



Media Kardiovaskuler

PENELITIAN

1. Hubungan antara *Coronary Calcium Score* dan *Ankle-Brachial Index* pada Penderita Asimtomatis yang Memiliki Faktor Resiko Timbulnya Penyakit Jantung Koroner
2. Korelasi antara *Simplified Treadmill Score* dengan Jumlah Pembuluh Darah yang Mengalami Stenosis Signifikan dan Severitas *Syntax Score* pada Penderita Penyakit Jantung Koroner di RSUD Dr. Soetomo dan RS Premier Surabaya

TINJAUAN PUSTAKA

3. Peranan *Duplex Ultrasonografi* dalam Mendeteksi Penyakit Insufisiensi Vena Kronik dan *Deep Vein Thrombosis* pada Ekstremitas Bawah
4. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)* dan Resiko Kardiovaskuler
5. *Evolving Antiplatelet Treatment, Will the New Agent Change Clinical Practice for All Acute Coronary Syndrome?*
6. Mekanisme Molekuler Efek Latihan Fisik terhadap Proteksi Otot Jantung

KASUS

7. *Bicuspid Pulmonary Valve* pada *Patent Foramen Ovale* dengan Episode *Transient Ischemic Attack* Berulang
8. *Percutaneous Transluminal Mitral Commissurotomy (PTMC)* pada Penderita Mitral Stenosis Berat dengan Tekanan Gradien Rendah

Media Kardiovaskuler

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| PENELITIAN | |
| 1. Hubungan antara <i>Coronary Calcium Score</i> dan <i>Ankle-Brachial Index</i> pada Penderita Asimtomatis yang Memiliki Faktor Risiko Timbulnya Penyakit Jantung Koroner Jordan Bakriansah, dan Iswanto Pratanu | 1-9 |
| 2. Korelasi antara <i>Simplified Treadmill Score</i> dengan Jumlah Pembuluh Darah yang Mengalami Stenosis Signifikan dan Severitas <i>Syntax Score</i> pada Penderita Penyakit Jantung Koroner di RSU Dr. Soetomo dan RS Premier Surabaya Yusra Pintaningrum, dan Jeffrey D. Adipranoto | 10-17 |
| TINJAUAN PUSTAKA | |
| 3. Peranan <i>Duplex</i> Ultrasonografi dalam Mendeteksi Penyakit Insufisiensi Vena Kronik dan <i>Deep Vein Thrombosis</i> Pada Ekstremitas Bawah Dwi Ariyanti, dan J. Nugroho | 18-30 |
| 4. <i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)</i> dan Risiko Kardiovaskuler Widyawan Priyo Pratomo, dan R. P Soeharsohadi | 31-37 |
| 5. <i>Evolving Antiplatelet Treatment, Will the New Agent Change Clinical Practice for All Acute Coronary Syndrome?</i> Rosi Amrilla F, dan I Gde Rurus Suryawan | 38-42 |
| 6. Mekanisme Molekuler Efek Latihan Fisik terhadap Proteksi Otot Jantung Akhtar Fajar Muzakkir, Djoko Soemantri | 43-50 |
| KASUS | |
| 7. <i>Bicuspid Pulmonary Valve</i> pada <i>Patent Foramen Ovale</i> dengan Episode <i>Transient Ischemic Attack</i> Berulang Dhani Tri Wahyu Nugroho, dan Agus Subagjo | 51-55 |
| 8. <i>Percutaneous Transluminal Mitral Commissurotomy (PTMC)</i> pada Penderita Mitral Stenosis Berat dengan Tekanan Gradien Rendah Ratih R. Pasah, Iwan N. Boestan, Budi Baktijasa, dan Achmad Lefi | 56-62 |

10x40 2
- 1

Tinjauan Pustaka

Evolving Antiplatelet Treatment, Will the New Agent Change Clinical Practice for All Acute Coronary Syndrome ?

