

Investigação recente em antitrombóticos. Novidades para o tratamento dos doentes com síndromas coronárias agudas [52]

JOÃO MORAIS

Serviço de Cardiologia Hospital de Santo André, EPE Leiria, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 29 (05): 783-798

RESUMO

A terapêutica antitrombótica ocupa um lugar central no tratamento da doença coronária aguda. A sua importância foi reforçada com a generalização dos procedimentos de intervenção percutânea, em especial quando são implantados dispositivos intra-coronários. Neste domínio, o uso da dupla antiagregação plaquetar é obrigatório, combinando a clássica aspirina às tienopiridinas, em particular ao clopidogrel. Em paralelo, o uso de anticoagulantes é igualmente mandatório, particularmente nas primeiras horas, até à angioplastia e implantação de *stent*.

Depois de uma década dominada pelo clopidogrel e pela enoxaparina, assistimos, recentemente, à introdução de novos fármacos, em especial o fondaparinux e mais recentemente o prasugrel, ambos com as suas vantagens e desvantagens. O Congresso Europeu de Cardiologia 2009 foi particularmente rico nesta área, já que três importantes estudos viram os seus resultados apresentados, todos eles com relevantes implicações para a prática clínica.

O estudo PLATO introduzindo o ticagrelor, primeiro antiplaquetar actuando via receptor P2Y₁₂ com efeito reversível; o estudo CURRENT-OASIS 7 testando doses,

Recent research on antithrombotics. News on the treatment of patients with acute coronary syndromes

ABSTRACT

Antithrombotic therapy is the cornerstone of management of patients with acute coronary syndromes. Its role has become increasingly important with the widespread use of percutaneous revascularization, particularly after stent implantation. In this context, use of dual antiplatelet therapy is mandatory, combining aspirin with thienopyridines, mostly clopidogrel.

As well as antiplatelets, anticoagulants are also required in patients with acute myocardial infarction up to the time of percutaneous intervention and stent implantation. Following the tremendous success of clopidogrel and enoxaparin over the last decade, new antithrombotic agents have been introduced, of which fondaparinux and prasugrel are examples, with both advantages and disadvantages compared to older drugs. The last European Congress in Barcelona in 2009 was particularly rich in this area as the results of three major clinical trials were presented, all with significant implications for clinical practice: the PLATO study testing the first reversible antiplatelet drug acting via the P2Y₁₂ platelet receptor; the

acima do convencional, de clopidogrel e aspirina; o estudo SEPIA-ACS 1 TIMI 42 introduzindo o otamixaban, novo anticoagulante com efeito anti-Xa administrado por via intra-venosa; são, no presente trabalho, sumariamente apresentados e discutidos, procurando realçar alguns aspectos que poderão vir a introduzir alterações nas recomendações e consequentemente na prática do dia a dia.

Palavras-chave

Antagonistas ADP; Antiplaquetares; Antitrombóticos; Dopidogral; Enfarte miocárdio; Otamixaban; Síndrome coronária aguda; Ticagrelor

CURRENT-OASIS 7 study testing higher doses of aspirin and clopidogrel; and the SEPIA-ACS1 TIMI 42 trial launching the new parenteral anticoagulant otamixaban, a factor Xa inhibitor. These three trials are briefly reviewed in the current paper, highlighting the characteristics that may lead to new recommendations and the implications for daily clinical practice.

Key words

Acute coronary syndromes; Acute myocardial infarction; ADP antagonists; Antiplatelets; Antithrombotics; Dopidogral; Otamixaban; Ticagrelor

INTRODUÇÃO

A investigação na terapêutica antitrombótica tem-se revelado como um processo difícil, desesperadamente lento, tendo em conta a importância de que se reveste. Com um papel inquestionável em todos os domínios da doença vascular, revascularizada ou não e independentemente do território envolvido, a terapêutica antiplaquetar tem lugar obrigatório no armamentário terapêutico da grande parte dos doentes de foro cardiovascular. Com uma comprovada redução de risco de 25% na taxa de eventos principais⁽¹⁾ (morte vascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular não fatais) a aspirina foi durante décadas o único fármaco em utilização. A publicação do estudo CAPRIE, em 1996⁽²⁾ veio introduzir o clopidogrel na nossa prática diária, a que se viria juntar, mais tarde, o conceito de dupla anti-agregação plaquetar consignado nos estudos CURE⁽³⁾, CREDO⁽⁴⁾ e CLARITY⁽⁵⁾, os quais permitiram generalizar a combinação aspirina / clopidogrel em todos os doentes com síndromas coronárias agudas, com e sem elevação do segmento ST e em todos aqueles sujeitos à implantação de *stents*, mesmo que em doença coronária estável.

INTRODUCTION

Research on antithrombotic therapy has been a difficult process, and frustratingly slow given its importance in all areas of vascular disease, with or without revascularization and irrespective of the territory involved. Antiplatelet therapy is an essential part of therapeutic management in most cardiovascular patients. Aspirin had been shown to reduce risk by 25% in the major event rate⁽¹⁾ (vascular death, myocardial infarction [MI] and non-fatal stroke) and was the only drug used for decades. Publication of the CAPRIE trial in 1996⁽²⁾ introduced clopidogrel into everyday clinical practice, followed by the concept of dual antiplatelet therapy as demonstrated in the CURE⁽³⁾, CREDO⁽⁴⁾ and CLARITY⁽⁵⁾ studies, which led to the generalized use of a combination of aspirin and clopidogrel in all patients with acute coronary syndrome (ACS), with or without ST-segment elevation, and in all those undergoing stent implantation, even with stable coronary disease.

The subsequent introduction of drug-eluting stents once again highlighted the importance of dual antiplatelet therapy, given the

A introdução mais recente dos *stents* fármaco-revestidos, colocaram de novo e com grande ênfase, a dupla anti-agregação, tendo em conta o maior risco de trombose que estes dispositivos apresentam⁽⁶⁾.

Mais de dez anos se passaram até que uma nova droga visse a luz do dia, o prasugrel⁽⁷⁻⁹⁾, bem testado no contexto do doente com doença coronária aguda e submetido a intervenção coronária, num bem conduzido programa de investigação levado a cabo pelo prestigiado grupo TIMI, que viria a receber a designação TRITON, TIMI-38⁽¹⁰⁾.

Todo este longo processo sofreu ainda algumas desilusões, como foi o caso dos bloqueadores das glicoproteínas IIb/IIIa, quando administrados por via oral⁽¹¹⁾. Ao contrário dos seus progenitores administrados por via parenteral, tão usados no ambiente da cardiologia de intervenção^(12, 13), algumas moléculas viram os seus resultados totalmente comprometidos e os seus estudos interrompidos, devido a inaceitáveis taxas de complicações, nas quais se incluía um excesso de mortalidade⁽¹⁴⁾.

