

Tikagrelorun akut koroner sendromlarda kullanımı

The use of ticagrelor in acute coronary syndromes

Dr. Sinan Aydoğdu, Dr. Özlem Özcan Çelebi#

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara;

#Medicana International Ankara Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Özet– Antitrombosit tedavi akut koroner sendrom tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Yakın zamana kadar ikili antitrombosit tedavi klopidogrelle sınırlıyken son birkaç yıldır yeni ajanlar geliştirilmiş ve klinik kullanıma girmiştir. Bu yazıda yeni bir antitrombosit ajan olan tikagrelorun akut koroner sendromda etkinliğini ve güvenilirliğini özetledik.

Trombosit aktivasyonu akut koroner sendrom (AKS) oluşumunda temel basamaklardan biridir. Bu nedenle trombosit aktivasyonunun inhibisyonu tedavinin en önemli noktalarından biri olmuştur. Trombosit aktivasyonunun inhibisyonunda üç hedef vardır. Bunlardan birincisi siklooksijenaz inhibisyonu, ikincisi adenozin 5-difosfat (ADP inhibisyonu) (P2Y₁₂ reseptör inhibisyonu ile) ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonudur. Adenozin 5-difosfat inhibisyonu yapan dört ajan vardır. Bunlardan tiklopidin yan etkileri nedeniyle artık nadiren kullanılmaktadır. Diğer ajan klopidogrel ise yakın zamana kadar alternatif olarak tercih edilmekteydi. Ancak klopidogrel rolü olarak zayıf bir inhibitör olması, etkinliğinin bireyler arasında ciddi değişkenlikler göstermesi, etki başlangıcının geç olması ve geri dönüşümsüz bir inhibitör olması klopidogrel kullanımında önemli sınırlar oluşturmuştur.^[1-4] Bu nedenle yeni ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalara hız verilmiştir. İki yeni ajan prasugrel ve tikagrelor ile yapılan klinik çalışmalarda yeni antitrombosit ajanların AKS'li hastalarda etkin ve güvenilir oldukları gösterilmiştir.

Tikagrelorun farmakolojik özellikleri

Tikagrelor, P2Y₁₂ reseptörünün selektif geri dönüşümlü antagonistidir. Siklopentiltriazolprimidin derivesi olan tikagrelor, klopidogrel ve prasugrel'den farklı olarak ön ilaç değildir, aktif metabolitine dönüşmeye

Summary– Acute coronary syndrome plays a major role in the treatment of acute coronary syndrome. New agents have been developed and introduced into clinical practice while dual antiplatelet therapy has been limited with clopidogrel until recently. In this review we summarize the efficacy of ticagrelor, a new antiplatelet agent.

ihtiyaç duymaz.^[5] Tikagrelorun etkisinin başlaması klopidogrelle kıyasla daha hızlı olmaktadır. Benzer şekilde trombosit inhibisyonunu da klopidogrelle kıyasla daha güçlü olarak sağlamaktadır.^[6] Biyoyararlanımı %36 olan tikagrelorun ortalama eliminasyon yarı ömrü 7 saattir. Klopidogrel'in etki başlangıcı 6 saat iken tikagrelor'de etki 1.5 saatte başlamaktadır. Preklinik bir çalışmada 38. dk'da P2Y₁₂ reseptörlerinin yaklaşık %50'sinin inhibe olduğu bildirilmiştir.^[7] Sitokrom 3A4 ve sitokrom 3A5 sistemleri ile metabolize olmaktadır. Tikagrelorla maksimal efektif trombosit aktivasyonunun sağlanması için 24 saatte 2 doz olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada günde bir defa >300 mg dozunda tikagrelorun bile 75 mg/gün dozunda klopidogrel'den daha etkin trombosit inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir.^[8] Çok yüksek dozlarda tek doz etkinliği klopidogrel'den daha iyi olsa da potansiyel kanama riski nedeniyle tikagrelorun AKS'de kullanım dozu 180 mg yükleme dozunu takiben 90 mg bid şeklinde önerilmektedir.^[9] Hastalarda klopidogrelle bağlı trombosit inhibisyonu farklı farmakolojik cevaplar nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Ancak tikagrelor için böyle bir durum söz konusu değildir. RESPOND çalışmasında klopidogrelle yanıt veren ve vermeyen hastalar (ADP bağımlı trombosit agregasyonundaki değişim

