

Farmaci antiaggreganti

Antiplatelet drugs

Summary

Antiplatelet drugs still play a pivotal role in patients with atherothrombotic disease. In the last years several new agents more effective than aspirin and clopidogrel have been introduced. These new drugs seem to reduce the risk of new events without a significant increase in the risk of bleeding. This article reviews the evidence for current antiplatelet agents in patients with atherothrombotic disease with special emphasis in acute coronary syndromes.

Cacciapuoti F. *Antiplatelet drugs. Trends Med* 2015; 15 (1):11-16.

©2015 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

key words:

**platelet
antiplatelet drugs
clopidogrel
IIb/IIIa receptor
prasugrel
eptifibratide
dipyridamole
tirofiban
aspirin**

Introduzione

Il trattamento profilattico da attuare nel caso che sussistano condizioni in grado di generare un trombo è costituito dai farmaci antiaggreganti. Al contrario, in presenza di un trombo già organizzato si farà ricorso ai farmaci anticoagulanti, in grado di prevenire l'attivazione della cascata coagulativa. Come è noto, questa si conclude con la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e la sua deposizione sul trombo piastrinico che diventerà perciò in un trombo definitivo.

Va aggiunto che la capacità protettiva dei farmaci antiaggreganti è abbastanza relativa, sia quando vengano somministrati in prevenzione primaria che secondaria. Questa ridotta "protezione" è da riportare ad una "resistenza" verso la azione terapeutica, imputabile a fattori diversi. Tra questi vanno annoverati il sottodosaggio del farmaco, l'entità del suo assorbimento enterico, alcuni polimor-

fismi genetici che favoriscono la coagulazione, la contemporanea somministrazione di sostanze farmacologiche e non, capaci di interferire con il suo assorbimento, etc.

Quest'ultima premessa era necessaria per rendersi conto dei risultati, talora insoddisfacenti, che si possono ottenere con l'impiego degli antiaggreganti piastrinici.

Meccanismo di azione dei farmaci antiaggreganti

L'azione farmacologica dei farmaci antiplastrinici consiste nella liberazione di adenosin-difosfato (ADP) dai granuli delle piastrine (degranolazione)¹. L'ADP così liberato va a stimolare la fosfolipasi A₂ che agisce su un fosfolipide di membrana contenente l'acido arachidonico (AA). L'AA è il substrato della Cicloossigenasi ed è il precursore del Trombossano A₂ (TXA₂). Questo si forma infatti a partire


 **Federico Cacciapuoti**
Dipartimento di Medicina Interna
Il Università degli Studi di Napoli
Piazza Luigi Miraglia, 2
80138 Napoli -NA-

Tabella 1. Classificazione dei farmaci ad azione antiaggregante.

Classe	Molecole
Inibitori della COX-1 piastrinica	Acido acetilsalicilico
Inibitori delle fosfodiesterasi	Dipiridamolo, Cilostazolo
Tienopiridine	-Ticlopidina (I generazione) -Clopidogrel (II generazione) -Prasugrel (III generazione)
Inibitori diretti del recettore P2Y12	Cagrelor, Tigagrelor, Elinogrel
Inibitori della GP IIb/IIIa	Abciximab; Eptifibatide; Tirofiban

dall'Arachidonato seguendo la via della Ciclo-Ossigenasi (COX) e la sua azione consiste nello stimolare l'adesione delle piastrine limitatamente alla sede della lesione². Oltre a questa azione, l'ADP liberato dai granuli piastrinici densi agisce anche su due recettori purinergici piastrinici (P2Y1 ed il PY12), favorendo l'ulteriore formazione di TXA₂, un aumento della concentrazione citosolica di Ca⁺⁺ e l'inibizione della sintesi di cAMP³. Il TXA₂ infine provoca l'attivazione di una particolare Integrina, un recettore di superficie della piastrina e della Glicoproteina IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Questa, un volta formata, provoca modificazioni conformazionali della piastrina, che si traducono in un aumento dell'affinità di legame fra il fattore di von Willebrand ed il fibrinogeno. Per effetto questa aumentata affinità, ogni molecola di fibrinogeno può legarsi a due recettori GPIIb/IIIa, stabilendo di conseguenza un legame fra due piastrine⁴. Tale legame, moltiplicato per il numero delle piastrine accorse nella sede della lesione, è alla base del fenomeno dell'aggregazione piastrinica. Poiché il numero di questi recettori (GPIIb/IIIa) sulla superficie piastrinica è molto alto (da 40.000 a 80.000), la quanti-