Rosi Amrilla F* dan I Gde Rurus Suryawan**

* PPDS I Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah RSUD Dr. Soetomo – FK UNAIR Surabaya

** Departemen/SMF Kardiologi & Kedokteran Vaskular RSUD Dr. Soetomo – FK UNAIR Surabaya

ABSTRACT

Despite improvements in the treatment of acute coronary syndromes (ACS), cardiovascular disease remains the leading cause of death in the United States. Antiplatelet agents, such as aspirin and clopidogrel, play an important role in the treatment of patients with ACS, particularly those at high risk for whom treatment may yield the greatest benefits. The main challenge in preventing and managing ACS is to tailor treatment for each patient by taking into consideration patient characteristics, co-morbidities, underlying short- and long-term risk factors, ischemic and bleeding risks, and expected individual responses to different medications. Several new alternatives providing more rapid and consistent platelet inhibition than aspirin and clopidogrel have been introduced for routine treatment of patients with ACS. These new treatments seem to provide additional benefits without a significant increase in the risk of bleeding, if used for the appropriate patients.

Key words: Antiplatelet, Acute Coronary Syndrome, ACS

PENDAHULUAN

Platelet merupakan komponen penting homeostasis dan berperan dalam pembentukan aterotrombosis dengan kapasitasnya untuk melekat pada dinding pembuluh darah yang terluka. Walaupun adhesi dan aktivasi platelet dilihat sebagai respons fisiologis untuk memperbaiki perlukaan dinding pembuluh darah atau ruptur plak aterosklerosis, terkadang respons ini tidak terkontrol atau berlebihan sehingga terbentuk trombus intraluminal dan oklusi vaskular.^{1,2,3}

Antiplatelet berperan penting dalam pengobatan sindroma koroner akut (SKA). Obat-obat antiplatelet merubah adhesi, aktivasi dan agregasi platelet dalam proses trombosis.⁴

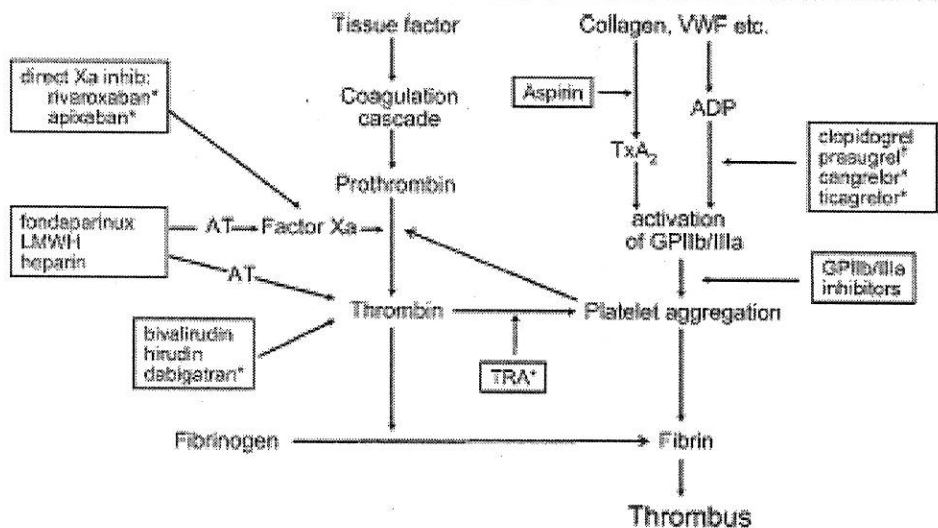
Risiko terjadinya iskemia miokard pada penderita sindroma koroner akut dapat dikurangi dengan penggunaan aspirin dan akan lebih efektif jika menggunakan dual antiplatelet yaitu aspirin dan inhibitor reseptor P2Y₁₂ adenosine diphosphat. Saat ini, obat antiplatelet yang dipakai pada sindroma koroner akut adalah aspirin, P2Y₁₂ inhibitor (clopidogrel dan prasugrel) dan glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.^{5,6}

Beberapa obat-obat baru telah dikembangkan untuk mencegah progresivitas trombosis dan aterosklerosis.

