

Artículo Original de Investigación

Estrategia antiplaquetaria en el Registro ARGEN-IAM

Antiplatelet strategy in the ARGEN-IAM Registry

Juan Muntaner, Hernán Cohen Arazi, Sebastián Mrad, Lorena López, Joaquín Perea, Leonardo Schiavone, Heraldo D'Imperio, Adrián Charask, Juan Gagliardi, En representación del grupo de trabajo del registro ARGEN-IAM

Federación Argentina de Cardiología - Sociedad Argentina de Cardiología

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 27 de Febrero de 2021

Aceptado después de revisión

el 4 de Abril de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Registro.

IAM con ST.

Antiagregación plaquetaria.

Clopidogrel. Ticagrelor.

Prasugrel.

Keywords:

Registry.

STEMI.

Platelet antiaggregation.

Clopidogrel. Ticagrelor.

Prasugrel.

RESUMEN

ARGEN-IAM-ST es un registro nacional, prospectivo, multicéntrico, observacional, coordinado por la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología.

Material y métodos: Se analizan 3331 pacientes, con infarto de miocardio con elevación del ST, en el período 2015 a 2018. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población, los tratamientos realizados y se evaluaron las diferencias existentes entre los pacientes tratados con clopidogrel o con los nuevos antiagregantes (no clopidogrel: ticagrelor / prasugrel).

Resultados: Los infartos estuvieron localizados en cara anterior en 1566 pacientes (47%), y otros 1566 pacientes (47%) en cara inferior. Estrategia de reperfusión recibieron 84% de los pacientes, con angioplastia del vaso culpable el 86%. El Tiempo puerta balón fue 117 (64-230) minutos, con solo 26% de las ATC realizadas en los primeros 90 minutos desde el ingreso. El agente antiplaquetario más empleado fue clopidogrel (76%) y el restante 24% fue tratado con los llamados "nuevos antiagregantes" (prasugrel / ticagrelor). El mayor uso de los "nuevos antiagregantes" se dio en pacientes con cobertura de prepaga o privada (OR 5.1 (4.1-6.2), $p < 0.0001$), en pacientes con ATC previa OR 1.5 (1.16-2) $p = 0.02$, en diabéticos OR 1.37 (1.12- 1.68), $p = 0.002$, y aquellos sujetos en los que la angioplastia se realizó en los primeros 90 minutos desde el ingreso OR 3.0 (2.5-3.5) $p < 0.001$. Clopidogrel fue el antiagregante preferido en ≥ 65 años. La mortalidad global en los pacientes tratados con clopidogrel fue 8.71%.

Conclusiones: En el registro ARGEN-IAM-ST, de 2015 a 2018, fueron distintas las estrategias de reperfusión empleadas, preferentemente doble antiagregación con clopidogrel, con el probable condicionamiento económico que impide la migración a los llamados "nuevos antiagregantes". La mayor tasa de mortalidad intra-hospitalaria en el grupo tratado con clopidogrel debe ser un llamado de atención a favor de considerar el uso de los "nuevos antiagregantes".

Antiplatelet strategy in the ARGEN-IAM Registry

ABSTRACT

ARGEN-IAM-ST is a national, prospective, multicenter, observational registry, coordinated by the Argentine Society of Cardiology and the Argentine Federation of Cardiology.

Material and methods: There were 3331 patients with ST elevation myocardial infarction analyzed in the period 2015 to 2018. A descriptive analysis of the characteristics of the population, treatments performed, and differences between the patients treated with clopidogrel or with the new antiplatelet drugs (not clopidogrel: ticagrelor / prasugrel) was made.

