

LA TERAPIA ANTIAGGREGANTE NEL PAZIENTE CON NSTEMI: MOLTI DUBBI, QUALCHE CERTEZZA

M. Ferri, S. Savonitto

S.C. di Cardiologia,
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Area Critica,
Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia - IRCCS.

I pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) rappresentano una popolazione molto eterogenea in termini di caratteristiche basali, presentazione clinica ed elettrocardiografica, anatomia coronarica, evoluzione della malattia e prognosi generalmente più complessa rispetto a quella con STEMI (tab. I) ¹. Questa eterogeneità di condizioni basali rende particolarmente impegnativa la gestione clinica del paziente con NSTEMI, per la più difficoltosa diagnosi iniziale, l'età più avanzata dei pazienti, la maggiore prevalenza di diabete mellito, insufficienza renale ed eventi coronarici pregressi. La doppia antiaggregazione piastrinica (DAP) con aspirina e un bloccante del recettore P2Y₁₂ rappresenta uno dei pilastri del trattamento dello NSTEMI: l'introduzione in pratica clinica della DAP è iniziata con aspirina e clopidogrel dopo i risultati dello studio CURE, che hanno dimostrato la superiorità dell'associazione rispetto alla sola aspirina ². Più recente è l'introduzione nella pratica clinica di due nuovi inibitori piastrinici, prasugrel e ticagrelor, la cui superiorità rispetto al clopidogrel è stata dimostrata, rispettivamente, in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) ³ e in pazienti con un ampio spettro di SCA indipendentemente dal trattamento con PCI ⁴. Le caratteristiche farmacologiche delle tre molecole sono espresse in sintesi nella tabella II. In casi selezionati ad alto rischio ischemico e candidabili a PCI o by-pass aortocoronarico (BPAC), l'inibitore del recettore P2Y₁₂ può essere sostituito prima della coronarografia da un bloccante reversibile della glicoproteina IIb/IIIa piastrinica.

Raccomandazioni delle recenti Linee Guida

Le più recenti linee guida della European Society of Cardiology (ESC) sono alquanto categoriche sull'utilizzo degli inibitori del recettore P2Y₁₂ nello NSTEMI, mentre quelle dell'AHA/ACCF lasciano maggiore libertà alla scelta

Tabella I - Confronto tra le caratteristiche dei pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) e sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) nel registro BLITZ-4 Qualità (modificato da ref. 1).

<i>Caratteristica</i>	<i>STE (n= 5.854)%</i>	<i>NSTE (n=5.852)%</i>
Età media (anni)	66	70
Femmine / maschi	29/71	35/65
Diabete	20	31
Ipertensione	53	67
Dislipidemia	33	40
Precedente IMA	8.2	17
Precedente PCI/BPAC	10	24
Precedente scompenso	1.3	4.3
Precedente ictus	4.1	5.7
Arteriopatia periferica	5.8	12
Insufficienza renale	4.7	12

Tabella II - Principali caratteristiche farmacologiche degli inibitori dei recettori P2Y₁₂.

	<i>Clopidogrel</i>	<i>Prasugrel</i>	<i>Ticagrelor</i>
Classe	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolo- pirimidina
Reversibilità	NO	NO	SI
Attivazione	Profarmaco	Profarmaco	Farmaco attivo
Inizio azione (50% inibizione piastrinica indotta da ADP)	2-4 ore*	30 minuti*	30 minuti*
Durata dell'effetto	3-10 giorni	5-10 giorni	3-4 giorni

*studi in volontari sani o con cardiopatia ischemica stabile.

del medico. Le linee guida ESC ⁵ limitano l'utilizzo di clopidogrel ai pazienti con NSTEMI che non possono assumere prasugrel o ticagrelor (tab. III). Le linee guida americane pongono invece sullo stesso piano l'utilizzo delle tre molecole antiplastriniche, non indicando alcun ordine di preferenza e lasciando al clinico la scelta sulla base del singolo caso, in particolare dopo valutazione combinata del rischio ischemico e del rischio emorragico ⁶.