Tantangan utama dalam mencegah dan mengelola sindroma koroner akut adalah menyesuaikan terapi pada masing-masing penderita dengan mempertimbangkan karakteristik, komorbiditas, faktor risiko, risiko iskemia dan perdarahan serta respons terhadap terapi dari masing-masing penderita.^{4,7}

Inhibisi platelet pada sindroma koroner akut merupakan terapi utama dalam 20 tahun terakhir. Aspirin sebagai anti trombotik menghambat biosintesa *thromboxane A2* yang berperan dalam aktivasi platelet dengan menghambat platelet *cyclooxygenase-1*, dapat mengurangi risiko infark miokard sebesar 22%. Namun terapi tunggal aspirin sendiri tidak efektif, aspirin sendiri gagal mencegah kejadian penyakit vaskular pada penderita aterotrombosis simptomatis. Kejadian vaskular berulang pada penderita dengan terapi aspirin bisa disebabkan oleh beberapa hal, antara lain resistensi terhadap aspirin yang menjadi pokok persoalan dalam praktek klinis serta adanya inhibisi aktivasi platelet melalui jalur lain yaitu P2Y₁₂ ADP receptor antagonist. Oleh karena itu, perlu penambahan antiplatelet baru.^{4,8,9,10}

Adenosine diphosphat (ADP)-induced platelet aggregation berperan penting dalam proses trombosis arterial. Reseptor P2Y₁₂ berperan dalam proses induksi aktivasi dan agregasi platelet oleh ADP menjadi target



penting dalam inhibisi agregasi platelet. Antagonis P2Y₁₂ reseptor yang paling klasik adalah ticlopidine. Namun penggunaan dalam klinik terbatas karena efek toksiknya, onset yang lama dan besarnya variabilitas respons farmakologis penderita. Oleh karena itu penggunaan ticlopidine telah digeser oleh thienopyridine yang lebih baru antara lain clopidogrel dan prasugrel, golongan cyclopentyl triazolopyrimidine yaitu ticagrelor. Berikut ini akan dibahas beberapa antiplatelet golongan thienopyridine, triazolopyrimidine, *direct competitor P2Y₁₂, ATP analogue* sebagai terapi pendamping aspirin.⁴

SINDROMA KORONER AKUT

Sindroma Koroner Akut (SKA) merupakan sekumpulan gejala dan tanda klinis yang sesuai dengan iskemia miokard akut. Mencakup infark miokard akut (dengan elevasi/depresi segmen ST, gelombang Q dan nongelombang Q) serta angina tidak stabil.^{1,2,3}

Mekanisme yang mendasari terjadinya iskemia miokard adalah plak ateroma pada arteri koronaria oleh karena proses aterosklerosis. Proses aterosklerosis terjadi karena interaksi beberapa faktor risiko antara lain: merokok, hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, obesitas, usia tua dan genetik. Seiring dengan waktu maka plak membesar, komponen lipid dan seluler bertambah secara progresif. Plak dibagi menjadi *stable plaque*, *unstable plaque* dan *disrupted plaque*. Semakin tidak stabil plak, semakin berbahaya karena semakin mudah pecah. Pecahnya plak akan diikuti trombosis berlebihan sehingga terjadi oklusi pembuluh darah yang selanjutnya bisa menyebabkan iskemia bahkan nekrosis miokard. Kematian sel terjadi pada 6 jam pertama setelah onset gejala. Penyempitan > 70% akan menimbulkan keluhan angina.^{1,2,3}

Manajemen SKA ditentukan setelah diagnosa SKA ditegakkan termasuk, di dalamnya penentuan stratifikasi risiko, apakah akan dilakukan terapi konservatif atau invasif.

THIENOPYRIDINES

Obat-obat golongan thienopyridine (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel) menghambat *adenosine diphosphate (ADP)-dependent platelet function* pada reseptor P2Y₁₂ pada platelet.

