



AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS E ANTITROMBÓTICOS NA DOENÇA CORONARIANA ESTÁVEL

Daniel Medeiros Moreira*, Vinícius Daudt Morais**, Oscar Pereira Dutra***

* Médico Residente de Cardiologia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Aluno do mestrando em Ciências da Saúde: Cardiologia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

** Médico Residente de Cardiologia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul;

*** Cardiologista do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Inibidores da Agregação de Plaquetas, Anticoagulantes, Coronariopatia

INTRODUÇÃO

Os salicilatos já eram usados como analgésicos desde os tempos de Hipócrates e seus efeitos antipiréticos são conhecidos há cerca de 200 anos. O ácido acetilsalicílico, ou aspirina, foi introduzido aproximadamente em 1980 e vem sendo usado para tratar uma infinidade de condições inflamatórias. Não obstante, a atividade antiplaquetária deste agente apenas foi reconhecida em 1950.⁽¹⁾ Tendo em vista a importância do controle farmacológico do sistema hemostático, outras drogas somaram-se à ação antiplaquetária e antitrombótica da aspirina: as tienopiridinas, agonistas de receptores de ADP das plaquetas, e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Obviamente as plaquetas não são as únicas participantes na formação do trombo e, desta forma, existem outras possíveis vias de bloqueio da trombogênese.⁽²⁾

As inúmeras opções terapêuticas, contudo, nem sempre têm mostrado evidências concretas de benefício. A avaliação cuidadosa das indicações de cada um dos antiagregantes e antitrombóticos na coronariopatia estável é o objetivo desta revisão.

Aspirina

Mecanismo de Ação

A aspirina exerce seus efeitos primariamente pela inibição da biossíntese de prostanóides, tais como o tromboxano A₂, as prostaciclina e outras prostaglandinas. Tais prostanóides são gerados através da oxidação do ácido aracônico, proveniente das membranas fosfolípídicas. O ácido aracônico é metabolizado pela enzima sintase de prostaglandina H que, através de suas atividades de ciclooxigenase e peroxidase, resultará na formação de PGG₂ e PGH₂, respectivamente. A PGH₂ será então modificada por sintases específicas, produzindo as prostaglandinas D₂, E₂, F_{2alfa}, I₂ e TXA₂, que mediarão funções celulares específicas.

A PGH sintase é a conhecida COX, que existe em duas isoformas. A primeira isoforma, COX1, está presente e tem atividade no retículo endoplasmático da maioria das células, exercendo papel fundamental na proteção da mucosa gástrica, manutenção do fluxo renal e na regulação da atividade plaquetária, bem como na sua agregação. A COX 2 é rapidamente induzida por estímulos pró-inflamatórios, resultando na produção de prostaglandinas que atuarão na resposta inflamatória.

Seu efeito antitrombótico ocorre através da acetilação não-seletiva da enzima ciclooxigenase (COX), que resultará em um bloqueio irreversível na síntese de tromboxano A₂. Tal inibição é 170 vezes maior em relação à atividade da enzima COX1.

A inibição induzida pela aspirina do TAX₂ e da PGI₂ tem efeitos opostos na hemostasia. Isso ocorre pelo fato que, enquanto o primeiro é um potente estímulo à ativação e à agregação plaquetária, a segunda inibe a agregação plaquetária e induz vasodilatação. Entretanto, os estudos até o momento sugerem que estes efeitos associados à inibição da prostaciclina não tenham relevância clínica.

São ainda postulados outros mecanismos para a inibição plaquetária. A aspirina facilitaria a inibição da atividade plaquetária pelos neutrófilos. Ainda, sugere-se que possa ocorrer uma inibição do processo de oxidação de partículas de LDL, bem como uma redução da disfunção endotelial de vasos ateroscleróticos.^(1, 2)

Farmacologia

A aspirina é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal superior e resulta em inibição da função plaquetária em aproximadamente 60 minutos. Estes efeitos antiplaquetários associam-se a um aumento do tempo de sangramento, bem como a uma inibição mediada por TAX₂. As formulações com liberação entérica retardam o processo de absorção. A meia-vida da aspirina é de aproximadamente 20 minutos. Entretanto, como esta acarreta uma inibição irreversível da COX, seus efeitos terão a duração da vida das plaquetas (aproximadamente 10 dias). Após uma única dose de aspirina, a atividade da COX plaquetária recupera-se em média 10% ao dia, em função do *turnover* plaquetário. Embora possa levar até 10 dias para a renovação de todo o *pool* plaquetário, com atividade normal da COX, sabe-se que a hemostasia pode se manter sem anormalidades com apenas 20% de atividade da COX.

