

I NUOVI FARMACI ANTITROMBOTICI NELLA TERAPIA DELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE: MEGLIO O PEGGIO DEGLI INIBITORI P2Y12?

G. Biondi Zoccai

**Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche,
Università degli Studi "La Sapienza" di Roma.**

Le sindromi coronariche acute (Acute Coronary Syndromes, ACS) continuano a rappresentare una delle principali sfide del cardiologo come di qualsiasi medico che si occupi di pazienti con malattie cardiovascolari. Ciò dipende dalla loro elevata incidenza e dalla possibilità che l'evento acuto sia associato a complicanze severe, ma anche dai recenti cambiamenti nella definizione di queste sindromi, che le hanno rese ancor più comuni nella pratica clinica corrente ¹.

Un altro aspetto cruciale riguardante le sindromi coronariche acute è la loro estrema eterogeneità, in termini di meccanismi fisiopatologici, come di decorso a breve termine e di prognosi a lungo termine ². A tale variabilità, corrispondono anche importanti differenze, tra paziente e paziente, nel rischio di eventi ischemici fatali e non fatali, come di eventi emorragici.

Se l'approccio invasivo precoce mediante coronarografia in urgenza rappresenta una scelta molto comune e di provata efficacia in questi soggetti ^{1,3}, la pietra angolare della gestione delle sindromi coronariche acute è la terapia antitrombotica ^{1,2}. L'ottimizzazione di tale trattamento dipende appunto da un'accurata valutazione del rischio ischemico ed emorragico del soggetto, ad esempio mediante specifici strumenti prognostici (ACEF, CRUSADE, GRACE, TIMI), cui deve seguire una scelta mirata del cocktail farmacologico più idoneo, anche alla luce delle caratteristiche cliniche, angiografiche e procedurali del paziente ^{1,4}.

A fronte di farmaci ormai entrati da molti anni nell'armamentario terapeutico di chi tratta le sindromi coronariche acute, come l'eparina, l'aspirina, e il clopidogrel, altri farmaci, di introduzione più o meno recente, rendono la scelta della terapia farmacologica meno ovvia e meritevole di un'attenta e dettagliata disamina (tab. I).

Tabella I - Farmaci antitrombotici attualmente in uso o con possibile futura applicazione nelle sindromi coronariche acute.

<i>Agente</i>	<i>Effetto prevalente</i>	<i>Effetti ulteriori</i>	<i>Classe farmacologica</i>	<i>Evidenze cliniche</i>
Abciximab	Antiplatestrinico	-	Agente parenterale con effetto inibitorio sul recettore della glicoproteina IIb/IIIa	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta negli studi EPIC, EPI-STENT, e ISAR-REACT 2
Apixaban	Anticoagulante	-	Agente orale con effetto inibitorio sul fattore X attivato della coagulazione	Rapporto rischio-beneficio sfavorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio APPRAISE-2
Aspirina	Antiplatestrinico	Anti-infiammatorio, antitumorale	Agente parenterale e orale con effetto inibitorio sulla ciclo-ossigenasi	Rapporto rischio-beneficio estremamente favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta
Atopaxar	Anticoagulante	-	Agente orale con effetto inibitorio sul recettore PAR-1	Rapporto rischio-beneficio incerto in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio LANCELOT-ACS
Bivalirudina	Anticoagulante	-	Agente parenterale con effetto inibitorio sulla trombina	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio ACUITY e nello studio HORIZONS AMI
Cangrelor	Antiplatestrinico	-	Agente parenterale con effetto inibitorio sul recettore P2Y12 dell'ADP	Rapporto rischio-beneficio incerto in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio CHAMPION-PCI e nello studio CHAMPION-PLATFORM
Clopidogrel	Antiplatestrinico	-	Agente orale con effetto inibitorio sul recettore P2Y12 dell'ADP	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio CURE
Dabigatran	Anticoagulante	-	Agente orale con effetto inibitorio sulla trombina	Rapporto rischio-beneficio incerto in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio RE-DEEM
Enoxaparina	Anticoagulante	-	Agente parenterale con effetto attivante sull'antitrombina III	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta
Eparina	Anticoagulante	-	Agente parenterale con effetto attivante sull'antitrombina III	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta

Tabella 1 (segue) - Farmaci antitrombotici attualmente in uso o con possibile futura applicazione nelle sindromi coronariche acute.