Le linee guida ESC 2011 rappresentano una vera e propria riedizione di quelle pubblicate nel 2000, già aggiornate nel 2002 e nel 2007. L'edizione del 2000 delle Linee Guida ESC fu caratterizzata dall'introduzione degli inibitori della GPIIb/IIIa, dall'aggressività e precocità della terapia antitrombotica nella SCA-NSTEMI e dall'utilizzo diagnostico della troponina cardiaca. Nel 2002 le linee guida recepirono l'avvento del clopidogrel e dei risultati dello studio CURE. Nel 2007 la novità fu rappresentata dal peso dato al rischio di sanguinamento nel trattamento delle SCA e dall'importanza dell'utilizzo del fondaparinux nella pratica clinica ⁷.

Dal punto di vista farmacologico, l'ultima versione è incentrata sui dati di provata superiorità di prasugrel e ticagrelor rispetto a clopidogrel nel tratta-

Tabella III - Raccomandazioni sull'utilizzo degli inibitori del recettore P2Y₁₂ nelle SCA (NSTEMI) secondo le linee guida ESC (modificato da ref. 5).

<i>Raccomandazione</i>	<i>Classe</i>	<i>Livello evidenza</i>
Un inibitore P2Y ₁₂ va associato ad aspirina il prima possibile e mantenuto per 12 mesi, a meno di controindicazioni o eccessivo rischio emorragico.	I	A
Ticagrelor (180 mg dose di carico, indi 90 mg due volte al dì) è raccomandato per tutti i pazienti a rischio moderato-elevato di eventi ischemici (ad esempio troponine elevate), indipendentemente dalla strategia di trattamento iniziale ed inclusi i pazienti in precedente trattamento con clopidogrel.	I	B
Prasugrel (60 mg dose di carico, indi 10 mg una volta al dì) è raccomandato in pazienti che non siano già in trattamento con un inibitore P2Y ₁₂ (soprattutto se diabetici) in cui sia nota l'anatomia coronarica e siano candidate a PCI a meno di un elevato rischio di sanguinamento potenzialmente fatale o altre controindicazioni.	I	B
Clopidogrel (300 mg dose di carico, indi 75 mg una volta al dì) è raccomandato nei pazienti che non possono essere trattati con ticagrelor o prasugrel.	I	A

mento delle sindromi coronariche acute NSTEMI, e sul ridimensionamento del ruolo degli anti GPIIb/IIIa.

Aspirina

A proposito di aspirina, giova ricordare la vecchia disputa sui dosaggi da somministrare in cronico: lo studio CURRENT-OASIS 78 ha chiarito che dosaggi superiori a 100 mg non producono beneficio clinico, indipendentemente dall'esecuzione di PCI, ma soltanto rischio maggiore di sanguinamenti, soprattutto gastrointestinali. Le stesse linee guida suggeriscono anche la desensibilizzazione nei soggetti con nota e vera allergia all'aspirina in anamnesi^{8,9}. Nei pazienti che vanno incontro a by-pass aortocoronarico (BPAC), l'aspirina non necessita di sospensione e ha un importante effetto protettivo^{10,11}.

Clopidogrel

Come già ricordato, nello NSTEMI l'utilizzo del clopidogrel è confinato dalle ultime linee guida ESC ai pazienti con controindicazioni all'utilizzo di prasugrel o ticagrelor o in caso di indisponibilità di questi ultimi (tab. III). In effetti, la raccomandazione delle precedenti linee guida verso un approccio terapeutico particolarmente precoce con clopidogrel (dose di carico in Pronto Soccorso in attesa di definizione diagnostica) era alquanto forzata rispetto alle evidenze: nello studio CURE il beneficio clinico di clopidogrel nelle prime 48 ore di terapia era trascurabile, solo una minoranza dei pazienti era sottoposta a rivascularizzazione miocardica e la mediana del tempo alla PCI è risultata di