A definição de “resistência à aspirina” é a ocorrência de eventos cardiovasculares, a despeito da terapia com este antiagregante plaquetário. Entretanto, este termo é impreciso, uma vez que 75% dos eventos cardiovasculares não são prevenidos por aspirina, e nenhuma intervenção farmacológica é perfeita na prevenção de desfechos adversos. Essa circunstância é melhor descrita como falência do tratamento.

Contudo, medidas do tempo de sangramento, da ativação plaquetária, da agregação plaquetária, dos metabólitos urinários do tromboxano B₂ confirmam a variabilidade na resposta dos pacientes e, de fato, sugerem que alguns indivíduos são não-respondedores à aspirina. Além disso, pequenos estudos observacionais apontam que tais pacientes – não-respondedores – teriam maior incidência de eventos cardiovasculares, comparados aos respondedores. Deve-se lembrar que o escore TIMI ressalta

este aspecto, indicando uma pontuação mais alta para o paciente que sofre um evento na vigência de uso de aspirina. Até que os mecanismos bioquímicos sejam elucidados e que testes laboratoriais possam indicar com exatidão este conceito de resistência, este aspecto continuará sendo controverso e de relevância clínica indeterminada. (3-10)

Uso de aspirina baseado em evidências

Todos os pacientes com angina estável, salvo se houver contra-indicação, devem receber aspirina. Esta é uma recomendação Classe I – grau A de recomendação – da última diretriz da AHA. Mas em que está baseada esta recomendação?

Com o objetivo de avaliar a eficácia da aspirina na prevenção primária em pacientes com angina estável, um ensaio clínico randomizou 333 pacientes para aspirina ou placebo como parte do *Physicians' Health Study*. Os pacientes foram seguidos por um período médio de 60,2 meses, observando-se uma redução de risco relativo de 87% ($p < 0,001$), principalmente às custas da incidência de um primeiro IAM. Observou-se, neste estudo, um aumento de risco para AVC no grupo tratado com aspirina. (11) O *Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT)* foi um estudo prospectivo com aspirina em angina estável. Neste ensaio clínico randomizado, 2035 pacientes foram randomizados para aspirina, na dose de 75 mg, ou placebo. Todos os indivíduos eram tratados com Sotalol. O seguimento médio foi de 50 meses. Comparado ao grupo controle, a associação de Sotalol com Aspirina se associou a uma redução de 34% ($p = 0,003$) no desfecho primário – infarto do miocárdio ou morte súbita –, havendo ainda redução de 32% no desfecho secundário – eventos vasculares, morte vascular, mortalidade total, AVC-. Este estudo fundamenta de maneira conclusiva o uso da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com angina estável. (12) O uso de aspirina em mais de 3000 pacientes com angina estável associou-se com uma redução média de 33% no risco de eventos cardiovasculares adversos. Estes números são o resultado da adição à metanálise de 1994, publicada no BMJ, dos dados do SAPAT e do *Physicians' Health Study*. (11, 13) Metanálise publicada em 2002 no BMJ, que incluiu mais de 15,000 pacientes com doença coronariana presentes em 55 estudos, indicou uma redução de 37% no risco de eventos vasculares maiores ($p < 0,0001$). Este benefício foi significativo nos pacientes com angina instável, naqueles submetidos à angioplastia coronariana, bem como naqueles com angina estável. (14) Atualização à diretriz de 2002, publicada em 2007 no JACC, para o tratamento de pacientes com angina estável crônica propõe a modificação da posologia no uso da aspirina, devendo ser usada a dose de 75-162 mg ao dia. Esta recomendação baseia-se na metanálise de 2002 que indicou redução de eventos cardiovasculares comparável para as doses de 75-150/dia e 160-325 mg/dia. Entretanto, doses diárias inferiores à 75 mg tem menor benefício. (15) Por fim, em 2002, o USPSTF e AHA concluíram que a aspirina diminui a incidência de doença arterial coronariana em adultos com risco elevado de doença cardíaca. Entre indivíduos com um risco de eventos em 10 anos estimado em 6% ou superior, o USPSTF determinou que o benefício da aspirina supera o risco aumentado de sangramento gastrointestinal ou AVC hemorrágico. (16, 17)

Inibidores da Glicoproteína IIB/ IIIA

Com o uso intravenoso associado à intervenção coronariana percutânea, os inibidores da glicoproteína IIB/ IIIA demonstraram redução de mortalidade e IAM não-fatal, bem como necessidade

de revascularização com urgência. Dessa forma, aventou-se um potencial benefício destes agentes na formulação oral, a longo prazo, na prevenção de eventos cardiovasculares.

