

Akut koroner sendromlu hastalarda trombosit inhibisyonu PLATO çalışmasının girişimsel tedavi planlanan veya medikal tedavi alan hastalardaki alt grup çalışma sonuçları

Subgroup analysis results of platelet inhibition trial in acute coronary syndrome patients (PLATO) who underwent intervention or medical treatment

Dr. Enbiya Aksakal

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Özet– Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda mortalitenin azaltılmasında en önemli ilaç gruplarından biri antitrombositlerdir. Tikagrelor ilk reversibl ve direkt etkili P2Y₁₂ reseptör inhibitörü olup etkisi klopidogrelle göre daha erken başlamaktadır. Tikagrelor'un kullanıldığı PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) çalışması klinik pratikle uyumlu bir dizayn ile tüm AKS tiplerini ve geniş tedavi seçeneklerini içerecek şekilde 43 ülke ve 862 bölgede 18624 hasta ile yapılmıştır. Bu hastalardan 13408'üne girişimsel işlem uygulanmıştır (tikagrelor/klopidogrel, 6732/6676) (PLATO-INVASIVE). 5216 hasta için araştırmacı tarafından noninvazif tedavi stratejisi amaçlandığı bildirilmiştir (tikagrelor/klopidogrel, 2601/2615). Ancak, izlemde bu gruptaki 2040 hastaya girişimsel tedavi uygulanmıştır (PLATO-NON-INVASIVE/MEDICAL TREATMENT). Cerrahi tedavi gereken 1261 hasta çalışma tedavisi kesildikten sonraki 7 gün içinde koroner arter baypas cerrahisi (CABG) geçirmiştir (tikagrelor/klopidogrel, 632/629) (PLATO-CABG). Bu üç alt grup çalışmanın sonuçları ana PLATO çalışması ile uyumlu olup tikagrelor klopidogrelle kıyasla kanama artışı yapmadan primer (kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü ve inme) ve sekonder bileşik sonlanım noktalarını azaltmıştır. AKS hastalarında karşılanmamış antitrombosit etkinlik açısından tikagrelor önemli bir boşluğu doldurmuştur. Bu derlemede PLATO çalışmasının INVASIVE ve MEDICAL grup çalışmaları değerlendirilecektir.

Akut koroner sendrom (AKS) hastalarında trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu hala tedavinin ana ilkelerinden biridir. Aspirin ve klopidogrelin yoğun kullanımı AKS olgularında kardiyovasküler (KV) olay ve ölümleri azaltmakla birlikte daha etkin ancak olumsuz etkileri daha az olan ilaç arayış-

Summary– Antiplatelet agents are among the most important drug classes in reducing mortality in patients with acute coronary syndromes (ACS). Ticagrelor is the first reversible and direct acting P2Y₁₂ receptor inhibitor with an earlier onset of action compared to clopidogrel. The PLATO study (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) with ticagrelor was conducted with a design providing consistency with the current clinical practice, including all forms of ACS and a wide spectrum of treatment options in 18624 patients from 862 centers in 43 countries. Of these patients, 13408 underwent interventional procedures (ticagrelor/clopidogrel; 6732/6676) (PLATO-INVASIVE). As reported by the investigator, non-invasive treatment strategy was planned for 5216 patients (ticagrelor/clopidogrel; 2601/2615). However, 2040 patients in this group received interventional treatment during the follow-up (PLATO-NON-INVASIVE/MEDICAL TREATMENT). 1261 patients requiring surgical treatment underwent coronary artery bypass grafting (CABG) within 7 days after the discontinuation of study treatment (ticagrelor/clopidogrel; 632/629) (PLATO-CABG). The results of these three subgroups were consistent with the main PLATO study results, demonstrating that ticagrelor reduced the primary (cardiovascular death, myocardial infarction and stroke) and secondary composite endpoints without increasing bleeding compared with clopidogrel. Ticagrelor fulfills an important unmet need regarding antiplatelet effectiveness in patients with ACS. This review evaluates the INVASIVE and MEDICAL subgroup studies of the PLATO study.