dieci giorni nello studio PCI-CURE¹², condizioni che mal si adattano all'approccio clinico attuale. L'efficacia maggiore nel dosaggio raddoppiato di clopidogrel (carico di 600 mg e 150 mg nei successivi 7 giorni) osservata nei pazienti sottoposti a PCI nello studio CURRENT-OASIS 78 è plausibile, ma osservata in un'analisi basata su variabili post randomizzazione, a fronte peraltro di un maggiore rischio di sanguinamenti (HR 1.26) e di emotrasfusioni (HR 1.28). Bisogna inoltre tenere presente che i pazienti non sottoposti a PCI hanno invece subito un danno relativo (HR 1.17) di entità speculare rispetto al guadagno osservato dai pazienti sottoposti a PCI (HR 0.85): donde il risultato neutro nella popolazione globale. Va inoltre ricordato che nei pazienti indirizzati a by-pass aortocoronarico (BPAC), la sospensione di clopidogrel meno di 5 giorni prima dell'intervento si associa a un significativo incremento delle complicanze emorragiche e dell'incidenza di reintervento a scopo emostatico¹³, con conseguente aumento della mortalità, della durata della degenza e dei costi ospedalieri¹⁴. Nei vari studi e nei registri, l'incidenza di by-pass aortocoronarico nei pazienti con NSTEMI è intorno al 10%. Si aggiunga, inoltre, che l'unico studio randomizzato che ha valutato direttamente l'efficacia di clopidogrel nel prevenire l'infarto post PCI ha dato esito del tutto negativo¹⁵.

Prasugrel

Come riportato nella tabella II, il metabolita attivo di prasugrel è del tutto simile a quello di clopidogrel, ma viene prodotto in misura più efficiente attraverso una linea metabolica più semplice e sottoposta a minore variabilità genetica. Nello studio TRITON-TIMI 38¹⁶ il beneficio rispetto a clopidogrel è risultato particolarmente rilevante in termini di riduzione dell'incidenza di trombosi di stent¹⁷ e di recidive di SCA¹⁸, soprattutto nei pazienti diabetici e in quelli con STEMI. Negli oltre diecimila pazienti con NSTEMI arruolati nello studio TRITON-TIMI 38, nei quali il prasugrel veniva somministrato dopo la coronarografia o comunque entro un'ora dall'esecuzione di PCI, il beneficio significativo si manifestava in termini di riduzione dell'incidenza di successivo evento coronarico acuto. Le linee guida associano a prasugrel una raccomandazione di classe IB nei pazienti con NSTEMI sottoposti a PCI, non già trattati con altri inibitori del recettore P2Y₁₂, soprattutto se affetti da diabete mellito. Da non sottovalutare, come indicazione teorica, i pazienti con recidiva di evento coronarico o con evidenza di trombosi di stent in corso di terapia con clopidogrel, anche se lo studio TRITON escludeva i pazienti che avessero ricevuto clopidogrel nei cinque giorni precedenti la randomizzazione.

Ticagrelor

L'ultimo arrivo nel campo degli inibitori di P2Y₁₂, ticagrelor, mostra importanti novità dal punto di vista farmacologico: a differenza di clopidogrel e prasugrel, ticagrelor non è una tienopiridina, non è un pro-farmaco ed ha un effetto reversibile sulle piastrine, pur se il pieno recupero dell'aggregabilità piastrinica richiede almeno 3-5 giorni¹⁹. Per quanto i dati sulla popolazione NSTEMI arruolata nello studio PLATO⁴ non siano mai stati pubblicati separatamente, in genere i risultati appaiono compatibili con quelli osservati nella popolazione generale, nei pazienti con STEMI²⁰, in quelli sottoposti a PCI²¹ e by-pass aortocoronarico (BPAC)²², e con quelli trattati in modo "conservati-