Results: The infarcts were located on the anterior wall in 1566 patients (47%), and another 1566 patients (47%) on the inferior wall. Reperfusion strategy was applied on 84% of the patients, with angioplasty of the culprit vessel in 86%. Door-to-balloon time was 117 (64-230) minutes, with only 26% of the angioplasties performed in the first 90 minutes after admission. The most widely used antiplatelet agent was clopidogrel (76%) and the remaining 24% was treated with the so-called "new antiplatelet agents" (prasugrel / ticagrelor). The greatest use of the "new antiaggregants" occurred in patients with prepaid or private health insurance (OR 5.1 (4.1-6.2), $p < 0.0001$), in patients with previous angioplasty OR 1.5 (1.16-2) $p = 0.02$, diabetic patients OR 1.37 (1.12-1.68), $p = 0.002$, and those subjects in whom angioplasty was performed within the first

90 minutes after admission OR 3.0 (2.5-3.5) $p < 0.001$. Clopidogrel was the preferred antiplatelet in ≥ 65 years. Overall mortality in clopidogrel-treated patients was 8.71%.

Conclusions: In the ARGEN-IAM-ST registry, from 2015 to 2018, the reperfusion strategies used were different, preferably double antiaggregation with clopidogrel, with financial conditions probably preventing migration to the so-called "new antiplatelet drugs". The higher in-hospital mortality rate in the group treated with clopidogrel should be a wake-up call in favor of considering the use of "new antiplatelet drugs".

INTRODUCCIÓN

En la actualidad un alto porcentaje de pacientes que cursan un Síndrome Coronario Agudo (SCA), es tratado con revascularización percutánea, y en más del 90% de los casos se asocia al implante de un stent liberador de fármacos, menos del 20% recibe solo terapia farmacológica y un porcentaje menor es revascularizado quirúrgicamente¹.

Los pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCA-ST) se benefician con la doble antiagregación plaquetaria, independientemente de la terapia de reperfusión. En pacientes que reciben terapia fibrinolítica el clopidogrel es el fármaco de elección^{2,3}. En los pacientes sometidos al intervencionismo percutáneo se recomienda la combinación de aspirina con inhibidores más potentes del receptor P2 Y12^{4,5,6,7}.

Los estudios realizados para comparar la mejor estrategia permitieron identificar subpoblaciones que presentan mayor riesgo y que requieren de antiplaquetarios más potentes, básicamente a expensas de incremento de hemorragias.

Existen limitaciones en la selección de la estrategia, relacionadas con la disponibilidad, factores económicos y condiciones clínicas individuales que pueden derivar en la preferencia de un fármaco, tal como queda demostrado en los registros de la vida real^{8,9} en contraposición a los hallazgos de los estudios clínicos aleatorizados previamente señalados.

El objetivo de este reporte es mostrar la realidad del empleo de los antiagregantes plaquetarios, en nuestro medio, en el contexto de los SCA-ST, con los datos del registro ARGEN-IAM. Se analiza la evolución temporal, y se pretende identificar variables asociadas a la indicación de los nuevos agentes antiplaquetarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las características del registro ARGEN-IAM-ST han sido descriptas previamente^{10,11}. En resumen, se trata de un registro prospectivo, multicéntrico, nacional y observacional, coordinado por la Sociedad Argentina de Cardiología y Federación Argentina de Cardiología.

Una primera etapa incluyó un análisis transversal de una cohorte de pacientes con IAMC-ST en las primeras 36 horas de evolución, de noviembre de 2014 a diciembre de 2015. Participaron 247 centros del país y se incorporaron 1759 pacientes. Desde 2015 a la actualidad, se continuó con el registro continuo, invitando a los mismos centros a participar. El presente análisis incorporó los pacientes incluidos hasta 2018.

Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población, los tratamientos realizados y se evaluaron las diferencias entre los pacientes tratados con clo-

pidogrel o con nuevos antiagregantes (no clopidogrel: ticagrelor / prasugrel).

Análisis Estadístico.

Las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencias y porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza. Para variables cuantitativas se utilizan medias \pm DS o medianas y rangos intercuartiles (RIC 25-75) de acuerdo con su distribución. El análisis de variables discretas se realizó usando tablas de contingencia. Para el análisis utilizó el programa Stata 10.0[®] y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Se seleccionaron las variables a incluir en el modelo de regresión logística múltiple para determinar las variables asociadas en forma independiente con el uso de nuevos antiagregantes, considerando relevantes las que modificaran los coeficientes $> 10\%$ o tuvieran una $p \leq 0,10$. En el modelo final, un valor de $p < 0,05$ se consideró indicativo de significación estadística. Cada una de las variables fue evaluada mediante la prueba de Kruskal-Wald, "likelihood ratio test" y la variación del coeficiente con respecto al estimado para esa variable en el modelo simple.