Agente	Effetto prevalente	Effetti ulteriori	Classe farmacologica	Evidenze cliniche
Eptifibatide	Antipiastrinico	-	Agente parenterale con effetto inibitorio sul recettore della glicoproteina IIb/IIIa	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta negli studi ESPRIT e EARLY-ACS
Fondaparinux	Anticoagulante	-	Agente parenterale con effetto inibitorio sul fattore X attivato della coagulazione	Rapporto rischio-beneficio estremamente favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio OASIS 5
Prasugrel	Antipiastrinico	-	Agente orale con effetto inibitorio sul recettore P2Y12 dell'ADP	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio TRITON-TIMI 38
Rivaroxaban	Anticoagulante	-	Agente orale con effetto inibitorio sul fattore X attivato della coagulazione	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio ATLAS ACS-TIMI 46 e nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51
Ticagrelor	Antipiastrinico	-	Agente orale con effetto inibitorio sul recettore P2Y12 dell'ADP	Rapporto rischio-beneficio estremamente favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio PLATO
Ticlopidina	Antipiastrinico	-	Agente orale con effetto inibitorio sul recettore P2Y12 dell'ADP	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta
Tirofiban	Antipiastrinico	-	Agente parenterale con effetto inibitorio sul recettore della glicoproteina IIb/IIIa	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta negli studi PRISM, PRISM-PLUS, STRATEGY, e MULTISTRATEGY
Voraxapar	Antipiastrinico	-	Agente orale con effetto inibitorio sul recettore PAR-1	Rapporto rischio-beneficio favorevole in pazienti con recente infarto nello studio TRA 2°P-TIMI 50, ma non favorevole in pazienti con sindrome coronarica acuta nello studio TRACER
Warfarin	Anticoagulante	-	Agente orale con effetto inibitorio sulla sintesi dei fattori II (protrombina), VII, IX e X della coagulazione	Rapporto rischio-beneficio incerto in pazienti con sindrome coronarica acuta

ADP=adenosin-di-phostfati; PAR-1 =protease-activated receptor-1

Presupposti della trombosi coronarica

Senza dilungarsi in una trattazione estremamente dettagliata dei fenomeni di aterotrombosi coronarica, la via finale comune di un processo aterosclerotico coronarico che esita in sindrome coronarica acuta è appunto la formazione di un trombo². Ciò si deve sia all'attivazione e successiva adesione delle piastrine che alla cascata coagulativa propriamente detta.

Le piastrine basano la propria attivazione su numerosi recettori, tra cui quelli per il trombossano, per l'adenosin-di-fosfato (ADP, come il sottotipo P2Y12), e per la trombina (come il protease-activated receptor-1). La fase di aggregazione, che segue appunto quella di attivazione, si basa invece sul recettore della glicoproteina IIb/IIIa. In effetti, a ciascuno di questi meccanismi di attivazione e aggregazione è indirizzato uno o più dei farmaci attualmente o in futuro in uso nel trattamento delle sindromi coronariche acute, come, a titolo di esempio, l'aspirina, le tienopiridine, il vorapaxar e l'abciximab.

La cascata coagulativa, che corre in modo indipendente ma sinergico con il processo di attivazione e aggregazione piastrinica, vede coinvolti numerosi fattori con una serie di processi amplificativi capaci di aumentare esponenzialmente la velocità e l'estensione del processo emostatico. Tra tutti, il fattore X attivato (Xa) che partecipa alla conversione della protrombina in trombina, e quest'ultima, che cliva il fibrinogeno permettendo la polimerizzazione della fibrina, in antagonismo con l'antitrombina III, che ha azione inibente sul fattore X e sulla trombina. Anche in questo caso, i principali agenti farmacologici con azione anticoagulante agiscono tutti su uno o più di questi livelli, come, a titolo esemplificativo, il warfarin, l'eparina, il rivaroxaban e il dabigatran.