Com o objetivo de avaliar essa questão, cinco grandes ensaios clínicos foram realizados. O estudo EXCITE mostrou que a administração de xemilofiban antes da intervenção coronariana percutânea e até 6 meses após não se associou a benefício. O estudo OPUS avaliou o uso de orbofiban por até dez meses em mais de dez mil pacientes com síndrome coronariana aguda. Não se observou redução de eventos cardiovasculares maiores, havendo ainda aumento de mortalidade no grupo do tratamento ativo. A associação de aspirina e sibrifiban foi avaliada no estudo SYMPHONY, que incluiu mais de nove mil pacientes. Não houve benefício da associação em 90 dias de tratamento, observando-se aumento de sangramento neste grupo. Além disso, o estudo SYMPHONY 2, que usou a associação de aspirina à sibrifiban em baixas doses, também não obteve bons resultados com a associação. Ambos os estudos, assim como o BRAVO, avaliaram pacientes com síndrome coronariana, AIT ou AVC recentes. Este último citado não foi publicado, sendo interrompido precocemente por aumento de mortalidade no grupo tratado com Iotrafiban.

Em conclusão, à despeito de atingirem uma maior inibição da agregação plaquetária que aspirina ou clopidogrel, os antagonistas orais da glicoproteína IIB/IIIa estão associados com um aumento de mortalidade e com um aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio. (18-23)

Tienopiridinas

As tienopiridinas como a ticlopidina e clopidogrel atuam como inibidores da agregação plaquetária através de inibição seletiva e irreversível dos receptores de ADP do tipo P2Y₁₂ da superfície das plaquetas. (24)

Um dos primeiros ensaios clínicos a comparar o clopidogrel com a aspirina foi o estudo CAPRIE, que randomizou 19.185 pacientes considerados de alto risco cardiovascular para o uso de 325 mg de aspirina ou 75mg de clopidogrel. Este ensaio clínico demonstrou o benefício do clopidogrel quando comparado à aspirina nos pacientes com doença arterial periférica, entretanto não houve superioridade nos indivíduos pós-IAM ou pós-AVC. (25) O estudo CHARISMA demonstrou uma redução de 12% no risco de primeira ocorrência de infarto do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Contudo, o perfil dos pacientes deste grupo era bastante heterogêneo e, desta forma, possuíam efeitos diferentes às tienopiridinas, como comprovado no CAPRIE. (26)

O estudo CURE apresentou evidências de que pacientes com síndrome isquêmica aguda sem elevação do segmento ST tratados com a associação de aspirina e clopidogrel mostram redução de 20% na incidência de mortalidade cardiovascular, infarto não fatal ou AVC quando comparado àqueles tratados com aspirina isoladamente. (24) Da mesma forma, o PCI-CURE mostrou que pacientes submetidos à angioplastia coronariana tratados com dose de ataque de clopidogrel seguida de terapia dupla por longo prazo apresentaram redução significativa na incidência de mortes cardiovasculares, infarto do miocárdio ou necessidade de revascularização de urgência em 30 dias, além de redução significativa da incidência de mortes cardiovasculares ou infarto do miocárdio após um seguimento médio de 8 meses. (27)

Quando avaliados apenas pacientes com angina crônica estável e sem angioplastia recente, evidências de metanálises falham em provar a superioridade das tienopiridinas em relação à aspirina ou superioridade da terapia combinada. Há, todavia, dados que

demonstram uma relativa segurança desta classe de drogas se avaliada a incidência de sangramentos importantes.(14) Assim, as tienopiridinas mostram-se como uma opção interessante em pacientes com angina estável e contra-indicações ou intolerância ao uso de ácido acetilsalicílico.