Clopidogrel

Merupakan obat antiplatelet prodrug inaktif yang membutuhkan oksidasi oleh sitokrom P-450 di hepar atau intestinal. Clopidogrel bekerja melalui penghambatan aktivitas adenosine diphosphat (ADP)-induced platelet aggregation dengan berikatan pada reseptor P2Y₁₂ secara irreversibel. Respons farmakodinamik berbeda pada tiap orang dan onset kerja dari metabolitnya lambat. Pada CURE TRIAL, clopidogrel plus aspirin dibandingkan dengan placebo plus aspirin pada penderita *non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE ACS)*, dengan hasil penggunaan clopidogrel mengurangi angka kematian, infark miokard dan stroke dibandingkan dengan placebo.^{4,11,12,13}

Obat dan metabolitnya akan terikat pada protein serum, eliminasi di feses 50% dan urin 50%. Dosis perlu disesuaikan pada penderita dengan disfungsi renal dan hepar. Inhibisi platelet mencapai level 40–60% setelah 3–7 hari, pada konsumsi 75 mg per harinya. Tapi pencapaian ini bisa lebih singkat pada *loading dose*. Penggunaan clopidogrel *loading dose* 600 mg sebelum PCI, akan menghambat agregasi platelet dalam 2 jam.^{8,14}

Efek samping pemakaian clopidogrel adalah perdarahan dan gangguan pada lambung, namun jika dibandingkan dengan aspirin, efek samping clopidogrel lebih minimal.¹⁴

Di hepar clopidogrel akan dimetabolisme pada CYP3A4/3A5 melalui 2 tahapan proses menjadi metabolit aktif. Proses ini bisa berbeda, tergantung variabilitas inter penderita yang juga dipengaruhi oleh komponen genetik. Oleh karena metabolisme clopidogrel menjadi metabolit aktif di CYP3A4/3A5 hal ini menjadi potensi

terjadinya interaksi obat dan dapat menyebabkan kegagalan terapi. Statin yang bersifat lipofilik, dapat menghambat metabolisme clopidogrel menjadi metabolit aktif sehingga risiko trombotosis menjadi lebih besar. Namun masih diperlukan studi lebih jauh mengenai hal ini. Beberapa studi menunjukkan bahwa PPI dapat mengurangi efek antiplatelet.^{8,14, 15}

Disini fungsi platelet akan kembali normal setelah penghentian 7–8 hari clopidogrel, oleh karena hubungan linear antara inaktivasi P2Y₁₂ dan inhibisi ADP-dependent platelet aggregation.¹⁵

Penggunaan clopidogrel 75 mg perhari dapat diberikan pada penderita penyakit koroner, cerebrovaskular, atau penyakit arteri perifer yang tidak dapat mentolerir aspirin. Menurut CURE, COMMIT dan CLARITY-TIMI 28 TRIAL diperlukan dual antiplatelet setelah tindakan stenting sesuai dengan rekomendasi *guideline* yaitu aspirin dan clopidogrel pada penderita *non ST elevasi miokard infark (NSTEMI)* dan *ST elevasi miokard infark (STEMI)* dengan *loading* dan *maintenance dose* 300–600 mg dan 75–150 mg mencapai level yang berbeda dalam pencapaian inhibisi platelet. Ketika dievaluasi pada populasi yang cukup besar, ternyata clopidogrel dosis tinggi tidak menurunkan *outcome* dibandingkan dosis standar pada penderita yang akan dilakukan *percutaneous coronary intervention (PCI)* pada 30 hari pengamatan. Sementara risiko perdarahan menjadi meningkat, menurut CURE TRIAL terapi dual antiplatelet aspirin clopidogrel meningkatkan kejadian perdarahan 38% dibandingkan dengan pemberian aspirin saja. PPI direkomendasikan untuk mengurangi perdarahan lambung pada penderita dengan riwayat perdarahan saluran cerna bagian atas.¹⁶

Dalam praktek klinis dual antiplatelet aspirin clopidogrel masih digunakan secara luas, karena efek antiagregasi platelet yang masih baik, dan efek samping perdarahan yang lebih minimal dibandingkan golongan antiplatelet yang lebih baru, walaupun clopidogrel memiliki limitasi antara lain, masih merupakan pro drug dan variabilitas antar penderita masih cukup besar.¹⁶