Apesar do papel que a dupla antiagregação em geral e o clopidogrel em especial têm desempenhado, os problemas que hoje se levantam são muitos, particularmente devido aos fenómenos de variabilidade e imprevisibilidade na resposta ao clopidogrel, por si só justificando a ansiedade por novas alternativas^(15, 16).

Representando um inequívoco avanço terapêutico sobre o clopidogrel, o prasugrel mostra-se com uma eficácia terapêutica mais previsível, com uma resposta terapêutica mais uniforme e desse modo resolvendo alguns problemas do clopidogrel. A superior eficácia ficou demonstrada em vários domínios, especialmente nos doentes com síndrome coronária aguda tratado os com intervenção coronária. Uma superior eficácia nos doentes com enfarte com supradesnívelamento de ST (EAMsupraST)⁽¹⁷⁾; uma clara superioridade na prevenção da trombose de *stents*⁽¹⁰⁾; uma grande vantagem sobre o clopidogrel em doentes diabéticos⁽¹⁸⁾; são razões suficientes para que este fármaco tenha já um lugar assegurado.

Apesar de todas estas vantagens no domí-

greater thrombotic risk associated with these devices⁽⁶⁾.

Over ten years passed before a new drug was developed, prasugrel⁽⁷⁻⁹⁾, which was thoroughly tested in patients with acute coronary disease undergoing coronary intervention in a well-conducted research program conducted by the prestigious Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) group called TRITON-TIMI 38⁽¹⁰⁾.

There were some disappointments along the way, such as oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitors⁽¹¹⁾. Unlike their parenterally administered predecessors, widely used in interventional cardiology^(12, 13), some of these substances produced such unfavorable results that the studies were suspended due to unacceptable rates of complications, including increased mortality⁽¹⁴⁾.

Despite the importance of dual antiplatelet therapy in general and clopidogrel in particular, there are still many problems, mainly due to variability and unpredictability in the response to clopidogrel, which alone explains the eagerness for new alternatives^(15, 16).

Prasugrel is undoubtedly an improvement, showing more predictable therapeutic efficacy and a more uniform response, thus solving some of the problems observed with clopidogrel. Its superior efficacy has been demonstrated in various areas, particularly in patients undergoing coronary intervention for ST-elevation MI⁽¹⁷⁾; it is considerably better at preventing stent thrombosis⁽¹⁰⁾ and has clear benefits over clopidogrel in diabetic patients⁽¹⁸⁾, all reasons enough for this drug to have secured its place in the therapeutic arsenal.

Despite its advantages in terms of efficacy, prasugrel has not solved the problem of the bleeding risk inherent to antithrombotic therapy and a matter of great concern given the adverse impact of bleeding on prognosis in patients with ACS⁽¹⁹⁾. Those at increased risk of bleeding with prasugrel include older patients, those with a history of cerebrovascular disease and individuals with low body surface area. These patient subgroups represent a significant proportion of the population treated, and better solutions are needed.

nio da eficácia, o prasugrel não conseguiu resolver o problema do risco hemorrágico, inerente à terapêutica antitrombótica e fonte de grande preocupação nos dias de hoje tendo em conta o impacto negativo que a hemorragia representa no prognóstico dos doentes⁽¹⁹⁾. Com um risco hemorrágico mais elevado quando da utilização de prasugrel estão os doentes mais idosos, os doentes com passado de doença cerebrovascular e os doentes de baixa superfície corporal. São segmentos significativos entre as populações que temos de tratar e para as quais se esperam melhores soluções.

O conceito tão atractivo da terapêutica de “largo espectro” possível com o clopidogrel, fica de algum modo limitado com esta nova droga. Apesar de tudo e das limitações referidas, é indiscutível que estamos perante uma melhoria na eficácia da terapêutica antitrombótica

Ticagrelor, a abertura de uma nova classe terapêutica

Habitualmente designados por tienopiridinas, a ticlopidina, o clopidogrel e o prasugrel actuam por inibição da activação plaquetar através da via da adenosinadifosfato (ADP), tendo em comum o facto de serem drogas com efeito irreversível, actuando sobre os receptores P2Y12. Têm ainda como principal limitação o facto de actuarem como pró-drogas, requerendo metabolização hepática e provavelmente por este motivo a sua eficácia não é uniforme sendo, por vezes, imprevisível.

Em Barcelona surgiu à luz do dia o mega projecto PLATO^(20, 21), apresentado e publicado no *The New England Journal of Medicine* e no qual uma nova droga foi estudada. Inicialmente com a designação genérica de AZD6140, foi-lhe recentemente atribuído o nome genérico, ticagrelor. Pertencendo à classe dos antagonistas do ADP, actuando através do receptor P2Y12, o ticagrelor não é uma tienopiridina, definindo-se, do ponto de vista farmacológico como uma cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidina. Trata-se de um fármaco administrado por via oral, com alta afinidade para o receptor P2Y12, sobre o qual actual de forma directa e ao contrário das tienopiridinas, sem inter-

The appealing idea of “broad spectrum” therapy, which is possible with clopidogrel, is less applicable to this new drug. However, notwithstanding these limitations, it undeniably represents an improvement in the efficacy of antithrombotic therapy.

Ticagrelor, a new class of drug

Ticlopidine, clopidogrel and prasugrel, the thienopyridines, act by inhibiting platelet activation through the adenosine diphosphate (ADP) pathway, acting on P2Y12 receptors, and have in common the fact that their effect is irreversible. Their major limitation is that they act as pro-drugs, requiring metabolization by the liver, which probably explains their non-uniform and at times unpredictable efficacy.

The results of the large-scale PLATO trial of a new drug were presented in Barcelona^(20, 21) and published in *The New England Journal of Medicine*. Initially known as AZD6140, it was recently given the generic name ticagrelor; it also belongs to the class of ADP antagonists, acting via the P2Y12 receptor, but is a non-thienopyridine, being defined pharmacologically as a cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidine. It is designed for oral administration, and has strong affinity for the P2Y12 receptor, on which it acts directly and, unlike thienopyridines, without intermediary metabolites. Its main advantage from a clinical standpoint is that its effect is reversible^(19, 22-24). This in itself is reason to hope that this molecule will be safer in terms of bleeding complications (*Figure 1*).

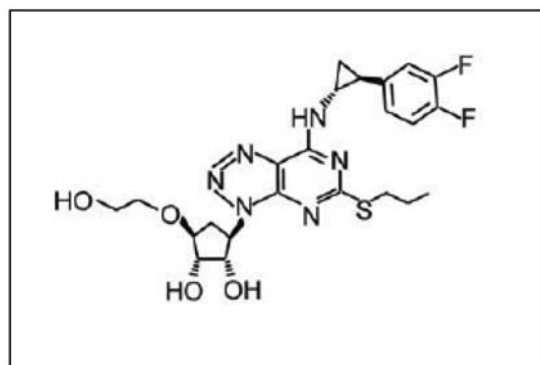


Figura 1. Estrutura química de ticagrelor
Figure 1. Chemical structure of ticagrelor

ferência de metabolitos. Do ponto de vista clínico apresenta como vantagem principal, o facto de ter um efeito reversível^(19, 22-24). Por si só esta característica é motivo para se esperar desta molécula uma maior segurança em termos de complicações hemorrágicas. (*Figura 1*).

