

# АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ:

## ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ БЛОКАТОРОВ P2Y<sub>12</sub>-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ PLATO)

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая сочетание ацетилсалициловой кислоты и одного из блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, считается обязательным элементом лечения острого коронарного синдрома (ОКС) [1–5]. Расширение арсенала антитромбоцитарных средств с активным внедрением тикагрелора и празугрела привело к появлению вопросов у кардиологов, оказывающих помощь больным с острым коронарным синдромом. Несмотря на декларированное в рекомендациях приоритетное использование этих средств вместо клопидогрела, врачи практически ежедневно сталкиваются с необходимостью выбора оптимального блокатора P2Y<sub>12</sub>, оценивая ожидаемые индивидуальные эффективность, геморрагическую безопасность и стоимость достаточно длительного лечения. Для врачей, практикующих на территории РФ, в отличие от врачей в других странах, проблема выбора блокатора P2Y<sub>12</sub> менее масштабна, т. к. выбирать приходится только между тикагрелором и клопидогрелом (празугрел в РФ не применяется).

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антитромбоцитарные средства, блокаторы P2Y<sub>12</sub>, тикагрелор, клопидогрел, исследование PLATO.

O.V. AVERKOV, MD, Filatov Municipal Clinical Hospital No.15, Moscow

ANTI-THROMBOCYTIC DRUGS FOR ACUTE CORONARY SYNDROME: DIRECT COMPARISON OF HEMORRHAGIC SAFETY THROMBOCYTE P2Y<sub>12</sub>-RECEPTOR BLOCKERS TICAGRELOR AND CLOPIDROGEL (BASED ON PLATO STUDY RESULTS)

Double anti-platelet therapy (DAPT) comprising a combination of acetylsalicylic acid and one of the thrombocyte P2Y<sub>12</sub>-receptor blockers is considered an obligatory element of the acute coronary syndrome (ACS) therapy [1–5]. Enlargement of the anti-platelet drugs range with active implementation of ticagrelor and prasugrel led to questions in cardiologists who render medical aid to acute coronary syndrome patients. Despite the priority use of these drugs declared in recommendations instead of clopidogrel doctors practically daily face a necessity to choose the optimal P2Y<sub>12</sub> blocking agent assessing the expected individual effectiveness, hemorrhagic safety and cost of the rather long-acting therapy. For doctors practicing in the territory of the RF as opposed to doctors in other countries the problem of the P2Y<sub>12</sub> blocking agent is less large-scale as they have to choose only between ticagrelor and clopidogrel (prasugrel is not applied in the RF).

**Keywords:** acute coronary syndrome, anti-platelet drugs, P2Y<sub>12</sub> blockers, ticagrelor, clopidogrel, PLATO study.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PLATO [6] КАК ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИКАГРЕЛОРА

18 624 больных, госпитализированных с ОКС (с подъемами или без подъемов сегмента ST), используя двойной слепой метод и рандомизацию, были разделены на 2 группы. В одной из них применялось стандартное лечение, частью которого был клопидогрел (300 мг – нагрузочная доза для большинства больных, затем 75 мг/сут), в другой вместо клопидогрела использовался тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 р/сут). Длительность сравнения около 12 месяцев. Основная конечная точка при оценке эффективности включала смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт. В итоге исследования суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и

11,7% у получавших клопидогрел (отношение рисков, 0,84; 95% ДИ [0,77 до 0,92; p < 0,001]). Отмечена статистически значимая разница по частоте ИМ (5,8% в группе тикагрелора против 6,9% в группе клопидогрела,

**К настоящему времени общепризнано, что крупные кровотечения не только несут в себе непосредственную угрозу для жизни больных, но и могут существенно увеличивать риск развития ишемических событий и риск смерти от этих событий**

p = 0,005) и смерти от сердечно-сосудистых причин (4,0% против 5,1%, p = 0,001). Наиболее весомой находкой исследования оказалась разница в частоте случаев смерти от всех причины (4,5%, в группе тикагре-

лора против 5,9% в группе клопидогрела;  $p < 0,001$ ). Снижение общей смертности на 1,5% при снижении риска развития нефатального ИМ всего на 1,1% потребовало объяснений несоответствия между умеренным влиянием на суммарный риск ишемических событий, прежде всего ИМ, и существенным снижением смертности. Формальным объяснением считается удачная геморрагическая безопасность тикагрелора, т. к. при его использовании не отмечено статистически значимого увеличения риска крупных геморрагических событий (11,6% в группе тикагрелора и 11,2% в группе клопидогрела;  $p = 0,43$ ). Примечательно, что частота крупных кровотечений в группе тикагрелора (11,6%) существенно превысила частоту ишемических событий, зарегистрированных в рамках главной конечной точки при оценке эффективности (9,8%). Рассуждения о том, что кровотечения, даже крупные, более безобидны, чем нефатальные ИМ, составившие большую часть ишемических событий в PLATO, очень сомнительны, учитывая, что в значительном числе случаев под диагностикой ИМ понималась регистрация события на уровне изменений содержания сердечных тропонинов крови. Подобные ИМ по своему клиническому значению несопоставимы с крупными кровотечениями.