tà degli aggregati piastrinici che si può formare è elevato⁵. Gli antiaggreganti maggiormente utilizzati sono così raggruppati (tabella 1).

Acido Acetil-Salicilico

Numerosi farmaci sono in grado di ostacolare l'aggregazione delle piastrine, interferendo con le loro funzioni o modificandole. Tra questi, il più antico ed uno dei più utilizzati ancora oggi, è sicuramente l'Acido Acetil-Salicilico (ASA). Questa sostanza, somministrata a dosi variabili da 75 a 160 mg, è in grado di inattivare il Trombosano A₂ (TXA₂), un potente induttore dell'aggregazione piastrinica. L'inattivazione del TXA₂ si realizza attraverso l'inibizione della Ciclo-Ossigenasi-1 piastrinica (COX-1). Tale inibizione è ottenuta tramite l'acetilazione irreversibile di un residuo di serina situato in posizione 529. Dopo l'acetilazione, le piastrine non sono in grado di rigenerare la propria dotazione enzimatica, per cui il deficit di COX-1 è irreversibile, a meno che non si pratichi una reinfusione piastrinica.

In realtà l'ASA inattiva in modo permanente sia la COX-1 che la COX-2, che però ha un effetto anti-infiammatorio. Poiché

l'azione inibitoria esercitata sulla COX-1 è 50-100 volte superiore rispetto a quella esercitata sulla COX-2 ne deriva che, per ottenere un effetto anti-infiammatorio sono necessarie dosi di ASA almeno 50 volte superiori rispetto a quelle adoperate per ottenere un'azione anti-aggregante. Ciò rende conto del perché, ai fini dell'azione anti-aggregante sono richieste dosi ridotte del farmaco (da 75 a 100 mg) mentre, per conseguire un effetto anti-infiammatorio sono necessarie dosi notevolmente più elevate (almeno 500 mg). Sono stati anche descritti effetti dell'ASA sull'emostasi, non correlati alla sua capacità di inattivare la CPX-1 piastrinica. Essi comprendono l'inibizione della funzione piastrinica, l'induzione della fibrinolisi e la soppressione della coagulazione mediante meccanismi non ancora completamente noti. Dopo somministrazione orale, l'ASA è rapidamente assorbito nello stomaco e nel duodeno, con livelli di picco che vengono raggiunti dopo 30-40 minuti. Come per tutti gli antiaggreganti, anche per l'ASA esiste un problema di "resistenza", intesa come incapacità della sostanza di inibire la produzione di TXA₂-COX dipendente⁶. Le stime attuali indicano che oltre

il 30% dei pazienti trattati può presentare una risposta insufficiente. Per spiegare questo dato, è stata recentemente chiamata in causa la formazione di una particolare varietà di TXA₂ resistente all'ASA⁷.

Impiego dell'ASA

L'ASA è utilizzato nel trattamento dell'infarto miocardico acuto, sia in prevenzione primaria che secondaria⁸. Nei pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico, la sua assunzione determina una significativa riduzione di ristinosi, sia a breve che a lungo termine⁹. In particolare, è stato segnalato che dopo impianto di uno stent coronarico l'ASA è in grado di ridurre di circa il 25% il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (IMA, ictus)¹⁰. Il farmaco è inoltre impiegato per il trattamento dell'angina instabile e per le manifestazioni tipiche dell'angina stabile, allo scopo di ridurre la frequenza e la gravità di un successivo IMA. L'ASA è utilizzato anche nella prevenzione e nel trattamento dell'ictus ischemico e del TIA, dove è risultato efficace anche ai fini della diminuzione delle recidive e dei deficit motori e/o sensitivi permanenti. Anche la *claudicatio intermittens* si giova del suo impiego prolungato.