O ticagrelor foi inicialmente estudado em fase II no estudo DISPERSE-2^(19, 25) no qual se identificou o regime terapêutico mais adequado, bem como os níveis de risco e segurança, necessários à planificação de um estudo de fase III. Comparado com o clopidogrel, em 990 doentes admitidos com síndrome coronária aguda, sem supradesnivelamento do segmento ST (SCAsem supraST), neste estudo foi possível demonstrar taxas de hemorragia, maior e menor, inferiores ao clopidogrel, com uma tendência para uma eficácia eventualmente superior, mas impossível de confirmar numa amostra com tão reduzidas dimensões.

Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)

Neste estudo, 18624 doentes admitidos por síndrome coronária aguda, com e sem elevação de ST (se elegíveis para reperfusão imediata através de procedimentos de intervenção coronária), foram aleatorizados para tratamento, em dupla ocultação, com clopidogrel, nas doses habituais (300 mg ou 600 mg em dose de carga, seguida de 75 mg por dia em manutenção), ou ticagrelor, na dose de carga de 180 mg e manutenção de 90 mg duas vezes ao dia. O objectivo primário do estudo visou a redução de um composto eventos de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte de causa vascular, o qual esteve presente em 9.8% dos doentes sob ticagrelor e 11.7% sob clopidogrel, significando assim uma redução de 16% a 12 meses (HR 0.84; $p < 0.001$) (*Figura 2*). A análise dos diferentes componentes daquele objectivo primário mostrou uma surpreendente redução de 22% da mortalidade de causa vascular (4.0% versus 5.1%; $p = 0.001$) e de enfarte do miocárdio (5.8% versus 6.9%; $p = 0.005$), sem diferenças na taxa de acidente vascular cerebral. Apesar de se tratar de um fármaco com propriedades

Ticagrelor was first studied in the phase II study DISPERSE-2^(19, 25), which determined the most appropriate therapeutic regimen, as well as its risk level and safety profile, in order to plan a phase III study. This study, in 990 patients admitted for non-ST elevation acute coronary syndrome (non-STE ACS), showed lower rates of major and minor bleeding than clopidogrel, with a tendency for greater efficacy which was impossible to confirm in such a small sample.

Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial

In this study, 18,624 patients admitted for ACS, with and without ST-segment elevation and if eligible for immediate reperfusion through coronary intervention, were randomized to double-blind treatment with clopidogrel at normal doses (300 mg or 600 mg loading dose, followed by 75 mg/day maintenance therapy) or ticagrelor (180 mg loading dose and 90 mg twice a day maintenance therapy). The study's combined primary endpoint was MI, stroke and death from vascular cause, which occurred in 9.8% of patients under ticagrelor and 11.7% of those under clopidogrel, a 16% reduction at 12 months (HR 0.84; $p < 0.001$) (*Figure 2*). Analysis of the different components of the primary endpoint revealed a surprising reduction of 22% in vascular mortality (4.0% vs. 5.1%; $p = 0.001$) and in MI (5.8% vs. 6.9%; $p = 0.005$), with no difference in rate of stroke. Despite its antithrombotic properties, the risk for major bleeding was no different from that of clopidogrel (*Figure 3*). All the results were conclusive and consistent, and show that this represents a significant advance in antithrombotic therapy for ACS (*Table 1*).

As was found in the CURE trial of clopidogrel^(26, 27), ticagrelor was shown to have a positive effect in the first 30 days, but this was maintained, with no lessening of effect, until the end of the trial.

As was also seen with clopidogrel following publication of the CURE study results⁽³⁾ and with fondaparinux after the OASIS 5 and 6 trials⁽²⁸⁾, it is expected that, following official

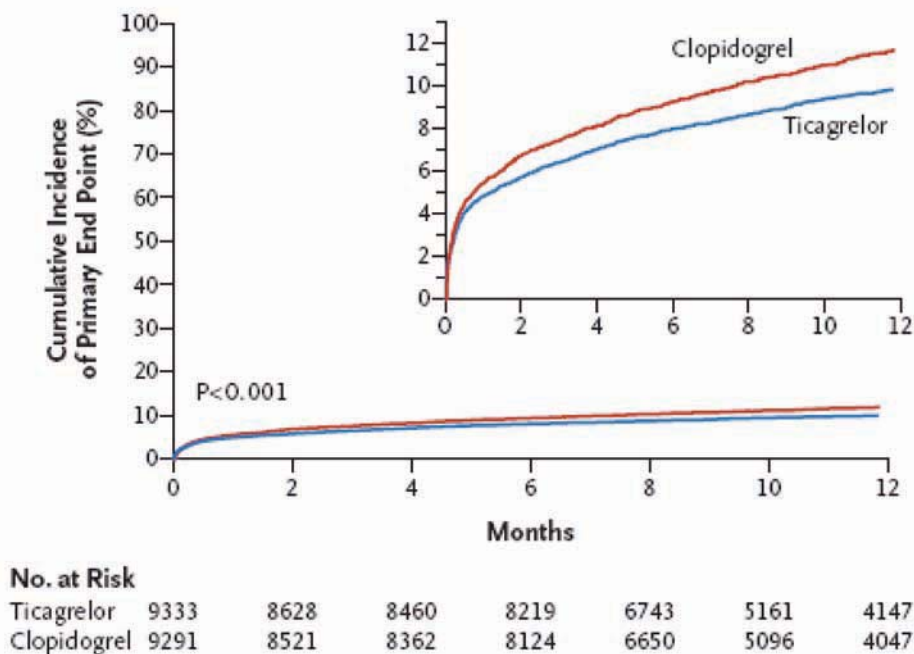


Figura 2. Estudo Plato: Curvas de Kaplan-Meier para a ocorrência do *endpoint* primário (morte de causa vascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral). Adaptado da ref⁽²¹⁾

Figure 2. PLATO: Kaplan-Meier curves of occurrence of primary endpoint (death from vascular cause, myocardial infarction and stroke). Adapted from⁽²¹⁾.

antitrombóticas o risco de hemorragia major não foi diferente relativamente ao clopidogrel (Figura 2). Todos os resultados são concludentes e consistentes, mostrando que estamos perante um notável avanço na terapêutica antitrombótica das síndromas coronárias agudas (*Quadro I*).