Para el presente análisis se seleccionaron todos los pacientes, los de la cohorte inicial y los del registro continuo que tuvieran todos los datos completos.

Consideraciones éticas.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Sociedad Argentina de Cardiología y registrado en clinicaltrials.gov con el número NCT2458885.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 3331 pacientes con SCA-ST, 1759 (52.8%) de la primera cohorte y 1572 (47.2%) del registro continuo que mantiene la incorporación en 23 provincias de Argentina y un distrito federal. Las características de la población incluida en el Registro se detallan en la **Tabla 1**.

La cobertura de salud fue del 40% en el sistema de salud público y el 60% restante entre prepagas, obras sociales y privado.

Los infartos estuvieron localizados en cara anterior en 1566 pacientes (47%) y en 1566 pacientes (47%) en cara inferior, 91% fueron categorizados en clase killip y Kimball 1 o 2.

Dieciséis por ciento de los pacientes no recibieron ninguna estrategia de reperfusión, 14.5% fueron trombolizados (94% con estreptoquinasa), y el resto fueron tratados con angioplastia del vaso culpable, 45% en territorio de arteria descendente anterior (DA), 35% en coronaria derecha (CD)

TABLA 1.
Características de la población incluida en el Registro.

| Variable | N(%) / x ± DE / Md (IIC) |
|------------------------------------|--------------------------|
| Edad | 60.8 + 11.9 AÑOS |
| Sexo masculino | 2639 (79.3%) |
| Diabetes | 716 (23%) |
| Tabaquismo | 1496 (46%) |
| Dislipidemia | 1,310 (41.2%) |
| Hipertensión arterial | 1932 (59%) |
| Índice de masa corporal | 28 (25,5-31) |
| Infarto previo | 347 (11%) |
| IC previa | 68 (2.2%) |
| EPOC | 130 (4.2%) |
| Insuficiencia renal crónica | 39 (2.4%) |
| Revascularización coronaria previa | |
| • ATC previa | 576 (17.3%) |
| • CRM previa | 106 (3.2%) |
| ACV previo | 133 (4%) |

IC: Insuficiencia Cardíaca, EPOC: Enfermedad Obstructiva crónica, ATC: Angioplastia Transluminal Coronaria, CRM: Cirugía de Revascularización Miocárdica.

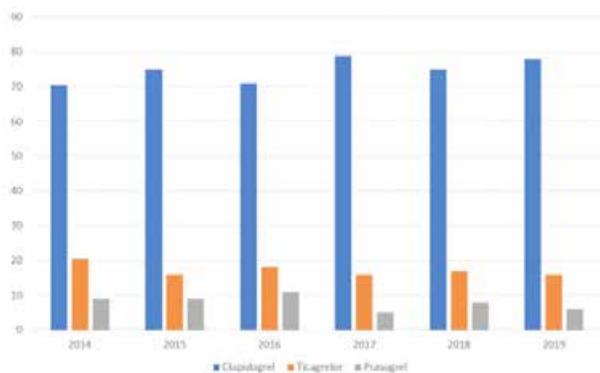


FIGURA 1.
Tratamiento antiplaquetario a lo largo del Registro

y 13% en circunflexa (CX)). Treinta y cinco pacientes tenían lesión de TCI y 6 fueron tratados con ATC de este vaso.

El Tiempo puerta balón fue de 117 (64-230) minutos, con solo 26% de las ATC realizadas en los primeros 90 minutos desde el ingreso. El 95.4% de las angioplastias fueron exitosas (58% con implante de stents metálicos y 37% con stents liberadores de fármacos (DES).

