

TICAGRELOR: ANTAGONIS P2Y₁₂

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia, dimana menurut data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2008 diperkirakan 17,3 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular (7,3 juta orang akibat penyakit jantung koroner dan 6,2 juta orang akibat stroke) dan diperkirakan akan meningkat hingga 23,3 juta orang pada tahun 2030. Satu hal yang perlu diperhatikan, 80% angka kematian tersebut terjadi pada negara dengan pendapatan rendah dan sedang, termasuk Indonesia.¹ Penyakit jantung koroner sebagai salah satu yang banyak menyebabkan kesakitan dan kematian, dimana yang termasuk di dalamnya antara lain angina stabil, angina tidak stabil, infark miokard.² Apabila dilihat dari patofisiologinya, penyakit jantung koroner diawali dengan adanya aterosklerosis, dimana plak aterosklerosis tersebut dapat pecah/*rupture* dan terjadi proses trombosis yang melibatkan platelet.²⁻⁴ Berdasarkan patofisiologi tersebut salah satu terapi pada penyakit jantung koroner yang penting adalah penggunaan obat golongan antiplatelet, termasuk di dalamnya aspirin, clopidogrel, dan prasugrel.

Ticagrelor merupakan salah satu jenis antiplatelet antagonis P2Y₁₂ *non-thienopyridine* yang terbaru dengan mekanisme yang berbeda jika dibandingkan dengan pendahulunya seperti clopidogrel atau prasugrel. Ticagrelor mendapat persetujuan untuk diedarkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada 20 Juli 2011 di Amerika.⁵ Untuk di Eropa ticagrelor mendapat izin edar oleh *European Medicine Agency* pada 3 Desember 2010;⁶ di Australia disetujui oleh *The Australian Therapeutic Goods Administration* 9 Juni 2011;⁷ sedangkan di Indonesia sendiri ticagrelor baru disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada 7 Juni 2012.⁸

Ringkasan

- ❖ Golongan antagonis P2Y₁₂ merupakan salah satu pilihan terapi kombinasi antiplatelet bersama dengan aspirin untuk pasien dengan sindrom koroner akut baik NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*) maupun STEMI (*ST elevation myocardial infarction*).
- ❖ Ticagrelor merupakan golongan antagonis P2Y₁₂ *non-thienopyridine* yang memiliki ikatan yang bersifat reversibel terhadap reseptor P2Y₁₂ dengan efek antiplatelet yang lebih cepat dan stabil.
- ❖ Ticagrelor memiliki keunggulan efek *offset* yang lebih cepat dibandingkan dengan dengan clopidogrel dan prasugrel.
- ❖ Dari segi keamanan, risiko pendarahan ticagrelor hampir sama dengan clopidogrel. Efek samping lain yang banyak muncul seperti *dyspnea*, *asymptomatic ventricular pause*.
- ❖ Dari segi biaya, ticagrelor memiliki harga yang lebih mahal dibandingkan clopidogrel.

Mekanisme kerja

Ticagrelor merupakan golongan antiplatelet *non-thienopyridine* dari *cyclopentyl triazolopyrimidines* dengan mekanisme kerja ikatan pada reseptor P2Y₁₂ pada tempat yang berbeda dibandingkan dengan golongan *thienopyridine* (clopidogrel atau prasugrel) sehingga reseptor tersebut inaktif dan terjadi hambatan pada aktivasi ADP yang berperan dalam agregasi platelet tanpa harus dimetabolisme terlebih dahulu menjadi metabolit aktif.⁹⁻¹⁵ Selain itu ikatan yang terjadi dengan reseptor P2Y₁₂ oleh ticagrelor merupakan ikatan hydrogen yang lebih lemah dibandingkan dengan ikatan kovalen pada golongan *thienopyridine* sehingga mengakibatkan adanya sifat ikatan yang *reversible* pada ticagrelor. Ikatan yang *reversible* ini menyebabkan ticagrelor mempunyai *offset* (waktu yang diperlukan oleh obat untuk menjadi inaktif setelah obat dihentikan) yang lebih cepat daripada golongan *thienopyridine*.¹²