À semelhança do que se verificou no CURE com clopidogrel^(26, 27) também com ticagrelor se confirmou o efeito positivo nos primeiros 30 dias, mas que se mantém, sem atenuação, entre este período e o final do estudo

À semelhança do que aconteceu com clopidogrel após publicação dos resultados do CURE⁽³⁾ e com fondaparinux após OASIS-5 e OASIS-6⁽²⁸⁾, é de esperar que, após aprovação pelas autoridades, as recomendações internacionais venham a ser alteradas, introduzindo o ticagrelor e este novo conceito terapêutico, no tratamento das síndromas coronárias agudas.

A introdução de um fármaco antiplaquetar que, por si só, promove uma redução de

approval, international guidelines will be modified to include ticagrelor as a new treatment for ACS.

The introduction of an antiplatelet agent that reduces mortality in patients with MI is exciting news, despite the caution needed in interpreting this result. The trial was not designed with sufficient statistical power to test the drug's effect on mortality, and thus the result may be purely due to chance. Nevertheless, the reduction in ischemic events, particularly MI and stent thrombosis, together with the positive effect on bleeding risk, make it likely that the reduced mortality was indeed an effect of the drug.

Despite a small increase in bleeding unrelated to surgery, the clear reduction in bleeding associated with coronary surgery highlights the importance of the reversibility of the drug's effects. Unlike clopidogrel and the more recent prasugrel, both with irreversible effects, ticagrelor may solve the problem of

Quadro I - Estudo PLATO: Complicações hemorrágicas - Adaptado da ref.^a 21

Endpoint n/n total (%)	Ticagrelor	Clopidogrel	HR para ticagrelor (IC 95%)	Valor de p
Hemorragia major (critérios PLATO)	961/9235 (11.6)	929/9186 (11.2)	1.04 (0.95–1.13)	0.43
Hemorragia major (critérios TIMI)	657/9235 (7.9)	638/9186 (7.7)	1.03 (0.93–1.15)	0.57
Hemorragia requerendo transusão	818/9235 (8.9)	809/9186 (8.9)	1.00 (0.91–1.11)	0.96
Hemorragia fatal ou em risco de vida	491/9235 (5.8)	480/9186 (5.8)	1.03 (0.90–1.16)	0.70
Hemorragia fatal não intracraniana	9/9235 (0.1)	21/9186 (0.3)		0.03
Hemorragia intracraniana	26/9235 (0.3)	14/9186 (0.2)	1.87 (0.98–3.58)	0.06
Hemorragia intracraniana fatal				

Table I. PLATO: Bleeding complications. Adapted from⁽²¹⁾

Endpoint n/n total (%)	Ticagrelor	Clopidogrel	HR para ticagrelor (IC 95%)	p
Major bleeding (PLATO criteria)	961/9235 (11.6)	929/9186 (11.2)	1.04 (0.95–1.13)	0.43
Major bleeding (TIMI criteria)	657/9235 (7.9)	638/9186 (7.7)	1.03 (0.93–1.15)	0.57
Bleeding requiring transfusion	818/9235 (8.9)	809/9186 (8.9)	1.00 (0.91–1.11)	0.96
Fatal or life- threatening bleeding	491/9235 (5.8)	480/9186 (5.8)	1.03 (0.90–1.16)	0.70
Fatal non-intracranial bleeding	9/9235 (0.1)	21/9186 (0.3)		0.03
Intracranial bleeding	26/9235 (0.3)	14/9186 (0.2)	1.87 (0.98–3.58)	0.06
Fatal intracranial bleeding				

mortalidade em doentes com enfarte do miocárdio é uma novidade que se acolhe com entusiasmo, apesar da prudência com que devemos olhar para este resultado. Não tendo o estudo sido desenhado com poder estatístico para testar o efeito sobre a mortalidade, este resultado pode ter sido encontrado por uma simples felicidade do acaso. Contudo, a redução de eventos isquémicos, em especial de enfarte do miocárdio e trombose de *stents*, associados a um efeito positivo sobre a hemorragia, tornam plausível admitir que a redução da mortalidade não seja apenas obra do acaso, mas sim um verdadeiro efeito do fármaco.

bleeding risk in surgical patients. Certain practices will no longer be required, particularly that recommended by some authors of only administering clopidogrel in the hemodynamic laboratory once the patient's anatomy is known and the possibility of urgent surgery excluded. This is an important point since delaying administration of the second means losing part of its benefit, as shown in the CURE trial, in which there was a reduction in ischemic events two hours after administration of clopidogrel. In the protocol of the PLATO trial, clopidogrel was discontinued five days before surgery, while ticagrelor was suspended only 24-72 hours in advance.

Apesar de um pequeno aumento de hemorragia não relacionada com a cirurgia, a clara redução da hemorragia relacionada com a cirurgia coronária atesta bem a importância de um fármaco com efeito reversível. Ao contrário do que acontece com clopidogrel e com o mais recente prasugrel, ambos fármacos de efeito irreversível, o problema do risco de hemorragia em doentes para cirurgia pode estar resolvido. Algumas práticas deixam de fazer sentido, em especial a ideia que alguns defendem de só administrar clopidogrel na sala de hemodinâmica, depois de conhecida a anatomia e excluída a possibilidade de o doente ser referenciado para a sala de operações com carácter de urgência. Este aspecto é importante na medida em que atrasar a administração do segundo antiplaquetar significa perder parte do benefício, como bem se mostra no estudo CURE, no qual duas horas após a administração do clopidogrel já há redução de eventos isquémicos. De acordo com as próprias recomendações do protocolo do PLATO, o doente para cirurgia deveria interromper clopidogrel cinco dias antes, enquanto que ticagrelor era interrompido apenas com uma antecedência entre 24 e 72 horas.

A relação entre hemorragia e cirurgia é um aspecto crítico para estes doentes. Sabemos o risco e o que fazer para o tornar quando o doente está sob tratamento com clopidogrel⁽²⁹⁾, mas o mesmo não se pode dizer em relação ao prasugrel, já que a informação é omissa a este respeito. Um aspecto complementar também importante é percebermos se o risco de hemorragia é constante ao longo do tempo ou se o mesmo é diferente consoante o momento após início da terapêutica. Com o prasugrel é evidente um acréscimo do risco hemorrágico para além dos 30 dias, sem diferenças quando comparado com placebo nos primeiros 30 dias da terapêutica⁽¹⁰⁾.

A novidade com ticagrelor reside no aparecimento de novos efeitos secundários, não conhecidos com as moléculas anteriores, designadamente a dispneia, a bradicardia ou o aumento dos níveis plasmáticos de ácido úrico. Apesar de pouco relevantes no estudo PLATO, o impacto que estes efeitos podem vir

The relationship between bleeding risk and surgery in ACS patients is critical. The risk and how to reduce it in those under clopidogrel therapy are known⁽²⁹⁾, but this is not the case with prasugrel, as there is no information on this point. Another important question is whether the bleeding risk is constant or changes depending on the time elapsed since initiation of therapy. It has been clearly demonstrated that prasugrel increases bleeding risk after 30 days, with no difference compared to placebo in the first 30 days of therapy⁽¹⁰⁾.