ları devam etmektedir. Güncel kılavuzlar AKS hastalarında ikili antitrombosit (aspirin ile birlikte klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor) tedavi kullanımının gerekliliği konusunda uyumlu ve ısrarcıdır.^[1-3] CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) ve PCI-CURE çalışmalarında klopidogrel

etkinliğinin gösterilmesi, CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment) ve ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) çalışmalarında 300 ve 600 mg klopidogrel yükleme dozlarının primer birleşik son noktaları azaltma üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesi ikili antitrombosit tedavi için önemli köşe taşları olmuştur.^[4-8] ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) çalışmasında 900 mg klopidogrel yüklemenin 600 mg yüklemeye ek faydasının olmadığını gösterilmesi sınır belirleyici olmuştur.^[9]

Tikagrelor yeni, oral olarak alınan, geri dönüşlü bağlanan, direkt etkili ve yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir P2Y₁₂ reseptör antagonistidir.^[10,11] İlk geri dönüşlü P2Y₁₂ reseptör inhibitörü olan tikagrelor ön ilaç olmayıp aktif ilaçtır, bu yüzden klopidogrele göre etkisi daha hızlı ve tutarlı biçimde başlar. Tikagrelor, klopidogrele göre daha yüksek trombosit agregasyon inhibisyonu sağlar. Klopidogrel yükleme dozundan (600 mg) sonra 30. dakikada trombosit agregasyon inhibisyonu %8 iken tikagrelor yükleme dozu (180 mg) ile bu değer %41'dir. Bu fark 24 saat boyunca devam etmektedir.^[12]

Tikagrelor'un kullanıldığı PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) çalışması 43 ülke ve 862 bölgede 18624 hasta ile yapılmıştır. PLATO çalışması tasarım olarak gerçek hayatla uyumlu, klinik pratikteki tüm AKS hasta yelpazesini (kararsız anjina-UA, ST-segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü-STYzME ve ısrarcı ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü-STYME) içeren ve güncel tedavi yaklaşımlarını dikkate alan (invazif, medikal ve koroner baypas-CABG), prospektif, randomize, çift kör, çift plasebolu (double-dummy) ve olay yönelimli bir çalışmadır. Çalışma tasarımı, popülasyonu ve sonuçları daha önce James ve ark. tarafından yayınlanmıştır.^[13] Çalışmada daha önce klopidogrel alan hastalar dışlanmamış ve perkütan koroner girişim (PKG) öncesi gerekli olgularda 600 mg yüklemeye izin verilmiştir. Çalışma sonucunda tikagrelor ile klopidogrele göre 30. gündeki KV ölüm, miyokart enfarktüsü (ME) ve inme bileşik sonlanımı anlamlı oranda azalmış ve erken dönemde sağlanan mutlak risk azalması 1 yıllık tedavi süresince devam etmiştir.^[1-3,13]

PLATO-Invasive

Güncel uluslararası kılavuzlarda AKS hastalarında erken dönemde klopidogrel başlanması önerilmesine rağmen, klinik pratikte koroner anjiyografiden önce klopidogrel kullanımını değiştirmektedir. Ayrıca 600 mg'lık bir yükleme dozuyla bile maksimum trombosit inhibisyonuna ulaşılması 2-4 saat almaktadır. Oysa 600 mg klopidogrel yükleme dozundan 8 saat sonra ulaşılan trombosit agregasyonu inhibisyonuna 180 mg tikagrelor yükleme dozuyla 30 dakikada hemen hemen aynı düzeyde ulaşılmaktadır.^[12]

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
CABG	Koroner arter baypas cerrahisi
KV	Kardiyovasküler
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
RRR	Göreceli risk azalması