Apesar da ticlopidina não mostrar diferença significativa na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco quando comparada à aspirina,(14) seus para-efeitos desencorajam seu uso: o estudo CLASSICS mostrou que pacientes que recebiam stent coronariano e foram tratados com ticlopidina apresentaram uma incidência significativamente maior de efeitos não cardíacos (alterações cutâneas, desordens gastrointestinais e alergia) quando comparados com pacientes que receberam clopidogrel. Apesar dos para-efeitos, o CLASSICS não mostrou diferença significativa na incidência de morte, infarto do miocárdio ou necessidade de revascularização entre os dois grupos.(28) Dados norte-americanos obtidos junto ao Food Drug Administration (FDA), ensaios clínicos de fase 3, com hematologistas e centros de plasmaferese indicam a ocorrência de 1759 casos de toxicidade hematológica (leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica trombótica, agranulocitose, pancitopenia ou anemia aplásica) entre os anos de 1992 e 1997 em usuários de ticlopidina.(29) Além disso, o ensaio clínico TOPPS mostrou uma maior descontinuidade da ticlopidina, quando comparada ao clopidogrel, em consequência dos efeitos colaterais, apesar da ausência de diferença significativa na incidência de eventos cardiovasculares maiores.(30) O uso da ticlopidina não é formalmente proscrito, quando há a impossibilidade da utilização do clopidogrel em pacientes com angina estável e contra-indicações ao uso de ácido acetilsalicílico. Existe, todavia, uma necessidade de um acompanhamento clínico e laboratorial mais rigoroso para monitorar possíveis para-efeitos.

Outros derivados das tienopiridinas apresentam-se em estudos fase 2 e 3: o prasugrel é uma droga com maior ação inibitória da P2Y₁₂, mais potente e mais consistente. No estudo TRITON-TIMI 38, seu uso em pacientes com síndrome coronariana aguda mostrou uma redução significativa do desfecho primário (morte por causas cardiovasculares, infarto não fatal ou AVC não fatal);(31) Além disso, entre pacientes com angina estável, o prasugrel parece ser mais efetivo, com menores índices de pacientes não respondedores que o clopidogrel (tanto na dose de ataque quanto na dose de manutenção).(32) O AZD6140, por sua vez, é a primeira tienopiridina com efeito reversível. Entre pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível de ST, o ensaio clínico DISPERSE-2 demonstrou a ausência de diferenças significativas na segurança e tolerabilidade quando comparada ao clopidogrel. Esta medicação pode mostrar-se particularmente útil em pacientes que possam necessitar de procedimentos cirúrgicos de urgência e que poderiam, desta forma, apresentar índices maiores de sangramento com o clopidogrel.(33) Vale ressaltar, todavia, que a possível utilização das novas tienopiridinas em casos selecionados de angina estável dependerá de novos ensaios clínicos.

Outros agentes antiagregantes e antitrombogênicos

Existem diversos ensaios clínicos na literatura que abordam outros antiagregantes ou antitrombóticos na cardiopatia isquêmica. Uma subanálise dos pacientes arrolados no ensaio TPT mostrou que a utilização de warfarin visando um RNI alvo de 1,5 reduziu os índices de angina definida ou provável em 37% comparado com a aspirina. Além disso, pacientes que utilizaram warfarin apresentaram uma redução de 18% nos índices de morte cardiovascular, infarto não fatal ou angina. (34) O uso de

warfarin, desta maneira, foi considerado uma indicação classe IIb conforme a última diretriz americana de manejo da angina estável.(35)

Um estudo envolvendo 29 pacientes mostrou que o uso diário de heparina de baixo peso molecular associado à terapia padrão na angina estável promove melhora da capacidade física, com redução significativa da classe funcional e prolongamento do tempo de início de alterações eletrocardiográficas ao exercício.(36)

Outros agentes já usados habitualmente em quadros anginosos parecem ter efeito antiagregante e antitrombótico: bloqueadores do canal de cálcio como o verapamil parecem inibir a formação de trombo plaquetário na parede arterial induzida pela trombina a partir do sétimo dia de tratamento.(37)

Agentes antiagregantes como o dipiridamol apresentam efeito não significativo na redução de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco quando associados à aspirina. (14) Há, contudo, uma contra-indicação precisa de seu uso em pacientes com quadro anginoso, tendo em vista seu efeito antagonista da adenosina que, por sua vez, é reconhecidamente um vasodilatador coronariano. (35)