A new point regarding ticagrelor is the appearance of side effects not seen with previous molecules, namely dyspnea, bradycardia and increased serum uric acid levels. While of little relevance in the PLATO trial, their impact in everyday clinical practice remains to be determined.

Otamixaban and the SEPIA-ACS 1 TIMI 42 trial

Inhibition of thrombin production and/or activity remains indispensable in acute coronary disease in which thrombosis plays a crucial role, and so antithrombotic agents have always played an important part in the treatment of ACS. Unfractionated and low molecular weight heparin, fondaparinux and bivalirudin are the most commonly used drugs, each of which has its place in accordance with the guidelines⁽³⁰⁾. All have advantages and disadvantages and are far from meeting all the needs in this area, and so any new alternatives would be welcome.

Otamixaban is a novel selective factor Xa inhibitor, administered intravenously, with a half-life of only 30 minutes and no significant renal excretion, suitable for use in acute settings. Initially tested in non-urgent percutaneous coronary intervention (SEPIA-PCI)⁽³¹⁾, this agent showed promise in terms of both efficacy and safety, and moved on to a phase II trial in acute coronary syndromes, SEPIA-ACS1 TIMI 42, presented at the European Society of Cardiology Congress and published in *The Lancet*⁽³²⁾.

In a population of 3241 patients with non-

a ter na clínica do dia a dia está ainda por esclarecer.

OTAMIXABAN e programa SEPIA-ACS ACSI - TIMI 42

A inibição da geração e ou actividade da trombina mantém-se como uma estratégia incontornável nos quadros de doença coronária aguda nos quais a trombose desempenha papel crucial. Por este motivo os agentes anti-trombóticos mantêm-se com um lugar bem firme no tratamento das síndromas coronárias agudas. Heparina não fraccionada, heparinas de baixo peso molecular, fondaparinux e bivalirudina, são os fármacos habitualmente usados, cada um com o seu lugar, de acordo com a recomendações⁽³⁰⁾. Todos com vantagens e desvantagens, estão longe de cobrir todas as necessidades neste domínio, pelo que novas opções poderão ser bem recebidas.

O otamixaban é um novo agente com acção selectiva anti-Xa, administrado por via intravenosa, com uma semi-vida de apenas 30 minutos, sem excreção renal significativa, adequado para uma utilização em agudo. Inicialmente testado no domínio da intervenção coronária não urgente (SEPIA-PCI)⁽³¹⁾ este fármaco mostrou-se promissor, quer do ponto de vista de eficácia quer de segurança, pelo que criou o espaço para um estudo de fase II no domínio das síndromas coronárias agudas, o estudo SEPIA, ACS1-TIMI 42, apresentado no Congresso Europeu de Cardiologia e publicado na revista Lancet⁽³²⁾

Numa população de 3241 doentes com SCAs em SUPRA de ST, cinco doses de otamixaban foram testadas (injecção intra-venosa seguida de perfusão), tendo como controle um grupo de doentes tratados com heparina não fraccionada em associação ao eptifibatide, de acordo com as recomendações para doentes de alto risco. O estudo visava, no essencial, encontrar as doses que proporcionassem um melhor balanço de eficácia e segurança, tendo como *endpoint* primário de segurança a taxa de hemorragias major e minor de acordo com os critérios TIMI. Um *endpoint* de eficácia foi igualmente testado, composto pelo conjunto de eventos até aos sete dias: morte de qual-

STE ACS, five different doses of otamixaban were tested (intravenous injection followed by perfusion), with a control group treated with unfractionated heparin in association with eptifibatide, in accordance with the guidelines for high-risk patients. The principal aim of the study was to determine the dose that provided the best balance between efficacy and safety. The primary safety endpoint was major and minor bleeding rates according to the TIMI criteria, with a combined efficacy endpoint of events in the first seven days: all-cause death, MI, severe recurrent ischemia requiring revascularization, and bailout glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use.

An important finding was a clear dose-effect relationship with bleeding risk, leading to the conclusion that intermediate doses would be the most appropriate to be tested in a large efficacy study. Lower doses were shown to be ineffective, while higher ones were shown to be unsafe.

According to the trial's conclusions, otamixaban, at a dose of 0.100 mg/kg/h, reduces ischemic events and is safer than the conventional regimen of unfractionated heparin and eptifibatide in high-risk patients with non-STE ACS. The authors also presented the results of the primary endpoint up to 180 days, which lends weight to their conclusions (*Figure 4*). It is hoped that a phase III trial will result.

CURRENT-OASIS 7, a second wind for clopidogrel or the end of a success story?

The McMaster University and Hamilton Health Sciences group presented an interesting trial (CURRENT-OASIS 7) assessing the efficacy of higher doses of traditional antiplatelet therapies aimed at overcoming the problems of lack of response and resistance.

Although the study is as yet unpublished, its design has been published⁽³³⁾ and its results are available on the internet⁽³⁴⁾. It compares two doses of clopidogrel (300 mg/75 mg versus 600 mg/150 mg, for seven days) and two doses of aspirin (300-325 mg versus 75-100 mg) in

quer causa, enfarte do miocárdio, isquemia recorrente grave requerendo revascularização, uso de bloqueadores da GP IIb/IIIa em recurso.

Entre os resultados destaca-se uma relação dose-efeito para as hemorragias bem evidente, permitindo concluir que as doses intermédias serão as mais adequadas para serem testadas num grande estudo de eficácia. As doses mais baixas evidenciaram-se pouco eficazes, enquanto as mais altas se verificaram como sendo pouco seguras.

De acordo com as conclusões do estudo, o otamixaban, na dose de 0.100 mg/Kg/h pode reduzir os eventos isquémicos e ter uma segurança superior, quando comparado com um regime clássico de heparina não fraccionada e eptifibatideo em doentes de alto risco com SCAs em SUPRA de ST. Os autores apresentaram ainda o cúmulo do *endpoint* primário até aos 180 dias, o que dá consistência aos resultados (*Figura 3*) Espera-se que na sequência destes resultados um estudo de fase III se possa vir a desenvolver.

patients with ACS managed with an early invasive strategy. Although the rationale behind high dose aspirin is unclear, its use in such influential countries as the US justifies this attempt to clarify once and for all whether there is a place for such high doses.

As far as clopidogrel is concerned, the rationale is clearer, since a loading dose of 600 mg has been tested and used in the context of coronary intervention, but not in a large-scale study of acute coronary disease, independently of intervention^(27, 35).

The trial randomized 25,087 patients with acute coronary syndrome, 70% without and 30% with ST-segment elevation, virtually all of whom underwent coronary angiography and around 70% percutaneous intervention.