Prasugrel

Prasugrel dan golongan thienopyridine baru setelah clopidogrel akan dikonversi menjadi metabolit aktif terlebih dahulu sebelum berikatan dengan reseptor platelet P2Y₁₂. Metabolit aktif prasugrel lebih efektif dibandingkan clopidogrel, onset yang lebih cepat, inhibisi platelet yang lebih baik dan tidak ada variabilitas penting pada respon klinis penderita sindroma koroner akut yang dijadwalkan PCI.¹⁶ Penggunaan prasugrel 60 mg *loading dose* dan 10 mg *maintenance dose* jika dibandingkan dengan clopidogrel dosis standar menurunkan angka kematian pada penyakit kardiovaskular, infark miokard nonfatal dan stroke. TRITON-TIMI 38 TRIAL menyebutkan bahwa pada *moderate-high risk unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction*, dan *ST elevation myocardial infarction*, prasugrel dapat menurunkan 2,3% *absolute reduction* dan 24% *relative reduction* infark miokard,

1,2% *absolute reduction* dan 34% *relative reduction* revaskularisasi target *vessel* serta 1,3% *absolute reduction* dan 52% *relative reduction stent thrombosis* dalam 15 bulan pengamatan. Namun angka kejadian perdarahan pada penggunaan prasugrel lebih besar dibandingkan penggunaan clopidogrel dosis standar yaitu 2,4% dibandingkan 1,8% pada *non-CABG-related TIMI major bleeding*. Pada studi ini sebanyak 13.608 partisipan mendapatkan prasugrel atau clopidogrel secara *double blind* dan direncanakan dilakukan prosedur PCI. Berdasarkan pada studi ini maka prasugrel diakui dan dapat digunakan untuk *moderate-high risk* penderita sindroma koroner akut.^{16,17}

Pada penderita sindroma koroner akut yang akan menjalani PCI, prasugrel paling efektif pada infark miokard STEMI, usia muda (< 75 tahun), berat badan > 60 kg, dan dengan riwayat stroke sebelumnya. Juga bagi penderita diabetes dan setelah pemasangan stent. Prasugrel pada dosis 60 mg akan menghambat agregasi platelet lebih baik daripada penggunaan 600 mg clopidogrel pada penderita *chronic coronary artery disease*. Data farmakodinamik menunjukkan inhibisi agregasi platelet oleh prasugrel terjadi setelah 30 menit pemberian, sementara efek puncak clopidogrel baru terjadi setelah 6 jam pemberian.^{4,14}

Pada pemberian prasugrel angka kejadian perdarahan meningkat dibandingkan pemberian clopidogrel, termasuk perdarahan yang mengancam jiwa terjadi lebih sering pada kelompok yang menggunakan prasugrel dibandingkan clopidogrel. PRINCIPLE-TIMI 44 TRIAL menunjukkan inhibisi agregasi platelet oleh prasugrel lebih superior dibandingkan clopidogrel pada 600 mg *loading dose* dan 150 mg *maintenance dose* pada penderita yang akan dilakukan PCI elektif. Namun studi PRINCIPLE tidak diperkuat oleh hasil akhir suatu studi klinis.^{16,18}

CYCLOPENTYL TRIAZOLOPYRIMIDINE

Ticagrelor

Antagonist P2Y₁₂ reseptor pertama yang ikatannya bersifat reversibel, tidak perlu aktivasi metabolik dan memiliki onset yang cepat dan dapat melepaskan ikatan dari reseptor tanpa menunggu pembentukan platelet baru. Farmakodinamik ticagrelor menunjukkan inhibisi platelet yang lebih besar dan lebih cepat dibandingkan clopidogrel. Pada studi PLATO dibandingkan penggunaan ticagrelor *loading dose* 180 mg, *maintenance dose* 2 × 90 mg dengan clopidogrel *loading dose* 300–600 mg, *maintenance dose* 75 mg untuk mencegah serangan kardiovaskuler pada penderita sindroma koroner akut dengan atau tanpa ST elevasi yang dirawat di rumah sakit dan diamati selama 12 bulan. Angka kematian karena penyakit vaskular, infark miokard dan stroke adalah masing-masing 4,0%, 5,8%, 1,5% pada penderita yang mendapatkan ticagrelor dibandingkan 5,1%, 6,9%, 1,3% pada penderita yang mendapatkan clopidogrel dengan *hazard ratio* 0.84 (95% *confidence interval* 0.77–0.92; *p* < 0,001).^{19,20,21}