I farmaci antitrombotici già noti

L'aspirina rappresenta il farmaco antiplastrinico per antonomasia⁵. Agisce principalmente inibendo in modo irreversibile l'enzima ciclo-ossigenasi e così facendo impedisce la sintesi del trombossano. Oltre a tale effetto sull'attivazione piastrinica, ha ben noti effetti antipiretici e anti-infiammatori. Non solo, recenti evidenze suggeriscono anche un benefico ruolo nella prevenzione o nel trattamento del cancro⁶. A fronte di tutto ciò, come del suo rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio estremamente favorevole, l'aspirina rappresenta un presidio farmacologico irrinunciabile nei pazienti con sindrome coronarica acuta, preferibilmente con un dosaggio giornaliero intorno ai 75-100 mg⁷⁻⁸.

La ticlopidina è stata la prima tienopiridina con azione di antagonista contro il recettore P2Y12 dell'ADP introdotta nella pratica clinica⁹. Si tratta di un farmaco ben noto, sia perché usato da decenni da angiologi, cardiologi e neurologi con buoni riscontri, sia per i suoi specifici limiti, tra cui il rischio di agranulocitosi potenzialmente fatale¹⁰. Nel tempo, il suo ruolo clinico è stato quasi completamente sostituito dal clopidogrel, tienopiridina di seconda generazione, caratterizzata da maggiore rapidità di effetto, possibilità di dosi di carico anche molto elevate e ottima tollerabilità^{7,11-12}.

L'abciximab, l'eptifibatide e il tirofiban sono farmaci ad uso parenterale con effetto inibitorio sul recettore della glicoproteina IIb/IIIa delle piastrine. Sono ormai in uso da oltre due decenni, con buoni risultati clinici nei pazienti con sindromi coronariche acute, specie in quelli con elevato burden tromboti-

co o rischio ischemico, e concomitante assenza di diatesi emorragica severa ¹.

L'eparina non frazionata rappresenta uno dei capisaldi della terapia anticoagulante parenterale ¹. Potenziando l'effetto dell'antitrombina III endogena, esercita un'azione anticoagulante marcata e modulabile, anche se in assenza di effetto fibrinolitico. Tuttavia, la variabilità nella risposta farmacologica ai vari preparati di eparina comporta la necessità di dosaggi individualizzati e di monitoraggio della risposta coagulativa individuale, ad esempio mediante tempo di coagulazione attivata (activated clotting time, ACT). Per questo, nel tempo si è arrivati alla commercializzazione di eparine frazionate (a basso peso molecolare) come l'enoxaparina che, a fronte di un identico meccanismo d'azione, offrono un effetto clinico riproducibile massimizzando quindi il beneficio anti-ischemico e minimizzando, fin quanto possibile, i rischi emorragici ¹³.

Il warfarin e i dicumarolici rappresentano un altro caposaldo della terapia anticoagulante, questa volta per via orale ¹⁴. L'effetto inibente sui processi regolati dalla vitamina K comporta un meccanismo di azione piuttosto complesso e poco prevedibile nel singolo soggetto e nel tempo, tanto da richiedere frequenti prelievi ematici per il monitoraggio dell'azione anticoagulante. Ciononostante, nei pazienti con chiara indicazione ad una terapia anticoagulante orale cronica, il warfarin rimane un trattamento con un rapporto rischio-beneficio favorevole, nonostante l'ovvio aumento dell'incidenza di episodi emorragici ^{1,14}.

I nuovi farmaci antitrombotici

Il prasugrel può essere considerata la tienopiridina di ultima generazione, con maggiore efficacia e rapidità d'azione rispetto al clopidogrel, a fronte di una finestra terapeutica potenzialmente più ristretta. In effetti, questo farmaco si è dimostrato superiore al clopidogrel nei pazienti con sindrome coronarica acuta trattati in modo invasivo, mentre in quelli trattati in modo conservativo l'utilità del clopidogrel, almeno relativamente al prasugrel, rimane indiscussa ^{15,16}.

Il ticagrelor è un farmaco orale non tienopiridinico con azione di inibitore reversibile del recettore P2Y₁₂ dell'ADP. Offre un'azione antiplastrinica più potente ed omogenea del clopidogrel, e si è dimostrato superiore a quest'ultimo nel ridurre gli eventi ischemici nei pazienti con sindromi coronariche acute, sia qualora siano trattati con angioplastica coronarica, che con by-pass aortocoronarico, che con sola terapia medica ⁸. Anche se un confronto diretto tra ticagrelor e prasugrel è ancora molto difficile per i dati estremamente limitati, è verosimile che il ticagrelor abbia un rapporto rischio-beneficio in generale più favorevole nella maggior parte dei soggetti per la minore emivita e il minor tasso di sanguinamenti associati ad interventi cardiocirurgici, mentre il prasugrel appare capace di ridurre in modo più incisivo alcuni eventi ischemici quali la trombosi intra-stent ¹⁷⁻¹⁹.