The study considered two efficacy endpoints:

- Combined 30-day cardiovascular death, MI and stroke, together with a subgroup analysis of those with coronary intervention and those without;
- 30-day stent thrombosis.

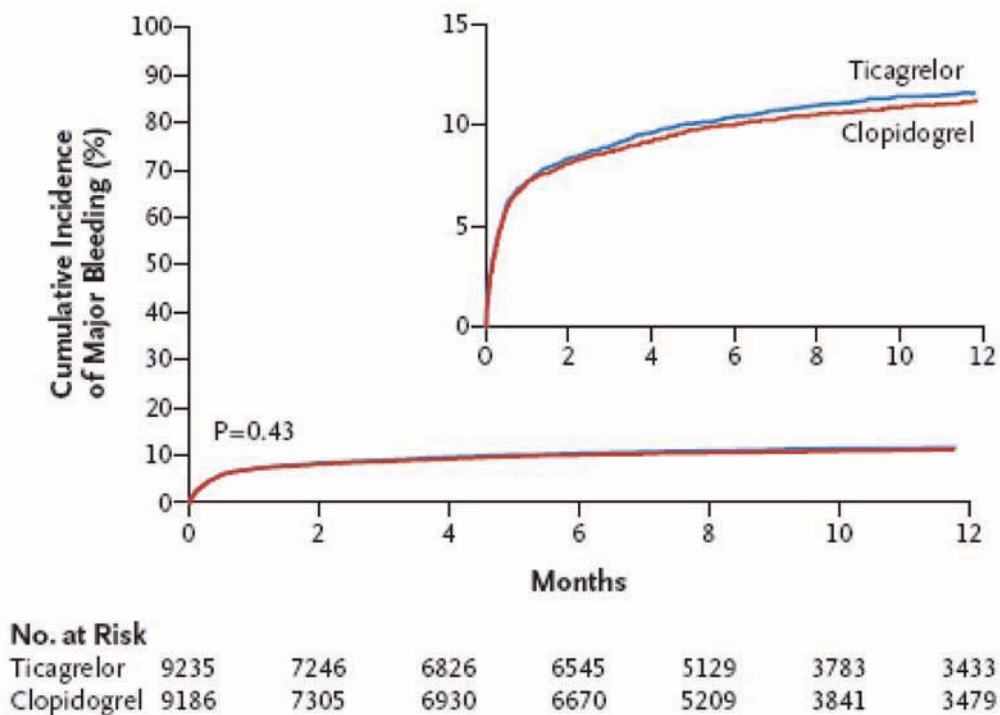


Figura 3. Estudo Plato: Curvas de Kaplan-Maier para a ocorrência de hemorragia *major*. Adaptado da ref⁽²¹⁾

Figure 3. PLATO: Kaplan-Meier curves of occurrence of major bleeding. Adapted for ref.⁽²¹⁾

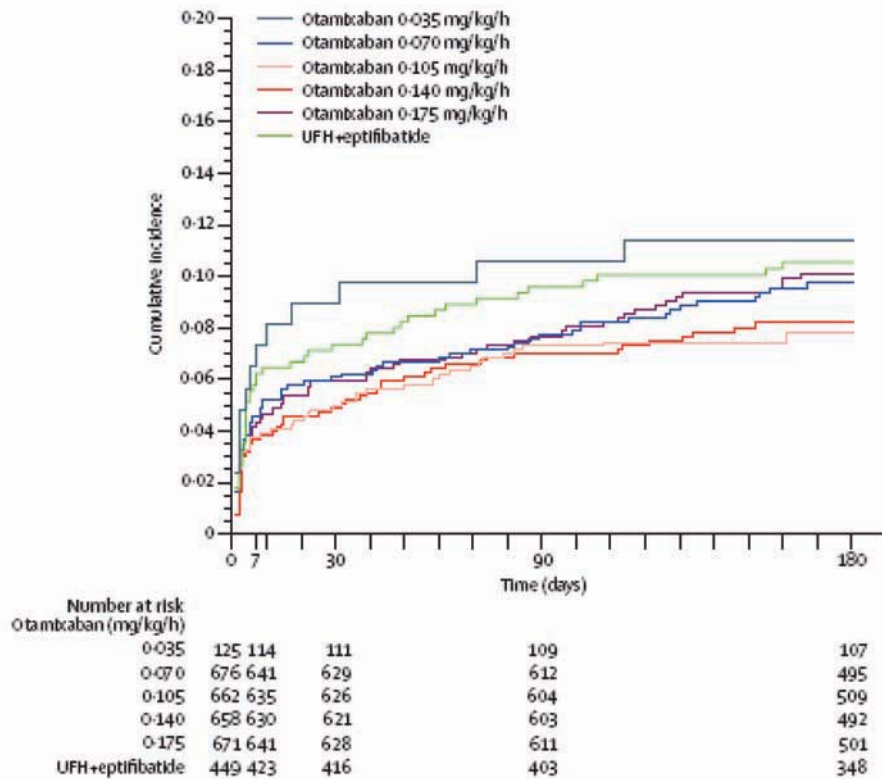


Figura 4. Estudo SEPIA-ACS1 TIMI 42: Curvas de Kaplan-Maier para a ocorrência de hemorragia *major*. Adaptado da ref.⁽²¹⁾

Figure 4. SEPIA-ACS1 TIMI 42: Kaplan-Meier curves of occurrence of primary efficacy endpoint for the five doses of otamixaban tested. Adapted for ref.⁽²¹⁾

CURRENT-OASIS 7, um novo fôlego para o clopidogrel, ou o final de uma história feliz?

Ainda não publicado, o grupo de Hamilton, MacMaster, apresentou um interessante estudo para avaliar a eficácia das doses mais altas dos antiplaquetares clássicos, tentando, desse modo, ultrapassar os problemas de não-resposta ou de resistência.

Apesar de não estar publicado o seu desenho foi publicado previamente⁽³³⁾ e os seus resultados são conhecidos via Web⁽³⁴⁾.

Com a designação de CURRENT OASIS 7: *A 2X2 Factorial Randomized Trial of Optimal Clopidogrel and Aspirin Dosing in Patients with ACS Undergoing an Early Invasive Strategy with Intent For PCI*, este estudo procurou comparar, numa análise 2X2, duas doses de clopidogrel (300mg/75 mg *versus*

The main conclusions as communicated by the lead investigator Shamir Mehta at the European Congress are as follows:

- There was no difference in efficacy or safety between the two aspirin doses, thus laying this question to rest;
- Doubling the clopidogrel dose, both loading and maintenance, for seven days reduced angiographic stent thrombosis by around 42% (HR 0.58; 95% CI 0.42-0.79; p=0.001);
- In patients undergoing coronary intervention (70% of the study population), doubling the clopidogrel dose reduced the primary endpoint by 15% (HR 0.85; 95% CI 0.74-0.79; p=0.036).