PLATO invazif çalışmasına AKS semptomları son 24 saat içinde başlayan 13408 hasta alınmıştır. 6732 hasta tikagrelor ve 6676 hasta klopidogrele randomize edilmiştir. Tikagrelor, oral 180 mg yükleme dozu ve ardından günde iki kez 90 mg idame dozu verilmiştir. Klopidogrel ise oral 300 mg yükleme dozu ve ardından günde 75 mg idame dozu verilmiştir. İntolerans olmayan tüm hastalara günde 75-100 mg aspirin verilmiştir. Önceden aspirin verilmemiş olanlarda 325 mg yükleme dozu tercih edilmiştir (160-500 mg'a izin verilmiştir). Ayrıca stent yerleştirildikten sonra 6 ay süreyle günde 325 mg'a kadar aspirine izin verilmiştir. Tikagrelor ve klopidogrel alan hasta grupları başlangıç özellikleri açısından iyi dengelenmiştir; yaş, cinsiyet, önceki hastalık öyküsü, AKS tipi, müraacaatta kullanılan antitrombotik ilaçlar ve randomizasyondan çalışma sonuna kadar kullanılan ilaçlar açısından anlamlı fark yoktu. İnvazif strateji planlanan 6575 (%49.1) hastada STEME, 6805 (%50.9) hastada STYzME, UA veya diğer AKS'lerden biri vardı. Hastaneye ilk başvuru sırasında 12 987 (%96.9) hastaya randomizasyondan medyan 0.6 saat sonra koroner anjiyografi uygulanmıştır. Hastaneye ilk başvuru sırasında 10 298 (%76.8) kişiye PKG yapılmış ve 782 (%5.8) kişiye CABG uygulanmıştır.^[13,14]

Tikagrelor ile primer (KV ölüm, ME ve inme) ve sekonder bileşik sonlanma noktaları klopidogrel grubundan daha düşük oranda ortaya çıkmıştır. KV ölüm ve ME'den kaynaklanan ölümlerin oranları tikagrelor grubunda klopidogrel grubundan daha düşüktü, inme oranları ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Total mortalite oranı tikagrelor grubunda klopidogrel

grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca tikagrelorun primer sonlanma noktasında klopidogrelle kıyasla sağladığı yarar, klopidogrelin yükleme dozundan bağımsız olarak, geniş bir alt gruplar dizisi boyunca benzerdi.

Kesin stent trombozu oranı tikagrelor grubunda 30 günde ve 360 günde hem 600 mg ve üzerinde hem de 600 mg'dan daha düşük klopidogrel yükleme dozu verilen hastalarda klopidogrel grubundan daha düşüktü. Stent trombozu oranlarındaki azalma ilaç kaplı ve çıplak metal stentlerde benzerdir.

PLATO tanımlı total majör kanama, fatal veya hayatı tehdit eden kanama veya diğer majör kanama oranları klopidogrel ve tikagrelor grupları arasında farklılık göstermemiştir. TIMI tanımlı majör veya minör kanama oranları iki grupta benzerdi, ancak tikagrelor grubunda CABG ile ilişkili olmayan kanama oranları anlamlı olmayan derecede daha yüksek ve CABG ile ilişkili kanamalar da anlamlı olmayan derecede daha düşüktü. Eritrosit veya trombosit transfüzyonuna ihtiyacı olan hasta oranları açısından iki grup arasında fark yoktur.

Çalışma sırasında gözlenen dispne epizodları tikagrelor grubunda klopidogrel grubundan daha sıkı (%13.9 karşılık %8.0; $p < 0.0001$). Bununla birlikte, tikagrelor grubunda 51 (%0.8) hasta ve klopidogrel grubunda da 10 (%0.2) hastada çalışma ilacı bu advers etki yüzünden kalıcı olarak kesilmiştir.

