

Klinik pratikte prasugrel: Sık sorulan sorular

Prasugrel in clinical practice: Frequently asked questions

Dr. Mustafa Aytek Şimşek, Dr. Muzaffer Murat Değertekin

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– Bu bölümde prasugrel'in klinik kullanımına ilişkin sık karşılaşılan sorulara mevcut veriler ışığında kısa cevaplar bulacaksınız.

Summary– This section includes evidence based short answers to frequently asked questions regarding the clinical use of prasugrel.

1. Prasugrel için ST yükselmeli miyokart enfarktüsünde (STYME) koroner anatomi görülme gerekliliği var mıdır?

2009 yılında TRITON-TIMI 38 çalışmasının STYME alt grup sonuçları yayımlanmıştır.^[1] Bu hastaların bir kısmına prasugrel koroner anatomi görülmeden verilmiştir. Tüm kohortta prasugrel klopidogrel tedavisine göre birincil ve ikincil son noktalarda anlamlı azalma yaratmıştır. Kanama açısından prasugrel ve klopidogrel gruplarında anlamlı fark saptanmamıştır. 2012 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti STYME yönetimi kılavuzunda^[2] da prasugrel STYME hastalarında Sınıf 1 endikasyonla önerilmiştir. Koroner anatomi görülmesi gerekliliği belirtilmemiş, en kısa zamanda yükleme dozunun verilmesi önerilmiştir. Bu nedenle mevcut bilgiler ışığında STYME hastalarında prasugrel tedavisi tercih edilecekse koroner anatominin görülmesi gereği yoktur.

2. Prasugrel için ST yükselmez miyokart enfarktüsünde (STYzME) koroner anatomi görülme gerekliliği var mıdır?

ACCOAST-PCI çalışmasında^[3] STYzME tanısı olan ve iki-kırk sekiz saat içinde koroner anjiyografi planlanan hastalarda prasugrel ön tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Prasugrel ön tedavi kolunda hastalara 30 mg prasugrel verilmiş ve eğer anjiyografi sonucunda perkütan koroner girişim (PKG) ile devam edilecekse 30 mg ek doz uygulanmıştır. Ön tedavi

yapılmayan kol-da ise (plasebo grubu) PKG ile devam edilmesi durumunda 60 mg prasugrel verilmiştir. Çalışma sonucunda ilk

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
GLA	Geçici iskemik atak
KV	Kardiyovasküler
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
STYME	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
STYzME	ST yükselmez miyokart enfarktüsü

yedi gün veya ilk 30 gün içerisinde kardiyovasküler (KV) ölüm, miyokart enfarktüsü (ME), acil revaskülarizasyon, inme ve glikoprotein 2b/3a antagonist kurtarma tedavisi gereksiniminden oluşan bileşik son noktada iki tedavi arasında anlamlı fark saptanmamış, prasugrel ön tedavi kolunda anlamlı olarak daha fazla kanama saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmanın yazarları STYzME hastalarında prasugrel yükleme dozunun revaskülarizasyon kararı verilmesine kadar ertelenmesi gerektiğini belirtmiştir. TRITON TIMI-38 çalışmasının kararsız anjina pektoris ve STYzME alt grubunda ise hastalar koroner anatomi görülüp PKG kararı verildikten sonra randomize edilmişlerdir.^[4] 2011 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Israrcı ST-segment Yükselmesi Belirtileri Göstermeyen Hastalarda Akut Koroner Sendromların Tedavisi Kılavuzu'nda^[5] prasugrel tedavisinin yüksek kanama riski olmayan hastalarda koroner anatomi bilindikten sonra uygulanması Sınıf 1 endikasyonla önerilmiştir. Bu doğrultuda güncel bilgilerimizle STYzME hasta grubunda prasugrel tedavisinin uygulanması için koroner anatominin bilinmesi gereklidir.

3. Prasugrel kullanımımda inme/geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olmaması, 75 yaş altı, 60 kg üstü şartı bulunuyor. Bu durum nereden geliyor? Uygulama nasıl olmalı?