Sementara *major bleeding* tidak berbeda signifikan antara ticagrelor dan clopidogrel yaitu 11,6% dan 11,2%. Namun terjadi perbedaan bermakna pada *major bleeding non related coronary-artery bypass grafting* yaitu 4,5% pada ticagrelor dan 3,8% pada clopidogrel. Selain terjadi peningkatan perdarahan gastrointestinal dan intrakranial pada ticagrelor dibandingkan clopidogrel, juga terjadi peningkatan serum kreatinin.^{19,20,23}

DIRECT COMPETITOR OF P2Y12 RECEPTOR

Elinogrel

Merupakan antagonis reseptor P2Y₁₂. Dapat diberikan peroral maupun intravena. Bersifat lebih potensial dibandingkan thienopyridines (clopidogrel dan prasugrel) karena kerjanya bersifat langsung dan ikatan dengan reseptor P2Y₁₂ bersifat reversibel.^{4,24}

Pada fase II INNOVATE STUDY, farmakodinamik elinogrel menunjukkan penggunaan elinogrel secara bolus intravena dilanjutkan peroral dua kali sehari menunjukkan inhibisi agregasi platelet yang lebih baik dibandingkan penggunaan clopidogrel *loading dose* dan *maintenance dose* pada 652 penderita yang akan dilakukan PCI pada pengamatan 120 hari. Namun studi ini masih belum final dan sedang diteliti lebih lanjut.⁴

ATP ANALOGUE

CANGRELOR

Merupakan *non thienopyridine adenosine triphosphat analogue*. Cangrelor merupakan *adenosine diphosphat receptor P2Y12 blocker* yang bersifat reversibel yang dapat diberikan secara intravena.²⁴

CHAMPION TRIAL pada penderita *stable angina, unstable angina* dan *non-ST elevation myocardial infarction* yang akan menjalani PCI. Studi ini membandingkan cangrelor dengan dosis 30 mcg/kg bolus dan 4 mcg/kgbb infusion yang diberikan 30 menit sebelum PCI dan diteruskan setelah 2 jam setelah PCI dibandingkan dengan 600 mg clopidogrel sebelum PCI. Hasilnya adalah cangrelor tidak superior dibandingkan clopidogrel jika dilihat dari penurunan angka kematian, infark miokard dan iskemia dalam 48 jam. Sebaliknya minor bleeding lebih sering terjadi pada cangrelor.²⁴

KESIMPULAN

Beberapa obat antiplatelet baru dengan onset kerja yang lebih cepat, inhibisi platelet yang lebih kuat dibandingkan clopidogrel telah digunakan pada penderita sindroma koroner akut, antara lain prasugrel dan ticaglerol. Prasugrel diberikan pada *moderate-high risk* penderita SKA, dikatakan lebih efektif dibandingkan clopidogrel, dengan onset lebih cepat, inhibisi platelet yang lebih baik, namun kejadian perdarahan pada penggunaan prasugrel lebih besar dibandingkan penggunaan clopidogrel. Ticaglerol merupakan antagonis reseptor P2Y₁₂ pertama yang ikatannya bersifat reversibel, tidak perlu aktivasi metabolik dan memiliki onset yang cepat. Namun pada penggunaan ticagrelor terjadi peningkatan perdarahan gastrointestinal dan intrakranial.

Clopidogrel masih digunakan secara luas karena efek antiagregasi platelet yang baik, mengurangi angka kematian, infark miokard dan stroke serta efek samping perdarahan yang lebih minimal.

Pertimbangan klinis perlu diperhatikan dalam memilih terapi antiplatelet dengan mempertimbangkan benefit dan efek samping perdarahan.