Tikagrelor, erken invazif strateji planlanan olgularda 12. aydaki KV ölüm, ME ve inme bileşik sonlanımını klopidogrelle göre %16, KV ölüm oranını %18, ME oranını %20 azaltır. Yine tikagrelor 12. aydaki kesin stent trombozunu %0.7 mutlak ve %16 göreceli olarak azaltır.^[14]

PLATO çalışmasının invazive kolunda tikagrelor kanama riskini artırmadan KV ve total ölümlerde, ME'de ve stent trombozunda anlamlı ve klinik açıdan önemli azalmalar sağlamıştır. İnvazif strateji uygulanan hastalarda klinik olaylar ve stent trombozu açısından sağlanan yararlar ister standart, isterse yüksek klopidogrel yükleme dozu verilsin, tutarlıdır.^[1-3] Bu bulgular klopidogrel ile plaseboya göre elde edilen yararlarla karşılaştırıldığında, tikagrelor ile iskemik olaylarda ek koruma sağlanabileceğini göstermektedir.^[4] Tikagrelor, PKG sırasında 600 mg klopidogrel uygulanmasına izin verilen bir stratejiden daha iyi sonuç vermiştir. Dolayısıyla, tikagrelor önemli avan-

tajlara sahiptir ve AKS hastalarının erken invazif ve uzun süreli tedavisinde iyileşme sağlamaktadır. Tikagrelorun sağladığı mortalite yararı kanama riskini arttırmadan iskemik olayları azaltması ile ilişkili olabilir. Ayrıca tikagrelorun etkisi ile adenosin geri alımının inhibisyonu kan basıncını azaltarak, koroner kan akımını artırarak veya reperfüzyon hasarına karşı koruma sağlayarak da kardiyovasküler yarar sağlayabilir.^[15]

Antitrombosit ilaç çalışmalarında kanama tanımlamaları değişkendir ve durum yorumlama zorluklarına neden olmaktadır. Tikagrelor ne PLATO tanımlı majör kanama, hayatı tehdit eden kanama veya fatal majör kanamaları artırmamıştır. Tikagrelorün CABG ilişkili kanama riski klopidogrelle göre anlamlı olmayan derecede daha düşüktür. Prasugrel'in bu durumda kanama riskini 4.7 kat arttırdığı göz önünde bulundurulduğunda geri dönüşlü etkisi nedeni ile tikagrelor CABG ilişkili majör kanamalardan kaçınmayı sağlayabilir.

PLATO invazive çalışmasında, başlangıçta invazif strateji planlanan 1000 AKS hastasında 1 yıl süreyle klopidogrel yerine tikagrelor kullanılmasının majör kanama ya da transfüzyon oranlarını artırmadan klopidogrelle göre 11 ölümü, 13 ME'yi ve 6 stent trombozunu önleyeceği tahmin edilmektedir.^[13,14]

PLATO-Noninvasive (Medikal tedavi)

Batı dünyasında hastaneye ST-segment yükselmez AKS ile başvuran hastaların %30-60'ına hastaneye başvurdıkları sırada kateterizasyon uygulanmamakta ve hastaların %45-80'ine revaskülarizasyon yapılmamaktadır.^[16,17] Kılavuzlar düşük riskli AKS hastalarında başlangıçta noninvazif tedavi yaklaşımı ve orta-yüksek riskli hastalarda erken veya planlı invazif tedavi konusunda hemfikirken, klinik çalışmalarda başlangıçta noninvazif tedavi ardından iskemi bulgularının varlığında seçici PKG uygulanması da sık kullanılan bir yöntemdir (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Koroner Syndromes; ICTUS çalışmasında olduğu gibi). Zhang ve ark. metaanalizinde erken girişimsel tedaviye karşı medikal tedavi ile stabilizasyon sonrası revaskülarizasyonu karşılaştıran 5 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş, ölüm, re-ME ve tekrar revaskülarizasyon için anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) çalışmasının sonuçları dikkate alınarak GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk

skoru >140 olan hastaların ilk 24 saatte revaskülarize edilmesi önerilmiştir.^[18] CURE çalışmasının etkisi ile invazif veya noninvazif tedavi uygulanan bütün AKS hastalarına 12 ay ikili antitrombosit tedavisi önerilmiştir.^[4,17]