Il cangrelor è un inibitore non tienopiridinico del recettore P2Y₁₂ dell'ADP, somministrabile solo per via parenterale, e quindi ipoteticamente utile nelle prime fasi di trattamento dei pazienti con sindromi coronariche acute. A fronte di tali premesse favorevoli, gli studi finora condotti non hanno tuttavia offerto dati particolarmente forti a supporto dell'utilità clinica di questo farmaco, il cui uso rimane ancora sperimentale ²⁰⁻²².

L'atoxapar e il voraxapar sono due farmaci antiplastrinici di nuovissima generazione, entrambi con azione di antagonista nei confronti del recettore

piastrinico per la trombina (protease-activated receptor-1). Come tali, rappresentano un nuovo target terapeutico, e anche un possibile strumento per agire su quello che appare l'anello di congiunzione tra la cascata coagulativa propriamente detta e l'attivazione/agggregazione piastrinica. Finora i dati in merito a questi nuovi agenti farmacologici sono limitati a studi preliminari o non conclusivi, come i trial LANCELOT per l'atopaxar e lo studio TRACER per il vorapaxar^{23,24}. In questi studi tali agenti sono stati somministrati in pazienti che già assumevano duplice terapia antiaggregante. A fronte di un effetto benefico sugli eventi ischemici, sono stati aumentati, come prevedibile, gli eventi emorragici, senza peraltro un chiaro effetto favorevole globale su quelli oggi definiti net clinical adverse event (NACE, cioè il composito di eventi ischemici ed emorragici). Pertanto, il loro uso rimane ancora sperimentale e sono necessari ulteriori studi per definire in modo accurato il loro potenziale clinico.

Tra gli anticoagulanti, un'importante novità degli ultimi anni è l'evidenza di un rapporto rischio-beneficio estremamente favorevole per la bivalirudina, un inibitore diretto della trombina disponibile per la somministrazione parenterale in fase procedurale di angioplastica primaria, nei pazienti con infarto miocardico acuto con soprallivellamento del tratto ST²⁵. Anche nei soggetti con sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento del tratto ST, la bivalirudina appare vantaggiosa nella fase periprocedurale²⁶. Al contrario, le evidenze disponibili attualmente non sembrano supportare l'utilizzo clinico del dabigatran, inibitore diretto della trombina ad uso orale, in associazione con la duplice terapia antiplastrinica²⁷.

L'apixaban, l'edoxaban e il rivaroxaban sono invece inibitori del fattore Xa ad uso orale. L'apixaban, che è stato studiato in modo approfondito e mirato nei pazienti con sindrome coronarica acuta negli studi APPRAISE 1 ed APPRAISE 2, non ha mostrato un rapporto rischio-beneficio particolarmente favorevole^{28,29}. In effetti, a fronte di un prevedibile quanto significativo aumento del rischio di eventi emorragici, non si è assistito ad una riduzione del rischio di eventi trombotici. Sull'edoxaban ci sono ancora dati molto limitati e quindi non è possibile dare indicazioni precise sull'eventuale ruolo clinico.

Invece, il quadro per il rivaroxaban è nettamente più roseo. Lo studio ATLAS ACS-TIMI 46 ha fornito infatti risultati preliminarmente favorevoli per il rivaroxaban nei pazienti con sindrome coronarica acuta³⁰. Tali risultati sono stati poi confermati ed ampliati nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51, che ha dimostrato come la somministrazione di un basso dosaggio di rivaroxaban (2.5 mg due volte al giorno) in pazienti che già assumono aspirina e inibitore P2Y12, sia particolarmente efficace nel ridurre il rischio degli eventi ischemici³¹. In questo caso, appare molto rilevante, tra gli altri effetti clinici di questo farmaco, la riduzione del rischio di trombosi intra-stent.