El 74% de los pacientes internados no recibían tratamiento previo con aspirina (AAS), 99.1% recibió AAS al ingreso, 74.8% fueron tratados con clopidogrel, 17.1% con ticagrelor, 8.1% con prasugrel; y 7.9% recibieron inhibidores GP IIb-IIIa. En la **Figura 1** se muestra la evolución del tratamiento antiplaquetario a lo largo del Registro.

TABLA 2
Análisis multivariado de las características tomadas en cuenta para la selección del agente antiplaquetario.

| Variable | Odds Ratio | IC 95% |
|---------------------|------------------|--------|
| No clopidogrel | 0.57 (0.33-0.96) | 0.036 |
| Diabetes | 2.12 (1.46-3.1) | 0.0001 |
| Edad más de 65 años | 4.1 (2.8-6.1) | 0.0001 |
| Reperusión | 0.77 (0.5-1.2) | 0.29 |
| ATC primaria | 0.87 (0.6-1.3) | 0.49 |

ATC: Angioplastia Transluminal Coronaria.

TABLA 2
Características asociadas a riesgo de sangrado..

| Variable | OR (IC 95%) | P |
|---------------------|-----------------|-------|
| No clopidogrel | 0.76 (0.26-2.3) | 0.63 |
| Diabetes | 0.89 (0.35-2.3) | 0.8 |
| Edad más de 65 años | 4.7 (1.97-11.4) | 0.001 |
| Bajo peso | 3.27 (1.44-7.4) | 0.004 |
| Fibrinólisis | 2.6 (1.1-6.2) | 0.03 |

Al agrupar el tratamiento antiplaquetario que recibieron los pacientes se conformaron 2 grupos: 76% fueron tratados con clopidogrel y 24% con los llamados “nuevos antiagregantes” (prasugrel / ticagrelor) se evaluaron las características de la población que se asociaron a esta elección.

En todos los subgrupos analizados se utilizó más clopidogrel que los nuevos antiagregantes **Tabla 2**, destacando la preferencia por alguno de ellos en determinados escenarios. La tasa de utilización de “nuevos antiagregantes” (ticagrelor/prasugrel) fue mayor en pacientes con cobertura de prepaga o privada OR 5.1 (4.1-6.2), p <0.0001, en pacientes con ATC previa OR 1.5 (1.16-2) p=0.02, en diabéticos OR 1.37 (1.12- 1.68), p=0.002, y en los que se realizó la angioplastia dentro de los 90 minutos del ingreso OR 3.0 (2.5-3.5) p <0.001. Clopidogrel fue preferido en mayores de 65 años (36.6% del total de la población) OR 1.5 (1.25- 1.8), p <0.001; en pacientes transferidos desde otros centros para cumplir tratamiento (44% de los pacientes provenían de otra institución) OR 2.1 (1.7- 2.5) p <0.001; y en los pacientes reperfundidos con fibrinolíticos OR 3.2 (2.36- 4.5) p <0.001. La localización del infarto en el ECG no se asoció a diferencias en la selección del agente antiplaquetario.

La mortalidad global en los pacientes tratados con clopidogrel fue 8.7% (OR 1.44, 1.04-2, p < 0.001); mayor que con ticagrelor: 3.9% (OR 0.44, 0.28-0.68, p <0.0001); o con prasugrel: 5.6% (OR 0.65, 0.4-1.1, p=0.11).

La edad, el bajo peso y el tratamiento fibrinolítico se asociaron a mayor sangrado (**Tabla 3**).

DISCUSION

El registro ARGEN-IAM-ST es una representación de las estrategias de tratamiento en la vida real en nuestro país.