vo”²³. Ticagrelor ha ridotto del 16% l’endpoint primario di morte, infarto e ictus nei pazienti con NSTEMI rispetto a clopidogrel (in misura significativa nei pazienti con troponina cardiaca elevata all’ingresso, non significativa in quelli con troponina non elevata). Particolarmente significativa è risultata la riduzione di mortalità cardiovascolare e globale nei pazienti successivamente andati incontro a BPAC²². La significativa efficacia nei pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione (percutanea o chirurgica) offre spunti di applicazione clinica molto interessanti, seppur nel contesto di un sottogruppo dalle caratteristiche molto eterogenee²³. Bisogna tuttavia considerare che l’analisi pubblicata dello studio PLATO si riferisce a pazienti definiti come “intended non invasive” così come definiti dallo sperimentatore al momento della randomizzazione; al di là della distribuzione nei vari sottogruppi STEMI, NSTEMI e angina instabile, è singolare che ben il 45% dei pazienti “intended non invasive” sia passato all’indagine coronarografica. La particolare indicazione di ticagrelor nei pazienti trattati in modo conservativo va dunque letta con la giusta criticità. Molto positivi i risultati nei pazienti con insufficienza renale²⁴, mentre andrebbero presi con grande cautela i risultati positivi pubblicati nei pazienti anziani²⁵ e in quelli con pregressi episodi ischemici cerebrali²⁶, a causa dell’eccesso di sanguinamenti anche gravi e di emorragie cerebrali anche fatali²⁷.

Anti GPIIb/IIIa

Al di là dell’osservazione, sostanziata da metanalisi, che questi farmaci riducono significativamente (HR 0.74) l’incidenza di morte e infarto solo nei pazienti sottoposti a PCI, le LG prendono una posizione forte contro l’utilizzo upstream di anti GPIIb/IIIa, sostanzialmente a seguito dei risultati dello studio EARLY ACS²⁸ che però ha problemi metodologici che è opportuno commentare. In questo studio, il primary endpoint era un inusuale composito di morte, infarto, ischemia ricorrente che richieda rivascolarizzazione urgente o bailout trombotico entro 96 ore, mentre il più tradizionale composito di morte e infarto a 30 giorni (su cui si basano in genere le LG) era definito come endpoint secondario. Lo studio prevedeva di arruolare 10.500 pazienti, ma dopo un’analisi ad interim che dimostrava un’abbondanza di endpoint primari, lo steering committee ha ridotto la dimensione del campione a 9.500 pazienti, con conseguente perdita di potenza sul principale endpoint secondario di morte e infarto a 30 giorni. I risultati mostrano chiaramente quanto la riduzione della dimensione campionaria abbia penalizzato la potenza sull’endpoint a 30 giorni. Le analisi di sottogruppo a 30 giorni mostrano, infatti, una riduzione significativa dell’incidenza di morte e infarto con l’approccio upstream nei pazienti troponina-positivi. Non fosse stata operata tale scelta arbitraria, ora le LG darebbero un’indicazione di classe I alla terapia upstream con anti GPIIb/IIIa (a breve durata d’azione). Anche in questo studio, in cui circa il 40% dei pazienti sottoposti a PCI ha ricevuto eptifibatide in sala di emodinamica, il beneficio della strategia upstream è stato completamente a carico dei pazienti sottoposti a PCI, senza effetto nei pazienti trattati medicalmente o sottoposti a by-pass. È più che altro per questo motivo che un trattamento routinario con anti GPIIb/IIIa prima della coronarografia non appare raccomandabile, mentre le stesse LG suggeriscono (grading IIa) tale strategia in pazienti ad alto rischio in cui si preferisca non usare gli inibitori P2Y₁₂ prima di conoscere l’anatomia coronarica. Una recente metanalisi²⁹ ha ribadito il concetto che l’impiego si-

stematico di “piccole molecole” anti GPIIb/IIIa è associato a un beneficio clinico modesto, cui però corrisponde un significativo incremento del rischio emorragico. Opportune raccomandazioni vengono date su come gestire l'emostasi in pazienti che debbano sottoporsi a by-pass aortocoronarico urgente dopo la somministrazione di anti GPIIb/IIIa. In pratica, i pazienti che siano in terapia con piccole molecole possono andare a chirurgia anche immediata, in quanto il loro effetto è completamente cessato entro la fine dell'intervento (è questo il tempo che conta), mentre quelli che hanno ricevuto abciximab (cosa alquanto improbabile) dovrebbero attendere 24-48 ore o essere sottoposti a trasfusioni di piastrine fresche. Nel complesso, a nostro parere, la strategia di impiegare una piccola molecola senza anti P2Y₁₂ e di procedere a coronarografia entro 24 ore nei pazienti ad alto rischio permette immediata protezione anti-ischemica ed estrema flessibilità di gestione. L'aumentato rischio emorragico in fase preinterventistica è ridotto se si evita di associare in questa fase un inibitore P2Y₁₂³⁰, mentre l'approccio interventistico radiale ha grandemente ridotto il rischio periprocedurale rispetto all'approccio femorale³¹.