TRITON-TIMI 38^[4] daha önce inme/GİA öyküsü olan hastaların prasugrel tedavisinden net zarar gördüğü saptanmıştır. Bu nedenle bu grupta prasugrel kullanılmamalıdır. Yetmiş beş yaş üstü veya 60 kg altında olan hastaların ise prasugrel tedavisinden net fayda görmediği belirtilmiştir. Bu nedenle prasugrel 10 mg tedavisi bu iki grup hastada önerilmemektedir. Yetmiş beş yaş üstü veya 60 kg altındaki hastalarda 30 mg yükleme ve/veya 5 mg idame tedavi kullanımına ilişkin tartışmalar devam etmektedir.

4. Prasugrel akut koroner sendrom (AKS) - perkütan koroner girişimde (PKG) mortaliteyi azalttığı bir hasta grubu var mıdır? Varsa nelerdir? Yorumlarınız?

Serebruany ve ark. tarafından yayımlanan ve STYME hastalarında yeni antitrombotik ilaçların karşılaştırıldığı ve referans tedavi olarak klopidogrel alındığı; 10 randomize kontrollü ve bir geriye dönük çalışmaya ait verilerden oluşan bir meta analizde^[6] yalnızca prasugrel tedavisi ile 30 günlük mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır. Diğer ajanlar ile böyle bir mortalite faydası gözlenmemiştir. TRITON çalışmasının STYME alt grubunda^[1] ME, inme ve KV ölümden oluşan bileşik son noktada prasugrel tedavisi ile klopidogrel göre anlamlı azalma sağlanmış fakat sadece KV ölüm incelendiğinde anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Ayrıca 30. günde prasugrel KV ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. İlave olarak, TRITON-TIMI 38 çalışması tekrarlayan olaylar analizinde prasugrel ilk KV olay sonrası KV ölümden %54 anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.^[7]

5. Diyabetik hasta grubunda yeni P2Y12 inhibitörleri arasında fark var mıdır?

Diyabetik hastalar hem AKS gelişimi açısından hem de AKS gelişimi sonrası takipte ortaya çıkan komplikasyonlar açısından yüksek riskli bir grubu oluşturmaktadır. Diyabet birçok çalışmada stent trombozu için bağımsız bir öngördürücü olarak bulunmuştur.^[8] Bu nedenle bu hasta grubunda antiplatelet tedavi seçerken daha etkili ajanların kullanılması önem kazanmaktadır. TRITON TIMI-38 çalışmasına

alınan hastaların diyabetik olan grubu ile olmayanlar karşılaştırıldığında diyabetik grupta prasugrel daha fazla rölatif risk azalması yarattığı saptanmıştır.^[9] Yine prasugrel kullanımıyla özellikle diyabetik hasta popülasyonunda KV ölümü de içeren tekrarlayan KV olaylarda belirgin azalma sağlanmıştır.^[7] PLATO çalışmasında ise diyabetik hasta grubunda tüm kohorta benzer şekilde tikagrelor tedavisi ile klopidogrel göre birincil son noktada azalma saptanmıştır (HR: 0.88, %95 GA: 0.76–1.03).^[10] Bu bilgiler doğrultusunda diyabetik hasta grubunda kanama riski de göz önüne alınarak klopidogrel göre daha kuvvetli platelet inhibisyonu yapan yeni oral antiplatelet ajanların tercih edilmesi gerekir. Özellikle prasugrel diyabetik popülasyonda diyabetik olmayanlara göre daha da fazla fayda sağladığı dikkate alınmalıdır.

6. Hasta hastaneye akut koroner sendrom tanısı ile ulaştığında, klopidogrel yüklemesi yapılmışsa prasugrel geçiş nasıl yapılır?