Farmakokinetik

Ticagrelor dapat langsung berikatan dengan reseptor P2Y₁₂ tanpa memerlukan aktivasi metabolit walaupun juga memiliki metabolit aktif AR-C124910XX, dimana keduanya memiliki efektivitas yang sama sehingga dapat bekerja lebih cepat sebagai antiplatelet. Ticagrelor memiliki *onset of action* 30 menit setelah penggunaan oral^{2,16} dan memiliki *duration of action* hingga 3-4 hari.² Waktu untuk mencapai kadar puncak diperoleh rentang yang berbeda dari beberapa penelitian, dimana ticagrelor adalah 1,5 jam (rentang 1-4 jam) dan untuk metabolitnya (AR-C124910XX) 2,5 jam (rentang 1,5-5 jam).^{10-12,15-16} Ticagrelor memiliki bioavailabilitas 36% (rentang 30-42%).^{15,17} Ticagrelor dan metabolitnya banyak terikat pada protein plasma (>99%) dan mempunyai volume distribusi 88L.¹⁵⁻¹⁷

Metabolisme ticagrelor terutama terjadi di hati oleh sitokrom P450 enzim CYP3A4 dan eliminasi metabolitnya melalui sekresi bilier sehingga pasien dengan gangguan pada renal tidak memerlukan penyesuaian dosis. Terkait dengan proses metabolisme via CYP3A4, maka penggunaan bersama dengan obat yang menghambat enzim CYP3A (seperti *ketoconazole*, *itraconazole*, *clarithromycin*, dll) dan obat yang menginduksi enzim CYP3A (rifampin, deksametason, fenitoin, dll) harus hati-hati dan dimonitor.^{16,17} Ticagrelor memiliki waktu paruh 7 jam, sedangkan metabolitnya mempunyai waktu paruh 9 jam.^{16,17}

Indikasi

Ticagrelor diindikasikan untuk mengurangi kejadian kardiovaskular (kematian atau serangan jantung) akibat trombotik pada pasien dengan sindrom koroner akut (angina tidak stabil dan infark miokard, baik NSTEMI atau STEMI).^{5,17}

Dosis dan aturan pakai

Dosis awal penggunaan ticagrelor adalah *loading dose* 180 mg, kemudian dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 90 mg 2x sehari. Ticagrelor ditujukan untuk penggunaan bersama dengan aspirin dosis 75-100 mg dan tidak untuk digunakan bersama dengan aspirin dosis tinggi.¹⁷ Penggunaan dosis tinggi aspirin (>100mg) dapat menghambat sintesis prostaglandin vaskular sehingga mengurangi manfaat keseluruhan dari antagonis P2Y₁₂.¹⁴

Perhatian dan kontraindikasi

Penggunaan ticagrelor dikontraindikasikan pada pasien dengan:

1. riwayat pendarahan intrakranial
2. pendarahan aktif seperti tukak lambung atau pendarahan intrakranial
3. gangguan fungsi hati yang berat karena dapat meningkatkan risiko pendarahan akibat penurunan sintesis protein koagulasi
4. hipersensitivitas terhadap ticagrelor seperti angioedema.^{16,17}

Sama halnya dengan obat antiplatelet yang lain, penggunaan ticagrelor juga memiliki risiko pendarahan terutama pada pasien lanjut usia, memiliki riwayat pendarahan, pasien yang akan menjalani prosedur invasif, dan pada penggunaan bersama dengan obat lain yang juga dapat meningkatkan risiko pendarahan (antikoagulan, fibrinolitik, NSAID).¹⁷ Terkait dengan risiko pendarahan, maka apabila akan dilakukan tindakan invasif atau operasi, penggunaan ticagrelor dapat dihentikan 5 hari sebelum tindakan. Hindari penghentian penggunaan ticagrelor tanpa konsultasi dengan dokter karena dapat meningkatkan risiko infark miokard, trombotik, dan kematian. Hindari penggunaan ticagrelor bersama dengan obat yang bersifat menghambat dan menginduksi CYP3A karena dapat mempengaruhi efektivitas ticagrelor.^{16,17}

Efektivitas

Awal mula munculnya penelitian antiplatelet yang baru seperti ticagrelor adalah akibat adanya keterbatasan dari golongan antiplatelet *thienopyridine* yang ada sebelumnya, khususnya clopidogrel atau prasugrel. Kedua obat tersebut termasuk *prodrug* sehingga memerlukan waktu lebih lama untuk proses pembentukan metabolitnya agar dapat memberikan efektivitas antiplatelet. Keterbatasan yang lain adalah variasi dari hambatan platelet dan adanya risiko trombotik dan infark miokard pada pasien yang tidak respon terhadap clopidogrel. Prasugrel merupakan salah satu pengembangan dari clopidogrel yang memiliki efek lebih cepat dan stabil dalam efek antiplatelet, namun dengan peningkatan risiko pendarahan pada pasien yang akan menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI).^{10-15, 18,19}

Untuk ticagrelor sendiri memiliki efek yang lebih cepat dan juga tidak memerlukan proses metabolisme terlebih dahulu untuk dapat memberikan efek. Beberapa bukti penelitian terkait efektivitas penggunaan ticagrelor dapat dilihat pada tabel 1.