Infine, un altro inibitore del fattore Xa, questa volta caratterizzato da utilizzo parenterale, il fondaparinux, si è dimostrato associato, ad un rapporto rischio-beneficio, particolarmente favorevole in confronto all'enoaparina nello studio OASIS 5³². A parte un incremento del rischio di trombosi intracatetere, facilmente prevenibile con un uso più liberale di eparina non frazionata durante le procedure transcateretere, l'uso di fondaparinux è risultato infatti associato a un minor rischio di eventi emorragici, del composito di eventi ischemici ed emorragici, come di quello di morte per tutte le cause.

Raccomandazioni pratiche

Diversi fattori possono guidare la scelta di un trattamento farmacologico rispetto ad un altro nei pazienti con sindromi coronariche acute ¹. Molto dipende dal tipo di pazienti routinariamente trattati nella propria pratica clinica, dalle disponibilità logistiche ed economiche del nosocomio coinvolto, e dalla scelta del luogo decisionale chiave per le scelte terapeutiche (ambulanza vs. pronto soccorso vs. sala di emodinamica vs. unità coronarica). Sicuramente andrebbero considerati come presidi di prima scelta quei farmaci che hanno dimostrato particolare sicurezza d'uso (ad esempio aspirina, clopidogrel e fondaparinux), come anche quelli associati in modo inequivocabile ad un beneficio sulla mortalità (ad esempio bivalirudina, fondaparinux, rivaroxabab e ticagrelor). Anche il prasugrel e l'enoxaparina mantengono un ruolo importante, specie nei soggetti a basso rischio emorragico ed elevato rischio trombotico. Infine, in casi selezionati e con scelta basata su un'attenta disamina del rapporto rischio-beneficio, non si può disconoscere l'utilità di trattamenti anti-trombotici classici quali quelli basati su eparina non frazionata e warfarin.

Conclusioni

Nel corso di pochi anni, il trattamento antitrombotico dei pazienti con sindromi coronariche acute è stato rivoluzionato dalla disponibilità di molteplici farmaci, talora complementari e altre volte alternativi gli uni agli altri. Tale plethora di alternative terapeutiche richiede una maggiore attenzione alle specifiche caratteristiche dei singoli agenti, come del paziente che si ha di fronte, onde riuscire a massimizzare il rapporto rischio-beneficio e il rapporto costo-beneficio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054
- 2) *Crea F, Liuzzo G.* Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2012 Nov 2 [Epub ahead of print]
- 3) *Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, et al.* Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005; 149:504-11
- 4) *D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al.* TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012; 33:507-14
- 5) *Antithrombotic Trialists Collaboration.* Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86

- 6) Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1602-12
- 7) Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930-42
- 8) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2009; 361:1045-57
- 9) Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91:1676-88
- 10) Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, et al. TRUE (Taxus in Real-Life Usage Evaluation) Study Investigators. Comparison of ticlopidine vs. clopidogrel in addition to aspirin after paclitaxel-eluting stent implantation: insights from the TRUE (Taxusin Real-life Usage Evaluation) Study. *Int J Cardiol* 2006; 108:406-7
- 11) The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502
- 12) Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100:1199-206
- 13) Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e553
- 14) Lotrionte M, Castagno D, Agostoni P, et al. Long-term effect of chronic oral anticoagulation: focus on coronary artery disease. *Future Cardiol* 2009; 5:259-71
- 15) Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *NEMJ* 2007; 357:2001-15
- 16) Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367:1297-309
- 17) Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 150:325-331
- 18) Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:193-9
- 19) Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al. Randomized Assessment of Ticagrelor Versus Prasugrel Antiplatelet Effects in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:797-804
- 20) Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2318-29
- 21) Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al; CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2330-41
- 22) Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:265-74
- 23) O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al; LANCELOT-ACS Investigators. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation* 2011; 123:1843-53

- 24) *Tricoci P, Huang Z, Held C, et al; TRACER Investigators.* Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366:20-33
- 25) *Stone GW, Witzenebichler B, Guagliumi G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators.* Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-30
- 26) *Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al; 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
- 27) *Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; RE-DEEM Investigators.* Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32:2781-9
- 28) *Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al.* Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the apixaban for prevention of acute ischemic and safety events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119:2877-85
- 29) *Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699-708
- 30) *Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al; ATLAS ACS-TIMI 46 study group.* Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374:29-38
- 31) *Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19
- 32) *Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al; OASIS 5 Investigators.* Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354:1464-76