From the clinical standpoint, this trial validates the use of a 600 mg loading dose of

600mg/150 mg – durante 7 dias) e duas doses de aspirina (300-325 mg versus 75-100 mg). Apesar do racional para o uso de doses altas de aspirina não ser claro, a sua utilização em países com a expressão dos Estados Unidos da América, justificaram esta abordagem e deste modo tentar, de forma definitiva, esclarecer se ainda há, ou não, espaço para estas doses de aspirina.

Quanto ao clopidogrel o racional é mais claro já que a dose de carga de 600 mg tem sido testada e usada no contexto da intervenção coronária, mas nunca num estudo de grandes dimensões, no contexto da doença coronária aguda, independentemente da intervenção^(27, 35).

Aleatorizados 25087 doentes com síndrome coronária aguda, 70% dos quais sem supradesnivelamento de ST e 30% com supradesnivelamento de ST, praticamente todos eles sujeitos a angiografia coronária, tendo cerca de 70% sido sujeitos a procedimentos de intervenção percutânea.

Nos objectivos do estudo foram considerados dois objectivos de eficácia:

- Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral aos 30 dias; analisado ainda por subgrupo, sujeitos e não sujeitos a intervenção coronária.
- Trombose de *stent* igualmente aos 30 dias.

Não estando publicados os resultados e tendo por base a informação comunicada durante a conferência europeia, as conclusões principais, citando Shamir Mehta, são as seguintes:

- Não há qualquer diferença na eficácia e segurança nas duas doses de aspirina, encerrando em definitivo esta questão.
- A duplicação da dose do clopidogrel, quer na carga, quer na manutenção durante sete dias, reduziu a trombose de *stent*, angiograficamente demonstrada, em cerca de 42% (HR 0,58; 95% IC 0.42-0.79; p=0.001).
- Nos doentes sujeitos a intervenção e que

clopidogrel, followed by 150 mg for seven days and then the standard 75 mg, in patients admitted for ACS, with angiography and percutaneous intervention scheduled within 24 hours of admission.

While it does not constitute anything new, this trial validates the increasingly common practice of administering 600 mg clopidogrel to patients undergoing interventional procedures, and thus goes further than the CURE study.

Implications for clinical practice

The practical implications of clinical research results must be comprehensively analyzed, comparing strategies with a view to determining the one that best serves the individual patient depending on the context and the resources available.

While it is true that following the CURE study treatment protocols for acute coronary disease became much simpler, with aspirin and clopidogrel being administered as soon as the diagnosis was suspected, the next stage only being decided after stratification of individual risk, it is equally true that a new era is now beginning.

Clopidogrel, prasugrel and ticagrelor are three options that may each have a place in treatment, although ticagrelor appears to be set to dominate this therapeutic area in the future due to its excellent safety profile and efficacy.

As already stated, we are at the dawn of an era in which new drugs are becoming available that are more efficacious, but unfortunately not always safer.

After several years of success, enoxaparin has seen its dominant position weakened by the appearance of new anticoagulants, including selective factor Xa inhibitors. Following the success of fondaparinux, the importance of which has been recognized by its inclusion in European guidelines as a class I recommendation, new drugs are the subject of intense research. The development of agents such as apixaban, rivaroxaban and edoxaban, all administered orally, and otamixaban for intravenous administration, means that there may also be good news for

no estudo representaram cerca de 70% de toda a população, a duplicação da dose de clopidogrel reduziu o *endpoint* primário em 15% (HR 0.85; 95% IC 0.74-0.79; p=0.036)

Do ponto de vista prático este estudo valida a utilização de uma dose de carga de clopidogrel de 600 mg seguida de 150 mg durante sete dias e posteriormente a dose convencional de 75 mg, em doentes admitidos por síndrome coronária aguda, com angiografia e intervenção percutânea planeadas para as 24 horas a seguir à admissão.

Sem constituir novidade este estudo valida uma prática cada vez mais comum de administração de 600 mg de clopidogrel aos doentes tratados com procedimentos de interven-

anticoagulant therapy in ACS in the short or medium term.

A reduction in new ischemic events has been achieved with three new options for antiplatelet therapy: double-dose clopidogrel, prasugrel and ticagrelor, which have been shown in trials to be more effective compared to conventional treatment, and represent considerable progress towards solving one of the main limitations of such therapy. Acute stent thrombosis, while infrequent, usually results in serious clinical settings, and thus preventing or reducing its incidence is currently one of the most pressing challenges.

While all three options should be considered, with a possible place for each, the advantages and disadvantages should be carefully weighed (*Table II*).

Quadro II. Vantagens e desvantagens dos antiplaquetares com efeito sobre os receptores P2Y₁₂

	Vantagens	Desvantagens
Clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> • Mais de dez anos de utilização • Protocolo de administração simples • Aplicável em todas as formas de SCA, cardiologia de intervenção percutânea e <i>stents</i> • Múltiplos estudos clínicos validando a sua utilização 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito antiplaquetar irreversível • Resposta inadequada em muitos pacientes • Duração de efeito prolongado, mantido para além da suspensão • Risco hemorrágico elevado • Pró-droga
Prasugrel	<ul style="list-style-type: none"> • Eficácia superior ao clopidogrel • Grande eficácia na prevenção da trombose de <i>stents</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova droga ainda pouco utilizada fora do contexto dos ensaios clínicos • Efeito antiplaquetar irreversível • Não resolve o problema da hemorragia presente com todos os antiplaquetares • Não permite uma utilização alargada tendo em conta o risco hemorrágico elevado em algumas populações • Desconhecida a segurança com trombolíticos • Pró-droga
Ticagrelor	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito antiplaquetar reversível • Eficácia superior ao clopidogrel • Grande eficácia na prevenção da trombose de <i>stents</i> • Não é uma pró-droga • Resposta terapêutica mais uniforme e previsível • Primeiro antiplaquetar que reduz a mortalidade em doentes com SCA • Estudado numa larga população abrangendo vários contextos clínicos • Menor taxa de complicações hemorrágicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Nova droga, sem experiência do contexto dos ensaios clínicos • Efeitos secundários até agora não conhecidos com os agentes antiplaquetares • Desconhecida a segurança com trombolíticos

Table II. Advantages and disadvantages of P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition

	Advantages	Disadvantages
Clopidogrel	In use for over ten years Simple administration protocol Applicable in all types of ACS, percutaneous interventional cardiology and stenting	Irreversible antiplatelet effect Poor response in many patients Long-lasting effect, maintained after suspension Pro-drug
Prasugrel	Superior efficacy to clopidogrel Highly effective at preventing stent thrombosis	New drug, as yet little used outside clinical trials Irreversible antiplatelet effect Does not solve problem of bleeding inherent to all antiplatelets Cannot be widely used given the high bleeding risk in some populations Safety unknown with thrombolytics Pro-drug
Ticagrelor	Reversible antiplatelet effect Superior efficacy to clopidogrel Highly effective at preventing stent thrombosis Not a pro-drug More uniform and predictable therapeutic response First antiplatelet to reduce mortality in ACS patients Tested in large populations in various clinical contexts Lower rate of bleeding complications	New drug, no experience outside clinical trials Side effects not seen before with antiplatelet agents Safety unknown with thrombolytics

ção, indo assim um pouco mais além do que se encontrou no estudo CURE.