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
CABG	Koroner arter baypas cerrahisi
ME	Miyokart enfarktüsü

≤ 10 veya >10 olacak şekilde gruplanmış) belirlendikten sonra bu hastalara 14 gün süresince tikagrelor veya klopidoğrel verilmiştir.^[10] Ardından yanıtız hastaların tümünde, yanıt verenlerin ise yarısında diğer tedavi koluna geçilmiştir. Yanıtız hasta grubunda tikagrelorle tedavi sonrası trombosit agregasyonu inhibisyonu klopidoğrel tedavisine kıyasla daha yüksektir ($p < 0.05$). Tikagrelorle tedavi edilen yanıtız hastaların %100'ünde başlangıca göre $> \%10$, %75'inde başlangıca göre $> \%30$ ve %13'ünde başlangıca göre $> \%50$ trombosit agregasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. Klopidoğrelden tikagrelorle geçiş yapılanlarda trombosit agregasyonu $\%59 \pm 9$ 'den $\%35 \pm 11$ 'e düşerken ($p < 0.001$), tikagrelorle klopidoğrele geçiş yapılanlarda $\%36 \pm 14$ 'den $\%56 \pm 9$ 'e artmıştır ($p < 0.001$). Yanıt veren grupta bile tikagrelorun daha fazla trombosit inhibisyonuna sahip olduğunun gösterilmesi dikkat çekicidir. Sonuç olarak klopidoğrele hem yanıt veren hem de vermeyen hastalarda tikagrelor anlamlı olarak daha fazla trombosit inhibisyonu sağlamıştır.

Genotipik farklılıklar (özellikle CYP2C19 ve ABCB1 genotipleri) klopidoğrele yanıtın bireyler arasında değişkenlik göstermesine sebep olurken; tikagrelorun etkinliği genotipik farklılıklardan etkilenmemektedir. Dolayısıyla klopidoğrel için gereken genotipik değerlendirme tikagrelor için gerekmemektedir.^[11]

Tikagrelorun yan etki ve güvenlik profili

Tikagrelorun 900 mg gibi yüksek dozlarda bile kardiyak repolarizasyonu etkilemediği ve QT'yi uzatmadığı gösterilmiştir.^[8] Bazı çalışmalarda tikagrelor verilen hastalarda dispne bildirilmiştir.^[12,13] Ancak pulmoner fonksiyonlarda bozulma veya metabolik asit-baz dengesinde bozulma olmadığı gösterilmiştir. Tikagrelorun adenozinin geri alınımını inhibe ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir.^[14] Adenozin ile uyarılmış kişilerde dispne geliştiği ve koroner kan akımında artış olduğu yayınlanmıştır.^[15] Tikagrelor kullanımında adenozin seviyesindeki artış dispne için potansiyel bir hipotez olabilir ancak şu an için dispnenin neye bağlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir ve alternatif hipotezler mevcuttur.^[16]

Diyaliz hastalarında ise tikagrelor veri olmadığı için önerilmemektedir. Orta veya ciddi hepatik yetersizlik durumunda da tikagrelorun kullanımı önerilmemektedir.

