tra i pazienti con STEMI, dove, tra l'altro, la somministrazione precoce può aumentare la ricanalizzazione preprocedurale e pertanto ridurre il tempo di ischemia. Tra i pazienti con sindrome coronarica acuta, la conoscenza dell'anatomia coronarica rappresenta un'ulteriore stratificazione del rischio, permettendo l'identificazione di pazienti che possono maggiormente beneficiare di una strategia di somministrazione periprocedurale degli inibitori delle glicoproteine IIb-IIIa, anche nell'era delle nuove potenti terapie antiaggreganti orali.

Conclusioni

Gli inibitori della glicoproteina IIb-IIIa, ed in particolare l'abciximab, hanno dimostrato di migliorare i risultati clinici nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria nel contesto dello STEMI. La sua somministrazione preprocedurale può essere consigliata nei pazienti ad alto rischio entro le prime 4 ore dall'insorgenza dei sintomi. Nell'ambito delle sindromi coronariche acute, tra i pazienti ad alto rischio, una strategia invasiva precoce con la somministrazione selettiva a valle degli inibitori delle Gp IIb-IIIa, soprattutto in presenza di burden trombotico o placche complesse, è la strategia di scelta.

Sono di certo necessari ulteriori studi clinici randomizzati nell'era delle nuove terapie antiaggreganti orali, con le strategie per prevenire le complicanze emorragiche come il maggiore uso di approccio radiale, dispositivi di emostasi meccanici, bivalirudina o somministrazione post-procedurale di protamina per promuovere la rimozione precoce dell'introduttore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Stone G, Grines CL, Cox AD et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957-66
- 2) Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, Memisha G, Santoro GM. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004; 109:1704-6
- 3) De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:1759-65
- 4) De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009; 30:2705-13
- 5) Navarese EP, Kozinski M, Obonska K, Margheri M, Gurbel PA, Kubica J, De Luca G. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs. intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Platelets*, 2011 Oct 11. [Epub ahead of print]

- 6) van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, de Winter R, Boersma E, Bunt T, Petronio S, Marcel Gosselink AT, Jap W, Hollak F, Hoorntje JC, Suryapranata H, Dambrink JH, Zijlstra F; On-TIME study group. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25:837-46
- 7) Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2205-17
- 8) De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Murphy S, Maioli M, Noc M, Zeymer U, Dudek D, Arntz HR, Zorman S, Gabriel HM, Emre A, Cutlip D, Biondi-Zoccai G, Rakowski T, Gyongyosi M, Marino P, Huber K, van't Hof AW. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2008; 94:1548-58
- 9) De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, Maioli M, Gabriel HM, Zorman S, DE Carlo M, Rakowski T, Gyongyosi M, Dudek D. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011 Dec; 9(12):2361-70. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04513.x
- 10) Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:537-46
- 11) Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, ten Berg J, Bruskina O, Dotzer F, Seyfarth M, Pache J, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29:455-61
- 12) Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ; ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007; 298:2497-506
- 13) Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176-90
- 14) De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol* 2011; 107:198-203
- 15) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
- 16) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57