PLATO çalışmasının randomizasyonu sırasında 5216 (%28) hasta için araştırmacı tarafından noninvazif tedavi stratejisi amaçlandığı bildirilmiştir. Bunlardan 2601 hasta tikagrelor, 2615 hasta da klopidogrel ile randomize edilmiştir. Bu iki grup arasında ortalama yaş, hastalık öyküsü, AKS tipi ve takipte tedavi şekli açısından anlamlı fark yoktu. Ancak PLATO invazif koluna göre başlangıçta noninvazif kolundaki hastalar daha yaşlı, çoğunlukla kadın ve sıklıkla KV risk faktörleri (diyabet, geçirilmiş ME, kalp yetersizliği, inme ve periferik arter hastalığı vb.) taşımaktaydı.^[14] Noninvasif grupta TIMI risk skoru daha yüksekken pozitif troponin testi sonucu daha az sıklıktaydı. Başlangıçta noninvazif yaklaşım planlanmasına rağmen, 2183 (%41.9) hastaya hastaneye ilk başvurdıkları sırada koroner anjiyografi yapılmıştır. İzlem sonunda, 2040 (%40) hasta bir revaskülarizasyon prosedürü geçirmişti; bunlardan 1514'üne (%72.6) sadece PKG uygulanmıştı, 559'una (%25.8) sadece CABG ve 33 (%1.6) hastaya da her iki girişim birden uygulanmıştır.^[14,19]

Tikagrelor 180 mg yükleme dozu sonrasında günde iki kez 90 mg dozunda verilmiştir. Klopidogrel 300 mg yükleme dozundan sonra günde 75 mg almıştır. Tüm hastalar intolerans durumu dışında asetilsalisilik asit almıştır. Randomize tedavi en az 6 ay ve en fazla 12 ay sürmüştür; genel popülasyonda çalışma tedavisinin ortalama süresi 9.1 aydır.

Primer bileşik sonlanma nokta (KV ölüm, ME ve inme) insidansı tikagrelor ile klopidogrelden anlamlı derecede daha düşük olup (%14.3 ve %12.0; p=0.04) %15 göreceli risk azalması (RRR) sağlanmıştır. Tikagrelor ile klopidogrele kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalitede %25 (%8.2 ve %6.1, p=0.01) ve KV mortalitede %24 (%7.2 ve %5.5, p=0.02) RRR sağlanmıştır. ME ve KV ölüm ve diğer tromboembolik olaylardan oluşan bileşik olayların oranı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. İnme oranlarında anlamlı fark olmamakla birlikte tikagrelor grubunda sayısal olarak daha fazla hemorajik inme meydana gelmiştir. Başlangıçta noninvazif yaklaşım planlanan hastalarda invazif girişim planlananlara karşın başlangıçta primer olay oranı daha düşüktü, ancak olay eğrileri yaklaşık olarak

30. günde kesişmiş ve zaman içinde daha da artmışlardır. Noninvazif tedavi kolunda total mortalite izlem süresince invazif tedavi kolundan daha yüksekti.^[19]

PLATO ve TIMI tanımlı majör kanama oranlarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Yine hayatı tehdit eden ya da fatal majör kanamalar gruplar arasında farklı değildi. Tikagrelor grubunda sayısal olarak daha fazla intrakraniyal kanama ortaya çıkmıştı, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PLATO tanımlı diğer majör kanamaların ve majör ve minör kanamalar bileşik grubunun sıklığı tikagrelor grubunda anlamlı olarak daha yüksekti, bunun nedeni uzun süreli tedavi sırasında CABG ile ilişkili olmayan kanama sıklığının yüksek olmasıydı.

Tikagrelor tedavisi klopidogrele kıyasla, PLATO-noninvasif alt kol çalışmasında PLATO-invasif alt kol çalışmasında olduğu gibi tüm AKS tedavi stratejisi spektrumu boyunca majör kanama sıklığını artırmaksızın majör iskemik olayları azaltmaktadır. PLATO-noninvasif alt çalışmasında tikagrelorun klopidogrele göre sağladığı yarar genel çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Dolayısıyla, randomizasyon sonrasında revaskülarizasyon uygulansa da uygulanmasa da, hastaneye başvuru sırasında yapılan anjiyografide önemli koroner hastalık (en az bir adet %50'den fazla stenoz bulunması) saptansa da saptanmasa da, sonuçlar tikagrelor lehinedir.

TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) çalışmasında PKG uygulanan AKS hastalarında prasugrel klopidogrele üstün bulunmuştur.^[2,20] Orta-yüksek riskli olup medikal takip yapılan AKS'li hastalarda prasugrel (10 mg/gün) ile klopidogrel'in (75 mg/gün) karşılaştırıldığı TRILOGY-ACS (The Targeted platelet Inhibition to eLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes) çalışmasında ise prasugrel, klopidogrele üstün bulunmamıştır. Ciddi kanama ve intrakraniyal kanama sıklığı da iki grupta benzer iken hafif-orta kanama sıklığı prasugrel grubunda daha yüksek bulunmuştur.^[21] Başlangıçta noninvazif strateji planlanan AKS hastalarında önemli bir alternatif tedavi yaklaşımı da glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü absiksimabtır. GUSTO IV (Global Utilisation of Strategies To prevent occluded arteries IV) çalışmasında absiksimabın 24 veya 48. saatte yüksek oranda trombosit inhibisyonu sağladığı prospektif olarak gösteril-

miştir.^[22] Ancak, absiksimabın PKG uygulanan AKS hastalarında sağladığı anlamlı yararın tersine, erken noninvazif tedavi stratejisini teşvik eden bu çalışmada kanama insidansını artırmış ve iskemik sonlanma noktalarını azaltmamıştır.^[23]

Sonuç olarak, AKS hastalarında geniş hasta popülasyonunda yapılan PLATO-INVASIVE ve NON-INVASIVE alt çalışmalarında tikagrelor klopidogrelle kıyasla kanama artışı yapmadan primer (KV ölüm, ME ve inme) ve sekonder bileşik sonlanım noktalarını azaltmıştır. Bu sonuçlar ana PLATO çalışmasının sonuçları ile uyumludur. AKS hastalarında karşılanmamış antitrombosit etkinlik açısından tikagrelor önemli bir boşluğu doldurmuştur. PLATO çalışmasının sonuçları ile tikagrelor, güncel kılavuzlarda tüm AKS tiplerinde ve tedavi stratejilerinde sınıf IA endikasyon ile önerilmektedir.

Yazar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Kaynaklar

1. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, 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. [CrossRef](#)
3. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140. [CrossRef](#)
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33. [CrossRef](#)
6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20. [CrossRef](#)
7. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2133-6. [CrossRef](#)
8. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-106. [CrossRef](#)
9. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-50.
10. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8. [CrossRef](#)
11. L'Allier PL, Ducrocq G, Pranno N, Noble S, Ibrahim R, Grégoire JC, et al. Clopidogrel 600-mg double loading dose achieves stronger platelet inhibition than conventional regimens: results from the PREPAIR randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1066-72. [CrossRef](#)
12. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
13. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009;157:599-605.
14. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-93. [CrossRef](#)
15. VAN Giezen JJ, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, Giordanetto F, Tomlinson W, et al. Ticagrelor binds to human

- P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2009;7:1556-65. [CrossRef](#)
16. Amsterdam EA, Peterson ED, Ou FS, Newby LK, Pollack CV Jr, Gibler WB, et al. Comparative trends in guidelines adherence among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with invasive versus conservative management strategies: Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J* 2009;158:748-754.e1.
 17. Chan MY, Mahaffey KW, Sun LJ, Pieper KS, White HD, Aylward PE, et al. Prevalence, predictors, and impact of conservative medical management for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who have angiographically documented significant coronary disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:369-78. [CrossRef](#)
 18. Zhang S, Ge J, Yao K, Qian J. Meta-analysis of early versus deferred revascularization for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1207-13.
 19. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
 20. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitk J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028-33. doi:
 21. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309. [CrossRef](#)
 22. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24. [CrossRef](#)
 23. de Queiroz Fernandes Araújo JO, Veloso HH, Braga De Paiva JM, Filho MW, Vincenzo De Paola AA. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J* 2004;148:937-43. [CrossRef](#)