Perbandingan farmakodinamik dan farmakokinetik P2Y12 inhibitor

| | Ticlopidine | Clopidogrel | Prasugrel | Cangrelor | Ticagrelor | Elinogrel |
|----------------------------|--|----------------|--------------------|---------------|--------------------------------|---|
| Drug class | Thienopyridine | Thienopyridine | Thienopyridine | ATP analogue | Cyclopentyl triazolopyrimidine | Direct competitor of P2Y ₁₂ receptor |
| Chemical activity | Prodrug | Prodrug | Prodrug | Direct acting | Direct acting | Direct acting |
| Reversibility | Irreversible | Irreversible | Irreversible | Reversible | Reversible | Reversible |
| Route of administration | Oral | Oral | Oral | IV | Oral | Oral or IV |
| Time to peak effect | 500 mg 5 days | 300 mg 6 h | 1 h | Several min | 120–240 min | Immediately after IV use; 4 h after oral use |
| Drug elimination half-life | 24–36 h after a single dose and up to 96 h after 14 days of repeated doses | 7.2–7.6 h | 3.7 h _s | 5–9 min | 12 h | < h for IV use; 12 h for oral use |
| Duration of action | 5–10 days | 5–10 days | 5–10 days | 1 h | 24 h | 1–2 h for IV use; 24 h for oral use |

DAFTAR PUSTAKA

1. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Spencer B, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/ AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/ AHA/ SCAI Guidelines on Percutaneous coronary intervention (Updating the 2005 Guidelines and 2007 Focused Update). *Circulation* 2009; 120: 2271–2306.
2. Wright RS, Anderson JL, Adam CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM et al. ACC/ AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina/ non- ST elevation myocardial infarction (Updating the 2007 Guidelines). *Circulation* 2011; 123: 2022–2060.
3. 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 elevations of the european society of cardiology. *European Heart Journal* 2011; 02–46.
4. Lopes Renato D. Antiplatelet agents in cardiovascular disease. *Journal thromb thrombolysis* 2011; 31; 306–309.
5. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. *Am Heart J* 2011; 161: 450–61.
6. Raymond C, Menon V. Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease: A case-based approach. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 11; 76: 663–670.
7. Wang TY, Xiao L, Alexander KP, Rao SV, Kosiborod MN, Rumsfeld JS, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation* 2008; 118: 2139–2145.
8. Hall R, Mazer C. David. Antiplatelet Drugs: A review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011; 112: 292–318.
9. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood* 2007; 109 :2285-2292.
10. Faxon DP, Freedman JE. Facts and controversies of aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J* 2009; 157: 412–22.
11. Van de Werf F. New antithrombotic agents: are they needed and what can they offer to patients with a non-ST-elevation acute coronary syndrome? *European Heart Journal* 2009; 30: 1695–1702.
12. Burke MA, Lee R, Fintel DJ. Early clopidogrel use in non-ST elevation acute coronary syndrome and subsequent coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2011; 161: 832–41.
13. Alexopoulos D, Xanthopoulou J, Davlouros P, Plakomyti TE, Panagiotou A, Mavronasiou A, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in chronic coronary artery disease patients more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel. *Am Heart J* 2011; 162: 33–9.
14. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart* 7th edition 2009; 293–306.
15. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2010; 122: 2619–2633.
16. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *European Heart Journal* 2011; 32; 2922–2932.
17. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot BSG, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
18. Chin CT, Roe MT, Fox KA, Prabhakaran D, Marshall DA, Petitjean H, et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: The Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010; 160: 16–22.e1.
19. 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.
20. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, Jeong YH, Gesheff M, Wei C, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: Combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J* 2011; 162: 160–5.
21. James S, Kerblom AA, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Hugo, 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.
22. De Lemos JA, Brilakis EA. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *European Heart Journal* 2011; 32: 2919–2921.
23. Serebruany VL, Towson. Adenosine release: A potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATElet Inhibition and Clinical Outcomes trial? *Am Heart J* 2011; 161: 1–4.
24. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff M, Gibson M et al. Platelet Inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318–29.