## ЗНАЧИМОСТЬ КРУПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОКС

К настоящему времени общепризнано, что крупные кровотечения не только несут в себе непосредственную угрозу для жизни больных, но и могут существенно увеличивать риск развития ишемических событий и риск смерти от этих событий [7–9]. Среди объяснений подобного влияния кровотечений на риск ишемических осложнений: вызванная кровопотерей артериальная гипотония с гипоперфузией сердца и мозга, переливание препаратов крови, вызывающее активацию системы гемостаза и, наконец, отмена антиагрегантов и антикоагулянтов с многократно возрастающей угрозой тромбоза. Мелкие кровотечения, приводя к отмене антитромботических средств, могут также негативно отразиться на конечной эффективности этих средств. Вполне ожидаемо, что по мере наращивания агрессивности антитромботической терапии, наряду со снижением риска ишемических событий, будет повышаться риск кровотечений. Схематично изменения этих рисков для разрешенных к применению при ОКС пероральных антитромботических средств представлены на *рисунке 1*.

## ДЕТАЛИ СРАВНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ТИКАГРЕЛОРА И КЛОПИДОГРЕЛА В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO [10]

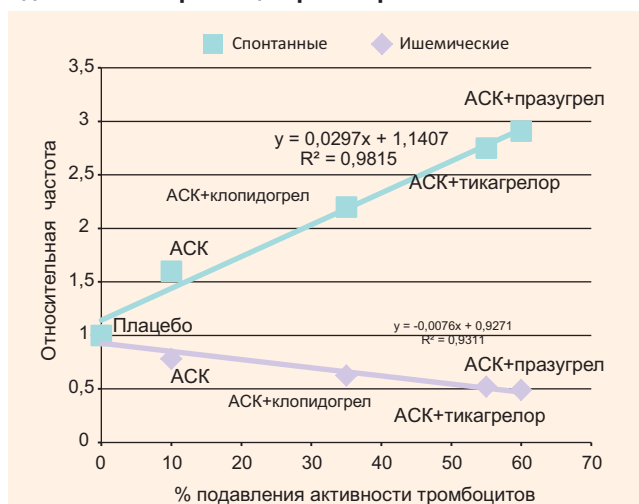
Формально частота всех крупных кровотечений в исследовании PLATO была близкой при использовании тикагрелора и клопидогрела. И это «равенство» по геморрагической безопасности, как сказано выше, является одним из объяснений преимущества тикагрелора на уровне общей смертности и главной конечной точки

исследования за счет его большего влияния на риск нефатальных ишемических событий. Учитывая общепризнанное большее подавление активности тромбоцитов при использовании тикагрелора, одинаковая геморрагическая безопасность его и клопидогрела вызывает

**Вполне ожидаемо, что по мере наращивания агрессивности антитромботической терапии, наряду со снижением риска ишемических событий, будет повышаться риск кровотечений**

серьезные сомнения [11, 12]. Дело в том, что важной особенностью учета и сравнения частоты крупных кровотечений в исследовании PLATO было включение в анализируемые кровотечения кровопотеря во время операций коронарного шунтирования (КШ). Для диагностики крупного кровотечения в этих случаях не требовалось клинических проявлений кровотечения, было достаточным переливание 4 и более доз эритроцитной массы. Переливание подобных объемов крови в связи при КШ встречается очень часто и во многих учреждениях считается рутинным и не регистрируется как кровотечение. В итоге очень значительную долю крупных кровотечений в исследовании PLATO составили кровотечения, связанные с КШ (*рис. 2*). Как и ожидалось, исходя из заданных критериев, они встречались у абсолютного большинства больных, подвергнутых КШ (более 80% в каждой группе, различие между группами из-за высокой частоты оцениваемого события ожидаемо статистически незначимо). Объединение этих геморрагиче-