La estrategia de antiagregar con clopidogrel sigue siendo la preferida en el tratamiento del SCA-ST, no obstante, las recomendaciones actuales de las guías de tratamiento. Es de destacar que algunas condiciones clínicas se asociaron a mayor utilización de los “nuevos” inhibidores P2Y12. Los pacientes con antecedentes de angioplastia previa y diabetes, y a la vez reperfundidos con angioplastia directa, en ocasión de este nuevo evento coronario, en los primeros 90 minutos desde el ingreso, tuvieron mayor tasa de empleo con los “nuevos antiagregantes”. Los pacientes reperfundidos con fibrinolíticos, derivados de otros centros y los sujetos añosos recibieron más frecuentemente clopidogrel. La mortalidad fue menor en el grupo de pacientes tratado con nuevos antiagregantes sin incremento del sangrado. Es importante señalar que por tratarse de una cohorte de un registro, no se pueden eliminar todos los sesgos posibles, aun recurriendo al análisis multivariado.

Un metaanálisis reciente que incluyó 52816 pacientes de 12 estudios aleatorizados, muestra que prasugrel y ticagrelor disminuyen eventos isquémicos comparados con clopidogrel en el manejo de un SCA¹².

El empleo de los distintos antiagregantes en la vida real difiere según las regiones. El registro italiano de antiagregantes en SCA, **START-ANTIPLATELET**, rama del registro **START** (*Survey on anTicoagulated pAtients RegisTer*), muestra que el P2Y12 más usado es el ticagrelor¹³; en contraste en el registro polaco **ORPKI national registry** (*Polish National dataset, prospectively collected data on PCI practice in Poland*), el P2Y12 más usado sigue siendo el clopidogrel¹⁴.

En el contexto de angioplastia primaria en SCA-ST, la elección de ticagrelor o prasugrel, podría explicarse por la mayor velocidad de acción de estos fármacos respecto al clopidogrel, especialmente considerando la baja utilización de inhibidores de GP IIb/IIIa. La superioridad de uno u otro de los “nuevos” P2Y12 orales es actualmente motivo de intenso debate^{15,16}.

Los pacientes añosos fueron un grupo que presentó excesivo sangrado con prasugrel y bien podrían beneficiarse con clopidogrel. El registro **SCAAR** (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) incluyó 15097 pacientes con SCA-ST y SCA-SST, de los cuales 2929 (19,4%) fueron tratados con ticagrelor. El riesgo de sangrado intrahospitalario fue mayor con ticagrelor, sin que hubiere beneficio en el punto final primario de muerte o trombosis del stent¹⁷.

Los pacientes añosos, 30% mayores de 75 años, tasa porcentual del doble de la registrada en el estudio **PLATO**, fueron un grupo que presentó excesivo sangrado con prasugrel y podrían beneficiarse con clopidogrel.

En el estudio **POPular-AGE**¹⁸, que evaluó pacientes con SCA no ST, a partir de los 70 años, se observó que el tratamiento con clopidogrel redujo el sangrado sin incremento del número de eventos trombóticos en relación vinculante a los “nuevos” antiplaquetarios.

En el registro **ARGEN-IAM** fue baja la tasa de utilización de prasugrel, similar a lo que ocurrió en otros registros internacionales¹⁹.

En pacientes que reciben terapia fibrinolítica existe evidencia favorable con doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. Ticagrelor no fue inferior a clopidogrel, sin evidencia de mayor sangrado²⁰.

El antecedente de diabetes podría ser un determinante para la elección de los “nuevos” agentes antiplaquetarios, basado en las teorías fisiopatológicas sobre mayor reactividad plaquetaria e inflamación en este subgrupo de pacientes; sin embargo, esta presunción no se reflejó en el registro **ARGEN-IAM**.

La cobertura de salud y los aspectos económicos son determinantes en la selección de las estrategias de tratamiento en Argentina y en el mundo²¹. El registro **ARGEN-IAM** no indagó específicamente este tema. La cobertura de salud con prepaga o privada se asoció significativamente a la elección inicial del fármaco antiplaquetario. No pudo establecerse si la causa fue la disponibilidad del fármaco en el centro de salud al que se tiene acceso de acuerdo a la cobertura de que dispone, o a la posibilidad de sostener el tratamiento en el tiempo según criterio del médico tratante o del propio paciente.

Limitaciones.