Beberapa data penelitian pada tabel 1 menunjukkan efektivitas penggunaan ticagrelor terhadap clopidogrel lebih baik dalam hambatan agregasi platelet maupun efeknya terhadap penurunan angka kematian kardiovaskular, infark miokard atau stroke pada pasien sindrom koroner akut pada penggunaan hingga 1 tahun sama halnya dengan pengamatan pada clopidogrel.^{15,18,20-24} Demikian juga terhadap pasien yang tidak respon terhadap clopidogrel maka penggantian dengan ticagrelor dapat memberikan hambatan agregasi platelet yang lebih baik. Namun dari beberapa penelitian di atas, saat ini penelitian yang membandingkan efektivitasnya secara *head to head* ticagrelor terhadap prasugrel masih berjalan/*ongoing*.

Keamanan

Risiko keamanan penggunaan ticagrelor yang utama terkait dengan adanya risiko pendarahan sama halnya dengan antiplatelet golongan lain. Hasil penelitian yang ada menunjukkan risiko pendarahan mayor ticagrelor tidak berbeda signifikan dibandingkan clopidogrel (11,6% vs 11,2%; p=0,43), namun memiliki risiko pendarahan non-CABG yang lebih tinggi (4,5% vs 3,8%; p=0,03) dan risiko pendarahan intrakranial yang lebih tinggi (0,3% vs 0,2%; p=0,01). Salah satu gejala yang juga banyak muncul pada penggunaan ticagrelor seperti *dyspnea* dengan angka kejadian 13,8% vs 7,8% dibandingkan clopidogrel.¹⁸ Namun penelitian subanalisis dari PLATO menunjukkan penggunaan ticagrelor tidak mempengaruhi fungsi paru walaupun ada efek samping sesak.^{16,17} Efek samping lain yang dapat muncul adalah adanya risiko *asymptomatic ventricular pause* pada minggu pertama penggunaan ticagrelor dibandingkan clopidogrel, namun reaksi ini tidak muncul pada pengamatan setelah 30 hari (5,8 vs 3,6%; p=0,01).^{14,16-18}

Biaya

Perbandingan biaya yang dikeluarkan akibat penggunaan kedua obat tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Posisi Ticagrelor pada Pedoman Terapi

Penggunaan ticagrelor sebagai pilihan terapi antiplatelet kombinasi bersama aspirin dapat terlihat pada pedoman terapi sindrom koroner akut *unstable angina/NSTEMI* oleh *European Society of Cardiology/ESC* pada tahun 2011. Ticagrelor merupakan pilihan terapi antiplatelet kombinasi yang disarankan untuk pasien