Dipiridamolo e inibitori delle fosfodiesterasi

Il farmaco più noto appartenente a questo gruppo di antiaggreganti è il *dipiridamolo*. È un composto pirimido-pirimidinico, le cui proprietà antiaggreganti e vasodilatanti derivano dalla sua capacità di incrementare la produzione endoteliale della prostaciclina (PGI₂)¹¹. La PGI₂ svolge un'azione opposta a quella svolta dal TXA₂, per cui favo-

risce la vasodilatazione ed esercita un'azione inibente sull'aggregazione piastrinica. Grazie al suo effetto vasodilatante, è possibile che il farmaco provochi una ipotensione importante allorquando venga somministrato in associazione ad altri vasodilatatori (es. calcioantagonisti). Il dipiridamolo aumenta inoltre i livelli di cAMP intraplastrinico per inibizione della fosfodiesterasi piastrinica, un enzima che favorisce la trasformazione dell'AMP in cAMP. Infine, il farmaco agisce anche bloccando la captazione dell'adenosina che, a sua volta, stimola l'adenilcicliasi piastrinica. Attualmente il farmaco è poco utilizzato come antiaggregante rispetto all'ASA, sia per la sua ridotta biodisponibilità che per l'assorbimento piuttosto variabile, anche se da alcuni anni è disponibile in formulazione a cessione protratta. Da alcuni anni è stata immessa in commercio una combinazione di dipiridamolo a rilascio controllato ed ASA a basse dosi, che consente di ottenere una più efficace azione antiaggregante¹². È viceversa molto utilizzato nell'ecocardiografia da stress per le sue capacità di provocare tachicardia e vasodilatazione¹³.

Tienopiridine

Questi farmaci inibiscono la via ADP-dipendente dell'attivazione piastrinica. È noto che l'ADP svolge un ruolo importante sia nell'emostasi che nella trombosi. La sua trasduzione all'interno delle piastrine coinvolge due recettori: il P2Y₁ ed il P2Y₁₂. Di questi, il secondo ricopre un ruolo fondamentale nel processo di aggregazione piastrinica. In particolare, esso favorisce un poten-

ziamento della secrezione piastrinica indipendente dalla sintesi del TXA₂, provoca la stabilizzazione degli aggregati piastrinici indotta dalla trombina e favorisce la regolazione della funzione piastrinica. Si distinguono tienopiridine di prima, seconda e terza generazione¹⁴. Le tienopiridine di prima e seconda generazione sono quelle usate più frequentemente e sono rappresentate rispettivamente dalla ticlopidina e dal clopidogrel, molecole strutturalmente correlate. Il loro meccanismo di azione consiste, come abbiamo detto, nella inibizione ADP-dipendente dell'attivazione piastrinica, indotta da una modificazione irreversibile del recettore P2Y₁₂. L'effetto antiaggregante delle due sostanze dipende dalla loro concentrazione ematica. Delle due molecole, il clopidogrel è attualmente quella più usata. Si tratta di un pro-farmaco che, come tale, non può svolgere attività antiaggreganti dirette per cui, la sua entrata in azione è ritardata dal tempo necessario per la biotrasformazione nei suoi metaboliti attivi. Per tale motivo esso non è di alcuna utilità quando è richiesto un effetto antiaggregante rapido¹⁵. Il picco di concentrazione del metabolita attivo compare entro 1-2 ore. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica raggiunge un livello massimo (tra il 40% ed il 60%) dopo 3-7 giorni. La sua eliminazione avviene attraverso le feci e le urine. Gli effetti dell'associazione tra clopidogrel ed inibitori della pompa protonica (per la protezione della mucosa gastrica) sono stati valutati in numerosi studi, che hanno però fornito risultati contrastanti. Secondo alcuni studi l'associazione con omeprazolo ridurrebbe signifi-

cativamente l'effetto inibente dell'antiaggregante sul recettore piastrinico P2Y₁₂; altri studi, pur confermando questo dato, hanno evidenziato che pantoprazolo ed esomeprazolo non alterano in misura significativa l'efficacia del clopidogrel rispetto agli altri inibitori¹⁶.