Implicações para a prática clínica

As implicações práticas dos resultados da investigação clínica têm de ser analisadas de uma forma global, procurando comparar estratégias e tentando encontrar aquilo que melhor pode servir um determinado doente, em determinado contexto e com determinado tipo de recursos.

Se é verdade que após CURE os protocolos de tratamento da doença coronária aguda se tornaram muito simples, dominados pela administração de aspirina e clopidogrel desde a suspeita de diagnóstico e só diferenciados na fase seguinte depois de estratificar o risco individual, é igualmente verdade que uma nova era se está a iniciar.

Clopidogrel, prasugrel e ticagrelor são três opções terapêuticas que poderão ter espaços próprios, apesar de a opção ticagrelor parecer muito atractiva para num futuro poder domi-

nar esta área terapêutica graças a um elevado perfil de segurança aliado a uma extraordinária eficácia.

Como referido no início deste artigo estamos perante a abertura de uma nova era, na qual dispomos de fármacos mais eficazes, mas, infelizmente, nem sempre mais seguros.

Depois de vários anos de sucesso a enoxaparina vê o seu domínio comprometido com o aparecimento dos novos anticoagulantes, entre eles os agentes de acção específica anti-Xa. Após o sucesso do fondaparinux que viu a sua importância reconhecida ao ser colocado nas recomendações europeias em classe I, novos fármacos estão a ser intensamente investigados. Agentes como o apixaban, rivaroxaban e edoxaban, todos eles para utilização por via oral, ou o otamixaban para administração intra-venosa, permitem considerar que também a terapêutica anticoagulante nas síndromes coronárias agudas irá receber, a curto ou médio prazo, algumas novidades.

A redução do aparecimento de novos even-

tos isquémicos foi alcançada com as três novas opções no domínio dos antiplaquetares. Clopidogrel em dose dupla, prasugrel e ticagrelor, são três opções que na investigação se revelaram mais eficazes que o comparador clássico, com um notável contributo para resolver uma das principais limitações que hoje enfrentamos. A trombose aguda de stents, apesar de ser uma complicação pouco frequente, conduz a quadros clínicos habitualmente de grande gravidade, pelo que a sua resolução e prevenção é um dos desafios mais prementes nos dias de hoje.

Apesar de as três opções deverem ser consideradas, podendo cada uma delas ocupar o seu próprio espaço, os prós e contras de cada uma devem ser ponderados (*Quadro II*).

Pedido de separatas para:

Address for reprints:

João Morais

Serviço de Cardiologia

Hospital de Santo André, EPE

Leiria

e-mail: joaomorais@hsaleiria.min-saude.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339.
3. CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. *Eur Heart J* 2003;21(2033):2041.
4. Steinhubl SR, Berger PB, Mann T, et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *New Engl J Med* 2005;352.
6. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons and American Dental Association With Representation From the American College of Chest Physicians. *Circulation* 2007;115.
7. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21-30.
8. Weerakkody CJ, Jakubowsky JA, Brandt JM, et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel and healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol* 2007;100:331-336.
9. Bhatt D. Prasugrel in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2009; 361:940-2.
10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
11. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, et al. Oral Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition With Orbofiban in Patients With Unstable Coronary Syndromes (OPUS-TIMI 16) Trial. *Circulation* 2000 Jul 11;102(2):149-156.
12. De Luca G, Suryapranata H, Stone G H, et al. Abciximab as Adjunctive Therapy to Reperfusion in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2005;293:1759-1765.
13. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al. A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel. *New Engl J Med* 2004;350(3):232-238.
14. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased Mortality With Oral Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists: A Meta-Analysis of Phase III Multicenter Randomized Trials. *Circulation* 2001 Jan 16;103(2):201-206.
15. Bassand J-P. Unmet needs in antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2008;10 (suppl):D3-D11.
16. Ben-Dor I, Kleiman N S, Lev E. Assessment, Mechanisms, and Clinical Implication of Variability in Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel Therapy. *Am J Cardiol* 2009;104:227-233.
17. Montalescot G, Wiviott S D, Braunwald E, 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;373:723-731.

18. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, 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. *New Engl J Med* 2009;119:1626-1636.
19. Eikelboom JW, Mehta S, Anand SS, et al. Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
20. James S, Akelblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first 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.
21. 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 Aug 30;NEJMoa0904327.
22. Springthorpe B, Bailey A, Barton P, et al. From ATP to AZD6140: the discovery of an orally active reversible P2Y₁₂ receptor antagonist for the prevention of thrombosis. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:6013-6018.
23. Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *European Heart Journal* 2009 Aug 2;30(16):1964-1977.
24. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in Antiplatelet Therapy: Agents in Clinical Development. *Am J Cardiol* 2009 Feb 2;103(3, Supplement 1):40A-51A.
25. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, 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;50:1844-1851.
26. Yusuf S, Mehta S, Zhao F, et al. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003.
27. Yong G, Tankin J, Ferguson L. Randomized trial comparing 600- with 300-mg loading dose of clopidogrel in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the Platelet Responsiveness to Aspirin and Clopidogrel and Troponin Increment after Coronary intervention in Acute coronary Lesions (PRACTICAL) Trial. *Am Heart J* 2009;157:60e1-60e9.
28. Mehta S, Boden W, Eikelboom JW, et al. Antithrombotic Therapy With Fondaparinux in Relation to Interventional Management Strategy in Patients With ST- and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. An Individual Patient-Level Combined Analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) Randomized Trials. *Circulation* 2009;118:
29. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. 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 Sep 7;110(10):1202-1208.
30. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660.
31. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, Montalescot G, Bode C, Henry T, et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Otamixaban, a Novel, Parenteral, Short-Acting Direct Factor Xa Inhibitor, in Percutaneous Coronary Intervention: The SEPIA-PCI Trial. *Circulation* 2007 May 22;115(20):2642-2651.
32. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374(787):795.
33. Mehta S, Bassand J-P, Chrolavicius S, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080-1088.
34. Mehta S. CURRENT OASIS-7: Benefit to doubling clopidogrel dose in ACS patients undergoing PCI. [theheart.org. http://www.theheart.org/article/995967.do](http://www.theheart.org/article/995967.do).
35. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GGL, Agostoni P, et al. Meta-Analysis Appraising High Clopidogrel Loading in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:1199-1206.