İlaç etkileşimleri

Tikagrelorun metabolizmasında CYP3A4 sistemi

önemlidir. Dolayısıyla bu sistem üzerine inhibisyon gösteren ilaçlar tikagrelorun serum düzeyinin artmasına neden olurlar. Bu sistemin kuvvetli inhibitörleri olan ketokonazol, klaritromisin, ritonavir, atazanavir ile tikagrelorun beraber kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bu sistemin orta dereceli inhibitörleri olan diltizem, flukonazol, eritromisin, apremitant gibi ilaçlar ise tikagrelorla beraber kullanılabilir. CYP3A4 sisteminin kuvvetli indükleyicileri olan deksametazon, rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital tikagrelorun serum seviyesini azaltarak etkinliğini azaltabilir ve bu nedenle tikagrelorle beraber kullanımları önerilmez. Tikagrelor CYP3A4 sistemini hafif düzeyde inhibe eder. 40 mg'dan fazla simvastatin alması gereken hastaların maruziyetinde değişiklik aralığı ve yoğunluğunun klinik öneminin değerlendirilmesi verilmelidir. Simvastatinin tikagrelor plazma düzeyi üzerinde etkisi yoktur. Tikagrelorun lovastatin üzerinde de benzer etki gösterebilir, fakat diğer statinler üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki göstermesi beklenmez. Atorvastatin ve tikagrelorun birlikte uygulanması, atorvastatin asit Cmax değerini %23 ve AUC değerini %36 artırır. Bu artışların klinik açıdan önemli olmadığı değerlendirilmektedir.^[5] Tikagrelor digoksinin serum düzeyini artırır ve tikagrelorla beraber digoksin kullanılan hastalar toksisite açısından takip edilmelidir. Tikagrelor verilen hastalarda geçici bradikardik ataklar görülebilmektedir. Bu nedenle bradikardiye neden olabilecek ilaçlarla kullanımı esnasında dikkatli olmak gerekmektedir.

Tikagrelorun klinik etkinliği

Tikagrelorun klinik etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği ilk geniş çaplı randomize çalışma DISPERSE II çalışmasıdır.^[17] Bu çalışmada 990 ST segment yükselmesiz AKS'li hasta 1:1:1 oranında klopidoğrel 75 mg/gün, tikagrelor 90 mg bid ve 180 mg bid kollarına randomize edilmiştir. 12 haftalık izlem sonrasında majör kanama açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. Minör kanama yüksek doz tikagrelor grubunda diğer iki gruba kıyasla fazladır ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tikagrelor gruplarında miyokart enfarktüsü (ME) oranı klopidoğrel grubuna kıyasla daha azdır.

Tikagrelorun en geniş çaplı randomize çalışması ise PLATO çalışmasıdır.^[18] Bu çalışmada AKS'de klopidoğrele tikagrelorun etkinlik ve güvenilirlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 12 ay süreyle izlenmiştir. Hastalar 90 mg tikagrelor bid (n=9333)

veya 75 mg/gün klopidogrel (n=9291) kollarına randomize edilmiştir (tikagrelor için yükleme dozu 180 mg, klopidogrel için ise 300/600 mg'dır). Tüm hastalara standart AKS tedavisi uygulanmıştır (kısa süreli heparin (unfraksiyone veya düşük molekül ağırlıklı), aspirin ve gerek görüldüğünde glikoprotein IIb-IIIa inhibitörleri dahil olmak üzere), hastaların fibrilolitik tedavi alması çalışma dışı bırakılma nedeni olmuştur. Hastaların yaş ortalaması 62'dir. Çalışma sonuçlarını inceleyerek: Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan ME, inme veya vasküler nedenli ölüm oranı tikagrelor grubunda %9.8 iken klopidogrel grubunda %11.7'dir (p<0.001) (Tablo 1). Birincil ve ikincil sonlanım noktaları tikagrelorun klopidogrelle kıyasla klinik etkinliklerinin daha iyi olduğunu göstermiştir. Tekrarlayan iskemi (%5.8'e %6.2), vasküler nedenli olmayan ölüm (%0.5'e, %0.8), transiskemik atak (%0.2'e %0.3) oranı her iki grupta benzerdir. Ancak perkütan koroner girişim yapılan ve stent uygulanan hastalarda stent trombozu tikagrelorla anlamlı olarak daha az oranda bildirilmiştir (%1.3'e %1.9; HR 0.67 (GA %95 0.50-0.91). Tikagrelorla klopidogrelle kıyasla stent trombozunda %33 rölatif risk azalması vardır. İkincil sonlanım noktalarından olan vasküler nedenli ölüm tikagrelor grubunda daha az orandadır. Benzer şekilde herhangi bir nedene bağlı ölüm yine tikagrelor grubunda klopidogrel grubuna kıyasla anlamlı olarak azdır. Bu sonuçlar, tikagrelorun klopidogrelle kıyaslandığında hem vasküler nedenli ölüm hem de tüm nedenlere bağlı ölüm oranını anlamlı olarak azalttığını göstermesi bakımından oldukça önemlidir.