Studi con tienopiridine

L'efficacia e la sicurezza del farmaco sono state confrontate con quelle dell'ASA nello studio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*)¹⁷. I risultati conseguiti depongono per un più elevato beneficio del clopidogrel rispetto all'Aspirina nei pazienti a rischio di eventi ischemici ricidivanti. Oltre che in monoterapia il clopidogrel è impiegato in associazione all'ASA. L'efficacia e la sicurezza di questa associazione è stata testata nello studio CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*)¹⁸. Il trial ha evidenziato che l'associazione è più efficace (+20%) rispetto alla sola Aspirina in pazienti con sindromi coronariche acute. Più recentemente, i risultati dello studio CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*) hanno dimostrato che la terapia a lungo termine (1 anno) con clopidogrel riduce significativamente l'incidenza di eventi vascolari maggiori dopo intervento coronarico per via percutanea¹⁹.

La tienopiridina di terza generazione maggiormente adoperata è il prasugrel. Anche questo è un pro-farmaco che viene convertito nel suo metabolita attivo attraverso un processo di idrolisi indotta dalle esterasi intestinali. Analogamente alle tienopiridine di I e II generazione, il composto attivo si lega ai recettori P2Y₁₂ presenti sulla

superficie piastrinica bloccando l'aggregazione in modo irreversibile. La differenza più importante del prasugrel rispetto agli analoghi di I e II generazione è rappresentata da una più rapida insorgenza di azione e da un'inibizione più efficace²⁰. Per queste caratteristiche il prasugrel costituisce una valida alternativa al clopidogrel (che risulta inefficace nel 30% dei casi) nel trattamento delle manifestazioni ischemiche a carico dell'apparato cardiovascolare.

Inibitori diretti del Recettore P2Y₁₂

Come le tienopiridine, questi farmaci agiscono bloccando il recettore piastrinico P2Y₁₂ ma, diversamente da quello provocato dalle tienopiridine, il blocco è reversibile²¹. Un'altra differenza nei confronti delle tienopiridine è quella per cui essi non richiedono un'attivazione epatica e ciò consente una rapidità di azione maggiore e riduce il rischio di interazioni farmacologiche. I principali antagonisti del recettore piastrinico P2Y₁₂ che agiscono mediante analogia con l'ATP (inibizione diretta del recettore P2Y₁₂) sono il *cagrelor*, il *tigagrelor* e l'*elinogrel*. Sono farmaci caratterizzati da un rapido esordio e da un'altrettanto rapida cessazione dell'azione farmacologica alla sospensione. Tuttavia, mentre il *cagrelor* (sommministrabile per via endovenosa) non si è dimostrato superiore al clopidogrel, il *tigagrelor* (sommministrabile per via orale) ha dimostrato maggiore potenza ed effetti più estesi²². L'*elinogrel*, sommministrabile sia per via venosa che per via orale, possiede la stessa efficacia del *tigagrelor* e quindi anch'esso ri-

sulta superiore a clopidogrel in termini di attività antiaggregante in assenza di un eccesso di sanguinamenti. Il farmaco è dotato di una notevole rapidità di azione (l'emivita è di 12 ore) e gli effetti indotti appaiono reversibili con la sospensione del trattamento. Infine, grazie alla sua formulazione iniettiva, il farmaco può garantire un'azione antiaggregante pressoché immediata, contrariamente al clopidogrel.