Conclusioni

I tanti dubbi che ancora oggi rimangono riguardo il trattamento antiaggregante dei pazienti con NSTEMI derivano innanzitutto dalla complessità del quadro clinico, ma anche da un atteggiamento alquanto assertivo da parte della Linee Guida ESC, naturalmente basato sull'evidenza generata dai trial clinici. L'approccio più ragionevole delle Linee Guida AHA-ACC fornisce al clinico una lettura esperta e ragionata delle evidenze lasciandolo libero di scegliere in base alla stratificazione del rischio ischemico, di quello emorragico e della eventualità di andare incontro a PCI o BPAC urgente.

Nella scelta della terapia alla dimissione e della sua durata, andranno rivalutati l'anamnesi emorragica, l'emocromo registrato durante il ricovero, la tipologia di rivascolarizzazione effettuata e il tipo di stent impiantato. Appare altresì importante una scelta oculata della protezione gastrica mediante inibitori della pompa protonica³², che hanno chiaramente dimostrato di ridurre le complicanze emorragiche gastroenteriche^{33,34}.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the 'BLITZ 4 Qualità' campaign for performance measurement and quality improvement. *Eur Heart J Acute Cardiac Care* 2012; 1:143-152
- 2) *The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators*. Effects of dopedogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502
- 3) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
- 4) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus

- clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57
- 5) *Hamm CW, Bassand JP, Agewall A, et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054
 - 6) *Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al.* 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012; 126:875-910
 - 7) *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
 - 8) *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
 - 9) *Pfaar O, Klimek L.* Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:161-6
 - 10) *Mangano D,* for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 2002; 347:1309-17
 - 11) *Topol EJ.* Aspirin for bypass surgery - From Taboo to new standard of care. *N Engl J Med* 2002; 347:1359-60
 - 12) *Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.* Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. 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
 - 13) *Fox KA, Mehta SR, Peters RJ, et al.* Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Clopidogrel in unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110:1202-8
 - 14) *Alström U, Levin LÅ, Ståhle E, Svedjeholm R, Friberg O.* Cost analysis of re-exploration for bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2012; 108:216-22
 - 15) *Van der Heijden D, Westendorp I, Riezebos R, et al.* Lack of efficacy of clopidogrel pre-treatment in the prevention of myocardial damage after elective stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:20-4
 - 16) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
 - 17) *Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. 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
 - 18) *Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. 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
 - 19) *Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, 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
 - 20) *Steg PG, James S, Harrington RA, et al.* Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Pri-

- mary Percutaneous Coronary Intervention. A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation* 2010; 122:2131-41
- 21) Cannon CP, Harrington RA, James S, et al, for the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. 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
 - 22) Held C, Asenblad N, Bassand JP, 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
 - 23) James SK, Roe MT, Cannon CP, 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
 - 24) James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122:1056-67
 - 25) Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the Prospective Randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:680-8
 - 26) James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125:2914-21
 - 27) Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011; 32:2933-44
 - 28) Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2165-75
 - 29) Tricoci P, Newby LK, Hasselblad V, et al. Upstream use of small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review of randomised clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4:448-58
 - 30) Wang TY, White JA, Tricoci P, et al. Upstream clopidogrel use and the efficacy and safety of early eptifibatid treatment in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY ACS) trial. *Circulation* 2011; 123:722-30
 - 31) Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1409-20
 - 32) Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2051-66
 - 33) Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-17
 - 34) Jaspers Focks J, Brouwer MA, van Oijen MGH, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FWA. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2012 Jul 31. [Epub ahead of print]