Tabel 1. Bukti Penelitian Efektivitas Ticagrelor

Penelitian	Sampel	Outcome	Intervensi	Hasil Penelitian
DISPERSE, 2006 ¹⁵	200 pasien dengan aterosklerosis	Hambatan aktivitas platelet (<i>inhibitory platelet aggregation</i> /IPA)	Aspirin plus ticagrelor dosis 50,100,200,400 mg vs aspirin plus clopidogrel 75 mg	Hambatan aktivitas platelet (IPA) lebih tinggi pada ticagrelor dengan dosis 100,200,400 mg dibandingkan dengan clopidogrel dan ticagrelor 50 mg (90-95% vs 60%)
ONSET/OFFSET, 2009 ²⁰	123 pasien penyakit jantung koroner stabil	Onset dan <i>offset</i> IPA	Aspirin plus ticagrelor 90 mg 2x sehari (<i>loading dose</i> 180 mg) vs aspirin plus clopidogrel 75 mg (<i>loading dose</i> 300 mg)	IPA pada ticagrelor lebih cepat tercapai dengan nilai lebih tinggi dibandingkan dengan clopidogrel (98% vs 31%, $p < 0,0001$). Efek <i>offset</i> dari ticagrelor terlihat pada IPA setelah 3 hari stop dengan ticagrelor sama dengan 5 hari setelah stop clopidogrel.
PLATO, 2009 ¹⁸	18.624 pasien sindrom koroner akut (NSTEMI dan STEMI)	Total angka kematian akibat kardiovaskular/ serebrovaskular/kematian akibat lain; infark miokard atau stroke	Aspirin plus ticagrelor 90 mg 2x sehari (<i>loading dose</i> 180 mg) vs aspirin plus clopidogrel 75 mg (<i>loading dose</i> 300 mg)	Ticagrelor dapat menurunkan secara signifikan angka kematian akibat kardiovaskular, infark miokard atau stroke dibandingkan dengan clopidogrel (9,8% vs 11,7%; HR 0,84; 95%CI 0,77-0,92; $p < 0,001$)
Subanalisis PLATO, 2010 ²²	7544 pasien STEMI yang akan menjalani PCI	Penurunan kejadian infark miokard, stroke atau kematian akibat kardiovaskular	Aspirin plus ticagrelor 90 mg 2x sehari (<i>loading dose</i> 180 mg) vs aspirin plus clopidogrel 75 mg (<i>loading dose</i> 300 mg)	Ticagrelor tidak berbeda signifikan dalam menurunkan angka kematian infark miokard, stroke atau kematian akibat kardiovaskular dibandingkan clopidogrel (10,8% vs 9,4%; HR 0,87; 95%CI 0,75-1,01; $p = 0,07$).
Subanalisis PLATO, 2011 ²³	1261 pasien sindrom koroner akut yang akan menjalani CABG (<i>coronary artery bypass graft surgery</i>)	Penurunan angka kematian kardiovaskular, infark miokard atau stroke	Stop penggunaan ticagrelor 24-72 jam sebelum operasi vs stop clopidogrel 5 hari sebelum operasi	Ticagrelor memberikan penurunan angka total kematian (9,7% vs 4,7%; HR: 0,49; 95% CI 0,32- 0,77; $p < 0,01$) dan kematian akibat kardiovaskular (7,9% vs 4,1% HR: 0,52; 95% CI 0,32-0,85; $p < 0,01$) tanpa peningkatan risiko pendarahan akibat CABG
Subanalisis PLATO, 2011 ²⁴	3143 pasien sindrom koroner akut yang menerima terapi non invasif	1. Penurunan angka kematian kardiovaskular, infark miokard atau stroke 2. Pendarahan mayor	Aspirin plus ticagrelor 90 mg 2x sehari (<i>loading dose</i> 180 mg) vs aspirin plus clopidogrel 75 mg (<i>loading dose</i> 300 mg)	Ticagrelor rata-rata kematian lebih rendah (6,1% vs 8,2%; HR 0,75; 95%CI 0,61-0,93; $p = 0,01$); dengan angka total pendarahan yang lebih tinggi pada ticagrelor namun tidak berbeda secara signifikan (11,9% vs 10,3%; HR 1,17; 95%CI 0,98-1,39; $p = 0,08$).
RESPOND, 2010 ²¹	98 pasien penyakit jantung koroner stabil	1. Efek antiplatelet ticagrelor pada pasien yang tidak respon terhadap clopidogrel 2. Fungsi platelet pada saat <i>switch</i> dari clopidogrel ke ticagrelor	Aspirin plus ticagrelor 90 mg 2x sehari vs aspirin plus clopidogrel 75mg	1. Ticagrelor dapat menurunkan agregasi platelet pada pasien tidak respon clopidogrel. Penurunan agregasi platelet > 10% pada 100% pasien; >30% pada 50% pasien dan >50% pada 13% pasien ($p < 0,05$). 2. Ticagrelor memberikan angka agregasi platelet lebih rendah saat menggantikan clopidogrel dari $59 \pm 9\%$ menjadi $35 \pm 11\%$ dan sebaliknya saat diganti kembali ke clopidogrel, agregasi platelet meningkat kembali dari $36 \pm 14\%$ menjadi $56 \pm 9\%$ ($p < 0,0001$)