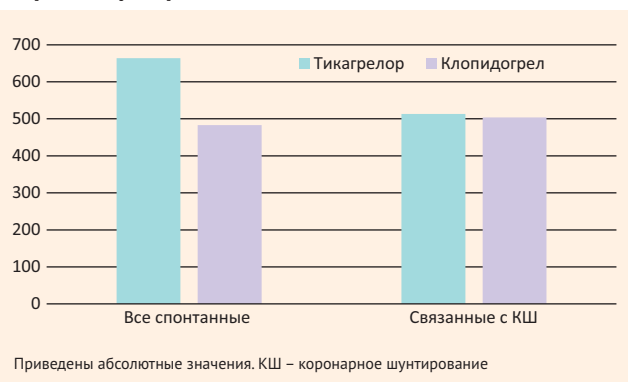
**Рисунок 1. Изменения относительной частоты ишемических и спонтанных (не связанных с процедурами) геморрагических событий по мере подавления активности тромбоцитов с помощью АСК и различных вариантов двойной антитромботической терапии**



АСК – ацетилсалициловая кислота.  
Расчеты на основании данных, представленных в Antithrombotic Trialists' Collaboration *BMJ*, 2002, 324: 71; Yusuf et al. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494; Wiviott et al. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-2015; Wallentin et al. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1-13.

ских «событий» с настоящими крупными «спонтанными» (не связанными с КШ) кровотечениями в рамках главной конечной точки геморрагической безопасности позволило замаскировать весьма существенную разницу в традиционно анализируемых и сравниваемых геморрагических событиях (рис. 2). В итоге «кровотечения», случившиеся в подгруппе больных, подвергнутых АКШ (около 10% от общего числа больных исследования PLATO), обеспечили более половины всех крупных «кровотечений» в данном исследовании. Сравнение частоты оставшихся кровотечений заставляет скептически смотреть на декларируемую сходную геморрагическую безопасность тикагрелора и клопидогрела при лечении ОКС (рис. 2). Нетрадиционный подход с включением в анализ «кровотечений», связанных с КШ, спорен не только с позиции «мягкости» критериев события (введение 4 и более доз эритроцитов), но и с позиции оценки вклада КШ в неотложное и отсроченное лечение больных с ОКС. Дело в том, что по мере расширения возможностей чрескожных внутрикоронарных вмешательств (ЧКВ) за счет совершенствования устройств, техники и навыков исполнителей частота экстренных и неотложных КШ при ОКС, крайне редко реализуемых на территории РФ, неуклонно уменьшается и в других странах [4]. Более того, в последнее десятилетие частота КШ в целом также существенно сокращается.

**Рисунок 2. Крупные спонтанные (не связанные с процедурами) кровотечения и кровотечения, связанные с коронарным шунтированием в исследовании PLATO**



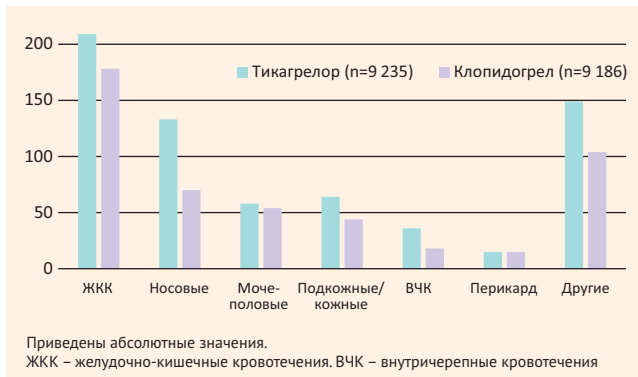
Сравнение частоты спонтанных кровотечений в исследовании PLATO позволяет настаивать на лучшей геморрагической безопасности клопидогрела, несмотря на сходную частоту кровотечений в рамках главной конечной точки и отсутствие заметной разницы по фатальным кровотечениям. Различия по крупным спонтанным кровотечениям в PLATO (рис. 1) было статистически значимым независимо от того, использовались ли для диагностики кровотечения критерии исследования PLATO (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38) или общепризнанные критерии группы TIMI (ОР 1,25; 95% ДИ 1,03–1,53). Сравнение зарегистрированных в исследовании спонтанных кровотечений (сумма крупных и мелких) было

также не в пользу тикагрелора: 8,7% против 7% в группе клопидогрела (ОР 1,27, 95% ДИ 1,14–1,42). С клинической точки зрения важно, что избыток спонтанных кровотечений при использовании тикагрелора в исследовании PLATO (при сравнении с клопидогрелом) следует суммировать с избытком кровотечений, который обеспечивает клопидогрел, добавленный к ацетилсалициловой кислоте (рис. 1) [13].