Çalışma analizinde ilginç bir nokta dikkat çekmektedir. Tikagrelorun klopidogrelle kıyasla daha fazla olan etkinliği beraber uygulanan aspirin dozu arttıkça azalmaktadır. Dolayısıyla tikagrelorun maksimal etkinliği için düşük dozda aspirinle beraber (75-150 mg) kullanılması önerilmektedir. Tikagrelora bağlı dispne PLATO çalışmasında da klopidogrelle kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir (%2.2'e %0.6). Ciddi dispne nadirdir (%0.14'e %0.02). Genellikle hafif veya orta dereceli dispne tariflenmiştir. Hem tikagrelor hem de klopidogrel grubunda dispne gelişmelerine kıyasla dispne gelişenlerde ME, inme veya vasküler nedenli ölüm oranı daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bunun özellikle ME oranındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak inme, vasküler nedenli ölüm veya tüm nedenlere bağlı ölüm dispne olan veya olmayan hastalarda (hem klopidogrel hem de tikagrelor grubunda) benzer oranlardadır. Dispne gelişen tikagrelor grubundaki hastalar klopidogrel grubunda olup dispne gelişenlerle karşılaştırıldığında klinik sonlanımlar açısından fark izlenmemiştir. PLATO çalışmasının alt grup analizlerinde AKS'li hastalarda erken invaziv strateji planlanan grupta klinik sonlanım noktalarının tikagrelor grubunda klopidogrel grubuna kıyasla daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[19] Bu grupta ME, inme veya vasküler nedenli ölüm oranının tikagrelor grubunda %9.0 klopidogrel grubunda ise %10.7 olduğu bildirilmiştir (p=0.0025). Ayrıca analizlerde klopidogrelin <600 mg dozda yüklemesinin, 600 mg ve üzeri yükleme dozuna kıyasla farklı klinik sonlanıma sahip olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 1. PLATO çalışması sonuçları

	Tikagrelor	Klopidogrel	p
Birincil sonlanım noktası			
ME, inme veya vasküler nedenli ölüm	9.8	11.7	p≤0.001
İkincil sonlanım noktaları			
ME, inme veya herhangi bir nedene bağlı ölüm	10.2	12.3	p≤0.001
ME, inme, ciddi tekrarlayan kardiyak iskemi, tekrarlayan kardiyak iskemi, transiskemik atak, arteriyel trombozis veya vasküler nedenli ölüm	14.6	16.7	p≤0.001
ME	5.8	6.9	p=0.005
Vasküler nedenli ölüm	4.0	5.1	p≤0.001
İnme	1.5	1.3	AD
Herhangi bir nedene bağlı ölüm	4.5	5.9	p≤0.001

ME: Miyokart enfarktüsü; AD: Anlamlı değil.

ST segment yükselmeli alt grupta klopidogrel ile tikagrelor arasında birincil sonlanım noktaları açısından fark yoktur. Ancak vasküler nedenli ölüm ve ME komposit sonlanım noktası tikagrelor grubunda daha az oranda bildirilmiştir ($p < 0.05$).^[20] İnvaziv olmayan yaklaşımla izlenecek hastalarda da birincil sonlanım noktasında tikagrelor lehine olan fark devam etmektedir.

PLATO çalışmasının bir diğer subgrup analizinde tikagrelor veya klopidogrel son dozunu takiben 7 gün içinde koroner arter baypas cerrahisi (coronary artery bypass grafting - CABG) yapılan hastalarda tüm nedenlere bağlı ve vasküler nedenli mortalite oranının tikagrelor grubunda anlamlı olarak az olduğu gösterilmiştir (%4.7'e %9.7 ve %4.1'e %7.9).^[21] CABG ilişkili majör kanama oranı ve birincil sonlanım noktası olan ME, inme veya vasküler nedenli ölüm oranı ise her iki grupta benzerdir. CABG yapılanlarda tikagrelor grubunda daha iyi mortalite oranları olması kardiyovasküler, kanama, enfeksiyöz komplikasyonların daha az oranda izlenmesiyle ilişkilendirilmiştir.^[22] Tikagrelorun CABG'den 5 gün önce bırakılması önerilmektedir.