El registro **ARGEN-IAM** en SCA-ST es el más importante realizado en Argentina. Por tratarse de un registro voluntario de instituciones afiliadas a la Sociedad Argentina y a la Federación Argentina de Cardiología, puede no ser completamente representativo de la realidad de todo el país. No obstante, lo señalado, el registro **ARGEN-IAM** cumple con los estándares de calidad regulados por autoridades éticas y científicas que garantizan la fidelidad de los datos reportados.

CONCLUSIONES

El análisis del registro **ARGEN-IAM** muestra que desde 2014 al 2018 los pacientes incorporados fueron tratados con diferentes estrategias de reperfusión, preferentemente doble antiagregación, con clopidogrel en lugar de la primera selección recomendada por las guías actuales, ticagrelor y prasugrel, con poca variación a lo largo del tiempo.

Si bien existen características individuales como determinantes para la selección, podría también existir un condicionamiento económico que impide una migración más marcada en subpoblaciones específicas, en las que existe evidencia de beneficio con los “nuevos” agentes antiplaquetarios.

Las diferencias en mortalidad intra-hospitalaria a favor de los “nuevos” antiagregantes constituyen una alerta, generadora de hipótesis para futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Stone GW. Acute coronary syndromes in 2013: Optimizing revascularization strategies in patients with ACS. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11(2):67-68.
2. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al on behalf of COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1607-21.

3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al on behalf of CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* **2005**; 352 (12): 1179-89.
4. Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2018**; 39 (02): 119-77.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al on behalf of TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2007**; 357 (20): 2001-2015.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al on behalf of PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2009**; 361 (11): 1045-57.
7. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al on behalf of CURRENT-OASIS Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* **2010**; 376 (9748): 1233-43.
8. Jukema JW, Lettino M, Widimsky P, et al. Contemporary registries on P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndromes in Europe: overview and methodological considerations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **2015**; 2: 232-44.
9. Danchin N, Lettino M, Zeymer U, et al on behalf of the PIRAEUS group. Use, patient selection and outcomes of P2Y12 receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharm therapy* **2016**; 2 (3): 152-67. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw003>
10. Gagliardi JA, Charask A, Perna E, et al. Encuesta nacional de infarto agudo de miocardio con elevación del ST en la República Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Argent Cardiol* **2016**; 84: 548-57.
11. Gagliardi JA, Charask A, Perna E, et al. Encuesta nacional de infarto agudo de miocardio con elevación del ST en la República Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Fed Arg Cardiol* **2017**; 46 (1): 15-21.
12. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52,816 Patients from 12 Randomized Trials. *Circulation* **2020**; 142 (2): 150-160.
13. Marcucci R, Patti G, Calabrò P, et al. Antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: Real-world data from the START-Antiplatelet Italian Registry. *PLoS ONE* **2019**; 14 (7): e0219676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219676>
14. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Contemporary use of P2Y12 inhibitors in patients with STsegment elevation myocardial infarction referred to primary percutaneous coronary interventions in Poland: Data from OR-PKI national registry. *J Thromb Thrombolysis* **2018**; 45: 151-57.
15. Rafique AM, Nayyar P, Wang TY, et al. Optimal P2Y12 inhibitor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* **2016**; 9: 1036-46.
16. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* **2019**; 381: 1524-34.
17. Völz S, Petursson P, Odenstedt J, et al. Ticagrelor is Not Superior to Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI: A Report from Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc* **2020**; 9: e015990. doi: 10.1161/JAHA.119.015990.
18. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* **2020**; 395: 1374-81.
19. Sheikh Rezaeis, Gleiss A, Reichardt B, Wolzt M. Use of Clopidogrel, Prasugrel, or Ticagrelor and Patient Outcome after Acute Coronary Syndrome in Austria from 2015 to 2017. *J Clin Med* **2020**; 9 (11): 3398.
20. The Writing Committee for the TREAT Study Group. Ticagrelor vs Clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* **2018**; 3: 391-99.
21. Patel A, Vidula M, Kishore SP, et al. "Building the case for clopidogrel as a World Health Organization essential medicine," *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2015**; 8 (4): 447-51.