**Сравнение частоты спонтанных кровотечений в исследовании PLATO позволяет настаивать на лучшей геморрагической безопасности клопидогрела, несмотря на сходную частоту кровотечений в рамках главной конечной точки и отсутствие заметной разницы по фатальным кровотечениям**

Анализ и сравнение структуры крупных спонтанных кровотечений (рис. 3) по некоторым позициям выглядит удручающим для тикагрелора. Так, разница по частоте крупных носовых и внутричерепных кровотечений была практически двукратной (рис. 3), т. е. в относительных цифрах увеличение риска этих крупных кровотечений при сравнении с риском таких же кровотечений в группе клопидогрела составило около 100%. Разница в частоте внутричерепных кровотечений (27 случаев в группе тикагрелора против 14 случаев в группе клопидогрела) статистически значима: ОР 1,87; 95% ДИ 1,02–3,42 [11]. Дополнительное замешательство в отношении сравнения риска развития внутричерепных кровотечений в исследовании PLATO вносят противоречия в сообщения об этих событиях в разных источниках. Помимо упомянутых выше 27 случаев у получавших тикагрелор против 14 у получавших клопидогрел в анализе явных сторонников клопидогрела [11], есть и другие цифры: 26 и 14 [6], 26 и 15 [10], 28 и 17 [14] внутричерепных кровотечений у получавших тикагрелор и клопидогрел соответственно. Примечательно, что из 13 фатальных внутричерепных кровотечений 11 случились в группе тикагрелора и только 2 у получавших клопидогрел [10]. По данным других источников [11, 14] разница

**Рисунок 3. Структура крупных спонтанных (не связанных с КШ) кровотечений в исследовании PLATO**



по фатальным внутрочерепным кровотечениям еще более внушительна (формально превышает десятикратную), т. к. в группе клопидогрела от такого кровотечения умер только 1 больной [11, 14].

В рамках общей тенденции очевидной была разница и в частоте желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) (рис. 3), хотя все 5 случаев ЖКК со смертельным исходом случились у больных, получавших клопидогрел.

Среди дополнительных аргументов в пользу лучшего профиля геморрагических осложнений у клопидогрела: вдвое меньшая частота отмены препарата из-за кровотечений.

Впечатления о сходной геморрагической безопасности двух антиагрегантов у больных, подвергнутых КШ в исследовании PLATO (на основании простого сравнения частоты крупных кровотечений со своеобразными критериями этих кровотечений), не подтверждаются при детальном анализе некоторых характеристик этих геморрагических событий. Выяснилось, что при выполнении КШ в пределах 24–96 ч после прекращения приема сравниваемых лекарств число крупных и фатальных/угрожающих жизни кровотечений было количественно большим при использовании тикагрелора. Эта тенденция подтверждалась большим объемом потерь по дренажу и большим числом гемотрансфузий у получавших тикагрелор [14].

### КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Считается, что использование любого из трех пероральных блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора и празугрела) допустимо и достаточно безопасно у больных ОКС с нарушенной функцией почек, за исключением терминальной стадии почечной недостаточности, требующей заместительного лечения, т. е. диализа. В этом свете интерес представляет информация о частоте кровотечений среди больных с серьезно нарушенной азот-выделительной функцией почек в исследовании PLATO. Среди больных, получавших тикагрелор и имевших при включении в исследование расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

***С клинической точки зрения важно, что избыток спонтанных кровотечений при использовании тикагрелора в исследовании PLATO (при сравнении с клопидогрелом) следует суммировать с избытком кровотечений, который обеспечивает клопидогрел, добавленный к ацетилсалициловой кислоте***

менее 30 мл/мин, за период исследования крупные кровотечения встречались почти в два раза чаще, чем у больных с СКФ выше 30 мл/мин (19,2% против 10,3%). У получавших клопидогрел такой заметной разницы между больными с СКФ менее и более 30 мл/ч отмечено не было (11,3 и 9,9% соответственно). Количественно у

больных с СКФ менее 30 мл/мин, получавших тикагрелор, было отмечено 23 крупных кровотечения (19,3%), а у таких же больных, получавших клопидогрел, – 16 (11,3%).

***Среди дополнительных аргументов в пользу лучшего профиля геморрагических осложнений у клопидогрела: вдвое меньшая частота отмены препарата из-за кровотечений***

В свете этих данных некоторые «эксперты» настаивают на запрете использования тикагрелора у больных ОКС с существенно нарушенной функцией почек, т. е. с СКФ менее 30 мл/мин [11]. Эти же люди пытались привлечь внимание к тому, что у больных с исходно сниженной функцией почек (СКФ менее 30 мл/мин) в период исследования PLATO почечная недостаточность развивалась чаще у получающих тикагрелор (12 больных, 13,6%), чем у получающих клопидогрел (5 больных – 5,4%). Рассчитанное ими число больных ОКС (с исходной СКФ менее 30 мл/мин), которых нужно лечить тикагрелором вместо клопидогрела для развития одного случая почечной недостаточности, – 15 (95% доверительный интервал от 7 до 156) [11].