PLATO çalışmasında TIMI majör kanama oranı, PLATO majör kanama oranı ve transfüzyon gerektiren kanama oranı klopidogrel ve tikagrelor grubunda 12 aylık izlem süresince benzerdir. CABG ilişkili olmayan TIMI ve PLATO majör kanama oranı ise tikagrelor grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.05$). CABG ilişkili majör kanama oranları ise tikagrelor grubunda biraz daha azdır ama bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Tikagrelor genel olarak iyi tolere edilmiştir. Genel olarak en sık yan etki dispne ve mi-nör kanamadır.

PLATO çalışmasında tikagrelorun klinik sonuçları üzerinde faydalı etkisinin yaş veya renal fonksiyonlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. >75 yaşındaki hasta alt grubunda da faydalı etki izlenmiştir.

Bradikardi ve ventriküler pause tikagrelor grubunda klopidogrel grubuna kıyasla daha yüksek orandadır. Ancak bu çoğunlukla AKS'nin ilk saatlerinde olmakta ve herhangi bir olumsuz klinik sonlanıma neden olmayıp spontan düzelmektedir. Çoğunlukla semptomsuz ve sinoatriyal kaynaklı olmaktadır.

PLATO çalışmasının öncesinde yapılan çalışmalar tikagrelorun klopidogrelle kıyasla daha etkili trombotik agregasyonu sağladığını ve etkinliğinin hasta-

lar arasında değişkenlik göstermediğini bildirmiştir. PLATO çalışması ise klinik sonuçları açısından tikagrelorun klopidogrelle kıyasla daha etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla kılavuzlar artık klopidogrelle AKS'de tikagrelorun temin edilemediği veya kullanılmadığı durumlarda önermektedir.

Sonuç olarak, tikagrelor geniş bir hasta grubunda klopidogrelle göre kardiyovasküler ölümü azalttığı gösterilen tek oral antitrombotik ajandır. Klinik pratikte giderek artan oranda kullanılacaktır.

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

Kaynaklar

1. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Farid NA, Payne CD, Zhu J, et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol* 2007;100:331-6. [CrossRef](#)
2. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:66.e9-16.
3. Weerakkody GJ, Brandt JT, Payne CD, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ. Clopidogrel poor responders: an objective definition based on Bayesian classification. *Platelets* 2007;18:428-35. [CrossRef](#)
4. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ; CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:939-43. [CrossRef](#)
5. Deeks ED. Ticagrelor: a review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2011;71:909-33. [CrossRef](#)
6. Shand JA, Menown IB, Storey RF. Ticagrelor: from concept to clinical evaluation. *Biomark Med* 2011;5:53-62. [CrossRef](#)
7. van Giezen JJ, Berntsson P, Zachrisson H, Björkman JA. Comparison of ticagrelor and thienopyridine P2Y(12) binding characteristics and antithrombotic and bleeding effects in rat and dog models of thrombosis/hemostasis. *Thromb Res* 2009;124:565-71. [CrossRef](#)
8. Butler K, Wei C, Teng R. Single-dose ticagrelor does not prolong the QT interval in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:643-51.
9. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:65-77.
10. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:1188-99. [CrossRef](#)

11. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-8.
12. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47.
13. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185-93.
14. van Giezen JJJ, Sidaway J, Glaves P, Kirk I, Bjorkman JA. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. June 22, 2011. Available at: <http://cpt.sagepub.com/content/early/2011/06/18/1074248411410883.abstract?rss=1>. Accessed April 24, 2013.
15. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, van Giezen JJ, Jonasson J, Nylander S, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:723-7. [CrossRef](#)
16. Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* 2012;108:1031-6. [CrossRef](#)
17. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844-51. [CrossRef](#)
18. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
19. 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](#)
20. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-41. [CrossRef](#)
21. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84. [CrossRef](#)
22. Varenhorst C, Alström U, Scirica BM, Hogue CW, Åsenblad N, Storey RF, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1623-30. [CrossRef](#)