Conclusão

Apesar do acelerado desenvolvimento de novas alternativas de tratamento antiagregante e antitrombótico, existem evidências de que a terapia com aspirina inequivocamente reduz mortalidade e incidência de infarto agudo do miocárdio em um amplo grupo de pacientes, incluindo indivíduos com IAM prévio, angina instável e angina estável. A despeito dessas informações e da consistência das evidências que sustentam tais condutas, inúmeros estudos mostram que continuam sendo prescritas com frequência aquém da ideal: um estudo transversal desenvolvido no ano de 2001 no Canadá, por exemplo, mostra que pacientes com quadro provável de angina estável estavam recebendo terapia com antiagregante (aspirina ou ticlopidina) em apenas 56,8% dos casos.(38) A extrapolação dos dados Canadenses é temerosa, entretanto não seria improvável encontrar índices semelhantes em nosso meio. A menos que contra-indicada, a aspirina deve ser usada indefinidamente nestes pacientes na dose de 75-162 mg ao dia. Clopidogrel ou a ticlopidina são alternativas aceitáveis quando houver contra-indicação à mesma. As evidências atuais não sugerem benefício da associação destas drogas, tampouco do uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa neste contexto. Existem evidências menores, contudo, de que outras drogas antitrombóticas como o warfarin podem trazer algum benefício para pacientes com angina estável.

Algumas questões merecem maior investigação, tais como a identificação laboratorial de resistência à aspirina, tratando esses pacientes de maneira diferenciada, e também eventualmente a identificação de subgrupos de indivíduos que se beneficiem da associação de antitrombóticos.

Referências Bibliográficas

1. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000 Mar 14;101(10):1206-18.
2. Knight CJ. Antiplatelet treatment in stable coronary artery disease. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1273-8.
3. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17;43(6):1122-6.
4. Faraday N, Yanek LR, Mathias R, Herrera-Galeano JE, Vaidya D, Moy TF, et al. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2490-6.
5. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3156-64.
6. Assadian A, Lax J, Meixner-Loicht U, Hagemuller GW, Bayer PM, Hubl W. Aspirin resistance among long-term aspirin users after carotid endarterectomy and controls: flow cytometric measurement of aspirin-induced platelet inhibition. *J Vasc Surg*. 2007 Jun;45(6):1142-7; discussion 7.
7. Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:114-20.
8. Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T, Kobayashi Y, Madoiwa S, Mimuro J, et al. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun;4(6):1271-8.
9. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):961-5.
10. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2007 Jul;120(7):631-5.
11. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1991 May 15;114(10):835-9.
12. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992 Dec 12;340(8833):1421-5.
13. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994 Jan 8;308(6921):81-106.
14. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
15. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 4;50(23):2264-74.
16. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002 Jan 15;136(2):157-60.
17. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):388-91.
18. O'Neill WW, Serruys P, Knudtson M, van Es GA, Timmis GC, van der Zwaan C, et al. Long-term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. EXCITE Trial Investigators. Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1316-24.
19. 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):149-56.
20. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet*. 2000 Jan 29;355(9201):337-45.
21. Randomized trial of aspirin, sibrifiban, or both for secondary prevention after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1727-33.
22. Newby LK, Califf RM, White HD, Harrington RA, Van de Werf F, Granger CB, et al. The failure of orally administered glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent recurrent cardiac events. *Am J Med*. 2002 Jun 1;112(8):647-58.
23. Cox D, Smith R, Quinn M, Theroux P, Crean P, Fitzgerald DJ. Evidence of platelet activation during treatment with a GPIIb/IIIa antagonist in patients presenting with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1514-9.
24. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
25. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
26. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.
27. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and

aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.

28. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000 Aug 8;102(6):624-9.

29. Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2524-8.

30. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation*. 2001 Jul 31;104(5):539-43.

31. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.

32. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1166-73.

33. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM,

Emanuelsson H, Peters G, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1844-51.

34. Knottenbelt C, Brennan PJ, Meade TW. Antithrombotic treatment and the incidence of angina pectoris. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22;162(8):881-6.

35. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):159-68.

36. Melandri G, Semprini F, Cervi V, Candiotti N, Palazzini E, Branzi A, et al. Benefit of adding low molecular weight heparin to the conventional treatment of stable angina pectoris. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 1993 Dec;88(6):2517-23.

37. L LL, Lam JY, Hung J, Waters D. Oral verapamil inhibits platelet thrombus formation in humans. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):630-4.

38. Beaulieu MD, Brophy J, Jacques A, Blais R, Battista R, Lebeau R. Drug treatment of stable angina pectoris and mass dissemination of therapeutic guidelines: a randomized controlled trial. *QJM*. 2004 Jan;97(1):21-31.