### ЕСТЬ ЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗБЕЖАТЬ ИЗБЫТКА КРОВОТЕЧЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЯ КЛОПИДОГРЕЛ ВМЕСТО ТИКАГРЕЛОРА?

Теоретически такая возможность существует, однако практических подходов к реализации этой идеи пока не представлено. При испытании основного конкурента тикагрелора празугрела (также увеличивавшего риск кровотечений при сравнении его с клопидогрелом) фактически сразу по итогам исследования были обозначены больные, у которых празугрел из-за чрезмерного риска кровотечений использовать нельзя. Ими оказались больные ОКС старше 75 лет или перенесшие в прошлом цереброваскулярное событие (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) [15].

Вполне очевидно, что критериями исключения исследования PLATO, призванными геморрагически обезопасить больных, с подобной целью воспользоваться не удастся. Наличие почечной недостаточности, требующей диализа, клинически значимая тромбоцитопения и клинически значимая анемия являются весомыми ограничителями и для использования клопидогрела. Более того, выяснилось, что выделить очевидно угрожаемую подгруппу больных (как это имело место в случае с празугрелом) или предсказать избыточный риск кровотечений при применении тикагрелора, пользуясь клиническими характеристиками больных и наиболее освоенной шкалой CRUSADE, нельзя [10].

Помощи в отборе больных для лечения клопидогрелом вместо тикагрелора не окажут и официальные противопоказания к использованию тикагрелора, т. к. они содержат всего 3 пункта (не считая непереносимости лекарства): указания на внутрочерепное кровотечение у

прошлом, активное кровотечение в момент принятия решения о назначении тикагрелора и наличие печеночной недостаточности (умеренной и тяжелой). Каждый из этих трех пунктов может препятствовать и назначению клопидогрела.

**Наличие почечной недостаточности, требующей диализа, клинически значимая тромбоцитопения и клинически значимая анемия являются весомыми ограничителями и для использования клопидогрела**

Трудности с обозначением подходов к обеспечению большей геморрагической безопасности тикагрелора, а главное, снижение общей смертности при его применении в исследовании PLATO, используемое как окончательный аргумент в пользу глобальной безопасности препарата, позволили разместить тикагрелор в действующих рекомендациях на приоритетных позициях [1–5] без ограничений, позволяющих обеспечить его дополнительную гемор-

рагическую безопасность. Очевидно, что для широкого внедрения поголовного применения тикагрелора требуется дополнительная информация о его геморрагической безопасности, полученная в реальной клинической практике, например в крупных регистрах. Наибольший интерес представляют данные о популяции больных с риском кровотечений: старческого возраста, с серьезным нарушением функции почек, с крупными кровотечениями в прошлом, перенесших ишемический инсульт, имеющих клинически значимую анемию и низкую массу тела.

До появления такой информации практическим врачам при выборе между клопидогрелом и тикагрелором придется руководствоваться личными соображениями и подходами и/или предпринимать дополнительные усилия для обеспечения безопасного применения тикагрелора в виде минимизации дозы ацетилсалициловой кислоты, обеспечения как минимум той же частоты визитов наблюдения, что использовалась в исследовании PLATO, обучения больных и их родственников распознаванию признаков кровотечения, поголовного назначения ингибиторов протонной помпы или H<sub>2</sub>-блокаторов.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: e139-e228.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD 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, 127: e362-425.
- Steg G, James DK, Atar D et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *European Heart Journal*, 2012, 33: 2569-2619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
- Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П. и соавт. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*, 2014, IX(4): 3-60. / Ruda M.Y., Averkov O.V., Golitsin S.P. et al. Diagnostics and therapy of acute myocardial infarction payments with ST-segment elevation on electrocardiogram. *Kardiologichesky Vestnik*, 2014, IX (4): 3-60.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006, 114: 774-782.
- Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2009, 30: 655-661.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1457-1466.
- Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2933-2944. doi:10.1093/eurheartj/ehr422.
- DiNicolantonio JJ, D'Ascenzo F, Tomek A, Chatterjee S, Niaz AK, Biondi-Zoccai G. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 1739-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.135.
- de Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2919-2921.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494-502.
- FDA ticagrelor review of complete response – drug approval package. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022433Orig1s000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000TOC.cfm). In: Administration UFA, editor. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, 2011.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-2015.