Klinik ve güvenlik son noktalar açısından geniş ölçekli randomize bir çalışma olmamakla birlikte yüklem yapılarak prasugrel geçişin incelendiği TRIPLET çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada AKS tanısı ile klopidogrel 600 mg yükleme dozu uygulanan hastalar PKG öncesi prasugrel 30 mg, prasugrel 60 mg ve plasebo yükleme dozu gruplarına randomize edilmiştir.^[11] Hastaların klopidogrel yüklemesi sonrası ve plasebo/prasugrel yükleme sonrası platelet reaktivitesi ölçülmüştür. Üç grup arasında platelet reaktivitesi ve kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır. STYME alt grubu incelendiğinde ise 60 mg prasugrel yükleme dozu plasebo ile birlikte veya 600 mg klopidogrel yükleme dozu ile birlikte verildiği zaman 30 mg yükleme dozuna göre sayısal olarak daha fazla platelet inhibisyonu yaratmıştır. 3956 hastanın alındığı 12 çalışmalı bir meta analizde^[12] ise klopidogrel tedavisinden prasugrel tedavisine geçilen AKS hasta grubunda geçiş yapılmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az mortalite saptanmıştır. Kanama ise her iki grupta benzer oranda saptanmıştır. Alınan çalışmaların bir kısmında prasugrel yükleme dozu uygulanmıştır. Trombotik komplikasyonlar ve yineleyen KV olaylar açısından yüksek riskli olduğu düşünülen AKS olgularında klopidogrel yüklemesi yapılmış olsa da prasugrel tedavisine geçilmesi düşünülebilir.

7. Klopidogrel tedavisi altında stent takılan hastalara işlem sonrası (yoğun bakım, servis, taburcu olurken) prasugrel tedavisine geçiş nasıl yapılır?

Soruda tariflenen hasta grubunda yapılmış geniş çaplı randomize bir çalışma mevcut değildir. Fransa’da dört merkezde yapılmış olan ACAPULCO çalışmasında^[13] STYZME/Kararsız anjina pektoris tanılı hastaneye başvuran hastalar 900 mg klopidogrel yükleme dozundan 24 saat sonra prasugrel 10 mg ve klopidogrel 150 mg gruplarına randomize edilmiştir. Randomizasyon öncesi hastalara gerekirse koroner girişim yapılmıştır. On dört gün sonra ise gruplar arasında “crossover” uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda ilk randomizasyon ve 14. gün “crossover” sonrası prasugrel kolunda anlamlı olarak daha fazla platelet inhibisyonu ve daha yüksek oranda ilaç yanıtı sağlanmıştır. Bu çalışma farmakodinamik bir çalışma olması sebebiyle klinik son noktalar açısından herhangi bir veri sağlamamaktadır. Çalışmanın bize gösterdiği, klopidogrel yükleme dozu alanlarda yükleme dozu olmadan da 10 mg prasugrel idame tedavisi ile yüksek oranda platelet inhibisyonu sağlanabildiğidir.

9. Klopidogrel idame tedavisinden prasugrelle geçiş yapılabilir mi? Özellikle hangi hastalar için önerirsiniz?

Klopidogrel idame tedavisi alan hastalarda prasugrel tedavisine geçmenin klinik etkinlik ve güvenliğine dair geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak 100 hastanın dahil edildiği SWAP çalışmasında^[14] AKS sebebiyle klopidogrel 75 mg idame tedavisi almakta olan hastalar plasebo yükleme dozu/klopidogrel 75 mg idame, plasebo yükleme dozu/prasugrel 10 mg idame ve prasugrel 60 mg yükleme dozu/prasugrel 10 mg idame tedavi kollarına randomize edilmiştir. Birinci hafta sonunda hem prasugrel idame tedavi kolunda hem de prasugrel 60 mg yükleme/10 mg idame kolunda klopidogrel idame tedavisine göre anlamlı olarak daha az platelet agregasyonu saptanmıştır. Çalışma farmakodinamik bir çalışma olduğundan klinik sonlanım verisi yoktur. Güvenlik verileri olarak ise TIMI kriterine göre kanamaların klopidogrel 75 mg idame kolunda %12.5, prasugrel 10 mg idame kolunda %8.5 ve prasugrel yükleme+idame kolunda %13.6 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bütün kanamaların minimal olduğu ve hiçbirinde tıbbi veya cerrahi girişime ihtiyaç olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışma, sadece prasugrel yüklemesi yapılmadan da idame

tedavi ile platelet agregasyonunda klopidogrel tedavisine göre daha fazla azalma yaratılabileceğini göstermektedir. Klopidogrel idame tedavisi altında olan hastalarda prasugrel tedavisine geçiş şu aşamada ancak hasta özelinde düşünülmesi ve seçilmiş hasta gruplarında uygulanması gereken bir tercih olabilir. Özellikle klopidogrel idame tedavisi altındayken stent trombozu geçirmiş veya tekrarlayan iskemik KV olay yaşayan hastalarda prasugrel tedavisine geçiş düşünülebilir.

10. Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda yeni antiplatelet ajanlar kullanılabilir mi?

Fibrinolitik tedavi uygulanan STYME hastalarında sadece klopidogrel’in etkinliği gösterilmiştir.^[15,16] Prasugrel ve tikagrelorun bu hasta grubunda çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle 2012 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti STYME yönetimi kılavuzunda fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda bu iki ilacın kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir.^[2]

11. ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü hastalarında P2Y12 inhibitörü tedavi zamanlaması nasıl olmalıdır? Yükleme Acil Serviste mi, Koroner Bakım Ünitesinde mi yapılmalıdır?

2014 yılında Bellemain-Appaix ve ark. tarafından yayımlanan bir meta analizde^[17] ST yükselmesiz AKS’lerde tiyenopridin türevi P2Y12 inhibitörleri ile ön tedavinin etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır. Yedi çalışma ve toplam 32383 hastanın incelenmesi sonucunda (%55 hastada PKG uygulanmıştır) tiyenopridin türevi P2Y12 inhibitörleri ile ön tedavi belirgin mortalite faydası sağlamamıştır. Sadece randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde de mortalite faydası saptanmamıştır. Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda da sonuç benzerdir. Ön tedavi uygulanan grupta belirgin olarak daha fazla kanama (%30–45) saptanmıştır. Stent trombozu, inme ve acil revaskülarizasyon ön tedavi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında fark göstermemiştir. Tikagrelorun AKS’de klopidogrelle göre etkinliği ve güvenliğinin araştırıldığı PLATO çalışmasında ise tüm kohorta ön yükleme tedavisi uygulanmıştır. Bu nedenle ön yükleme yapılmadığı durum için karşılaştırma olanacağı yoktur. 2011 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Israrcı ST-segment Yükselmesi Belirtileri Göstermeyen Hastalarda Akut Koroner Sendromların Tedavisi Kılavuzu’nda^[5] tikagrelor tedavisinin orta ve yüksek

riskli hastalarda 180 mg yükleme ve 90 mg günde iki defa idame tedavi olacak şekilde verilmesi, prasugrel tedavisinin koroner anatomi görüldükten sonra 60 mg yükleme ve 10 mg günde bir defa idame tedavi olarak uygulanması, klopidogrel tedavisinin ise prasugrel ve tikagrelor olmadığı durumlarda 300 mg yükleme (eğer invazif strateji belirlenmişse 600 mg yükleme) ve 75 mg günde bir defa idam tedavi olacak şekilde verilmesi önerilmiştir.

12. Stent trombozunun prognozunu düşündüğümüzde, stent trombozu gelişmeden uygun hastada yeni P2Y12 inhibitörü vermek daha uygun bir yaklaşım değil midir? Hangi P2Y12 inhibitörünü önceliklendiriyorsunuz?

Stent trombozu yaklaşık %20–40 oranında ölüm, %50–70 oranında ME ve tekrarlayan revaskülarizasyonlarla ilişkilidir.^[18] Bu nedenle girişimsel kardiyolojide birçok çalışma ve yenilik stent trombozunun önlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. İlaç salınımlı stentlerle erken ve geç stent trombozu oranları belirgin olarak gerilediyse de çok geç stent trombozu halen sorun olarak devam etmektedir. Eriyebilen stent (bioabsorbable vascular scaffold-BVS) görece yeni bir teknolojidir ve gelişmeye açıktır. Koroner stent uygulanması sonrası ikili antiplatelet kullanımı mutlaka önerilmektedir. Bu tedavinin optimal süresi ve seçilecek ilaçlar çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Yeni oral antiplatelet ajanlardan prasugrel ve tikagrelorun klopidogrel tedavisi ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda stent trombozuna ait veriler mevcuttur. TRITON-TIMI 38 çalışmasında prasugrel klopidogrelle göre kesin veya olası stent trombozunu, erken ve geç stent trombozunu belirgin olarak azaltmıştır. Sonuçlar ilaç salınımlı stent veya çıplak metal stent kullanımından bağımsızdır. PLATO çalışmasında ise tikagrelor klopidogrelle göre kesin ve olası stent trombozunu belirgin olarak azaltmıştır. Biondi-Zoccai ve ark. tarafından yayımlanan akut koroner sendromlarda prasugrel ve tikagrelorun indirekt karşılaştırıldığı bir meta analizde^[19] prasugrel tedavisi ile olası ve kesin stent trombozunda tikagrelora göre anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu gösterilmiş fakat kanama komplikasyonlarının prasugrel ile daha fazla olduğu saptanmıştır. Piccolo ve ark. tarafından yayımlanan bir incelemede^[20] prasugrelin tikagrelora göre daha fazla stent trombozunda azaltma yaratmasının PLATO çalışmasında klopidogrel yüklemesi yapılmış hastaların da çalışmaya alınmış olması ve bu durumun tikagrelorun etkisini azaltmasından kay-