Tabel 2. Perbandingan Biaya antara Ticagrelor dan Clopidogrel

Nama Obat	Dosis	Harga/Tablet	Total Biaya/bulan
Ticagrelor	90 mg 2x sehari	Rp. 16.700	Rp. 1.002.000
Clopidogrel	75 mg 1x sehari	Rp. 25.100	Rp. 753.000

dengan risiko sedang hingga tinggi (seperti peningkatan serum troponin), dimana clopidogrel dapat menjadi alternatif apabila ticagrelor atau prasugrel tidak dapat digunakan.² Namun informasi tentang ticagrelor belum ditemukan pada pedoman terapi UA/NSTEMI yang dikeluarkan oleh *American Heart Association/AHA* tahun 2011 yang mungkin diakibatkan pedoman terapi tersebut muncul terlebih dahulu sebelum ticagrelor disetujui untuk penggunaannya, dimana pada pedoman terapi tersebut masih merekomendasikan penggunaan aspirin bersama dengan clopidogrel.²⁵ Sedangkan pada pedoman terapi STEMI oleh ESC (2012) maupun AHA (2013) yang terbaru menyatakan ticagrelor sebagai salah satu pilihan terapi untuk kombinasi bersama dengan aspirin.^{3,26} Hampir sama dengan pedoman terapi ESC UA/NSTEMI, ticagrelor adalah pilihan terapi yang diutamakan bersama dengan prasugrel, dimana clopidogrel sebagai alternatif apabila ticagrelor atau prasugrel tidak dapat digunakan.³

Kesimpulan

Ticagrelor dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi kombinasi antiplatelet bersama aspirin dengan efek antiplatelet yang lebih cepat dan stabil dengan efek samping yang tidak jauh berbeda dengan clopidogrel, baik untuk sindrom koroner akut NSTEMI maupun STEMI dengan lama penggunaan yang ada saat ini hingga 1 tahun sama halnya dengan clopidogrel, namun dari segi biaya ticagrelor lebih mahal.

*Materi disusun oleh:
Bobby Presley, M. Farm-Klin., Apt.*

Keputakaan

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2013 [updated 2013 March; cited 2013 April 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma, Bueno H, et al. ESC Guideline for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
- Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619.
- Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Katowicz, Camici PG, et al. Guideline on the management of stable angina pectoris: full text: the task force on the management of stable angina pectoris of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
- Food & Drug Administration. FDA approves blood-thinning drug Brilinta to treat acute coronary syndromes [Internet]. 2011 [updated 2011 July 21; cited 2013 April 30]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm263964.htm>.
- European Medicine Agency. Brilique: ticagrelor [Internet]. 2010 [updated 2010; cited 2013 April 30]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001241/WC500100539.pdf.
- Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Good Administration. Australian public assessment report for ticagrelor [Internet]. 2011 [updated 2011 July 12; cited 2013 May 1]. Available from: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-brilinta.pdf>.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. Brilinta [Internet]. 2012 [updated 2012; cited 2013 April 29]. Available from: <http://www.pom.go.id/webreg/index.php/home/produk/01/row/10/page/1/order/4/DESC/search/1/brilinta>.
- Storey RF, Thornton SM, Lawrance R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009 Aug;20(5):341-8.
- Abergel E, Nikolsky E. Ticagrelor: an investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Oct 21;6:963-77.
- Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):65-77.
- Ramaraj R, Movahed MR, Hashemzadeh M. Novel antiplatelet agent ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. *J Interv Cardiol*. 2011 Jun;24(3):199-207.
- Cheng JWM. Ticagrelor: Oral Reversible P2Y12 receptor antagonist for the management of acute coronary syndromes. *J. clinthera*. 2012;34(6):1209-20
- Wijeyeratne YD, Joshi R, Heptinstall S. Ticagrelor: a P2Y12 antagonist for use in acute coronary syndromes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012 May;5(3):257-69.
- Burgess S, Mallard TA, Juergens CF. Review of ticagrelor in the management of acute coronary syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Oct;8(10):1315-25.
- Ticagrelor. In: DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
- Brilinta [Internet]. 2013 [updated 2013 March; cited 2013 April 29]. Available from: <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/brilinta.pdf>.
- Wallentin, L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- Gaglia MA, Waksman R. Overview of the 2010 food and drug administration cardiovascular and renal drugs advisory committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation*. 2011 Feb 1;123:451-56.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009 Dec 22;120(25):2577-85.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1188-99.
- Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor Versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention a platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):2131-41.
- Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6):672-84.
- James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011 Jun 17;342:d3527.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):e215-367.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.