naklanmış olabileceği öne sürülmüştür. Sonuç olarak stent trombozunun azaltılmasında yeni oral antiplatelet ajanlar etkilidir ve erişim imkanlarına göre özellikle AKS'de girişimsel olarak tedavi edilmesi planlanan hastalarda klopidogrel yerine bu ajanların kullanımı düşünülmelidir.

13. Cerrahi öncesi prasugrel ne kadar süre önce kesilmelidir? Acil cerrahi durumunda prasugrelin etkisini azaltmak için ne yapılabilir?

Cerrahi öncesi prasugrel tedavisi en az yedi gün önce kesilmelidir. RECOVERY çalışmasında^[21] aspirin kullanan 56 hasta prasugrel 10 mg ve klopidogrel 75 mg kollarına randomize edilmiştir. Prasugrel kolundaki hastaların %75'inde ilaç kesildikten yedi gün sonra platelet fonksiyonları düzelerken, klopidogrelde bu süre beş gün olarak saptanmıştır. Prasugrelin etkisini nötralize edecek spesifik bir tedavi yoktur. Acil cerrahi durumunda eğer prasugrelin antiplatelet etkisi azaltılmak isteniyorsa trombosit replasmanı düşünülebilir.

İlgi çakışması (Conflict of interest): Yazarlardan Prof. Dr. Değertekin çeşitli çalışmalarda Daichii Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti. 'ne profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

KAYNAKLAR

1. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31. [CrossRef](#)
2. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-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.
3. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010. [CrossRef](#)
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15. [CrossRef](#)
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of

- Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015 Aug 29. [Epub ahead of print]
6. Serebruany VL, Cherepanov V, Tomek A, Kim MH. Among antithrombotic agents, prasugrel, but not ticagrelor, is associated with reduced 30 day mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;195:104–10. [CrossRef](#)
 7. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008;29:2473–9. [CrossRef](#)
 8. Palmerini T, Dangas G, Mehran R, Caixeta A, Génèreux P, Fahy MP, et al. Predictors and implications of stent thrombosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ACUITY Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:577–84.
 9. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–36. [CrossRef](#)
 10. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–16. [CrossRef](#)
 11. Diodati JG, Saucedo JF, French JK, Fung AY, Cardillo TE, Hennekes C, et al. Effect on platelet reactivity from a prasugrel loading dose after a clopidogrel loading dose compared with a prasugrel loading dose alone: Transferring From Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome Patients (TRIPLET): a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:567–74. [CrossRef](#)
 12. Verdoia M, Barbieri L, Suryapranata H, De Luca G. Switching from Clopidogrel to Prasugrel in patients undergoing PCI: A meta-analytic overview. *Platelets* 2015:1–12. [CrossRef](#)
 13. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Bal dit Sollier C, Barthélémy O, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010;103:213–23. [CrossRef](#)
 14. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1017–23. [CrossRef](#)
 15. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21. [CrossRef](#)
 16. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
 17. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:6269. [CrossRef](#)
 18. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1357–65. [CrossRef](#)
 19. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011;150:325–31. [CrossRef](#)
 20. Piccolo R, Di Gioia G, Niglio T, D'Anna C, De Rosa R, Strisciuglio T, et al. Pharmacotherapeutic considerations for the use of prasugrel and ticagrelor to reduce stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Angiology* 2014;65:130–6. [CrossRef](#)
 21. Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2338–43. [CrossRef](#)