Inibitori della GP IIb/IIIa

Rappresentano i nuovi anti-aggreganti piastrinici ed agiscono antagonizzando il legame del fibrinogeno e del fattore di von Willebrand con i recettori delle glicoproteine IIb/IIIa presenti sulla superficie piastrinica²³. La via di somministrazione è endovenosa e, nella pratica clinica sono frequentemente iniettati in associazione ad altri anti-trombotici, quali l'ASA o l'eparina. Sono adoperati di solito nella fase acuta dell'infarto miocardico, nell'angina instabile oppure quando il paziente deve essere sottoposto ad un intervento di chirurgia coronarica (PCI, angioplastica). I principali farmaci appartenenti a questa classe sono costituiti dall'*abciximab*, dall'*eptifibatide* e dal *tirofiban*²⁴.

Abciximab

L'*abciximab* è un frammento Fab dell'anticorpo monoclonale chimerico 7E₃. Esso inibisce l'aggregazione piastrinica prevenendo il legame del fibrinogeno, del fattore di von Willebrand e di altre molecole adesive con i siti recettoriali GP IIb/IIIa presenti sulla superficie piastrinica²⁵. Oltre a questo effetto, l'*abciximab* ha la capa-

cità di legarsi al recettore per la *vitronectina*, responsabile delle proprietà pro-coagulanti delle piastrine e dell'effetto proliferativo delle cellule endoteliali. Per questa sua duplice azione esso blocca in maniera più efficace rispetto agli altri preparati i processi che portano alla formazione della trombina. Il farmaco possiede un'emivita breve ma stabilisce un legame forte e duraturo (settimane) col recettore²⁶.

Eptifibatide

Anche l'eptifibatide agisce bloccando la GP IIb/IIIa che, come abbiamo detto, ricopre un ruolo fondamentale nel fare aderire le piastrine tra di loro. L'eptafibratide è un antagonista

peptidico della sequenza RGD del fibrinogeno ed è caratterizzato da una notevole rapidità di azione (5 minuti)²⁷. La sua emivita è di 2-3 ore ed è possibile, dopo la sua sospensione, un recupero completo dell'aggregazione dopo 4 ore circa. Il dosaggio raccomandato prevede una singola iniezione da 180 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo da somministrarsi subito dopo la diagnosi dell'episodio coronarico acuto (infarto miocardico acuto o angina instabile); alla prima infusione segue una infusione e.v. continua alla dose di 2.0 microgrammi/kg al minuto, per un massimo di 72 ore dopo l'evento, fino alla stabilizzazione del paziente²⁸.

Tirofiban

I fibani, di cui tirofiban è il capostipite, sono composti non peptidici che inibiscono in modo competitivo il complesso GP IIb/IIIa²⁹. Sono dotati di azione rapida (circa 5 minuti), hanno anch'essi un'emivita di 2-3 ore e sono caratterizzati da un completo recupero dell'aggregazione dopo 4 ore. Vengono somministrati diluiti per via endovenosa, di solito in associazione con ASA ed eparina³⁰. Tirofiban è specificamente indicato per la prevenzione a breve termine dell'infarto acuto del miocardio in pazienti con angina instabile o infarto non-Q, nei quali l'ultimo episodio di dolore toracico si sia manifestato entro le 12 ore³¹. **T+M**

Bibliografia

1. **Born GVR.** Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962b; 194: 927-929.
2. **Samuelsson B.** Arachidonic acid metabolism: role in inflammation. *Z Rheumatol* 1991;50 Suppl 1:3-6.
3. **Cunningham MR, Nisar SP, Mundell SJ.** Molecular mechanisms of platelet P2Y(12) receptor regulation. *Biochem Soc Trans* 2013;41(1):225-30.
4. **Gresele P, Momi S.** Inhibitors of the interaction between von Willebrand factor and platelet GPIIb/IX/V. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(210):287-309.
5. **Hagemeyer CE, Peter K.** Targeting the platelet integrin GPIIb/IIIa. *Curr Pharm Des* 2010;16(37):4119-33.
6. **Buchanan MR, Brister SJ.** Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;11(3):221-7.
7. **Schneider DJ.** On defining aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1710-1711.
8. **Mahé I, Leizorovicz A, Caulin C, Bergmann JF.** Aspirin for the prevention of cardiovascular events in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20:999-1010.
9. **Wolff T, Miller T, Ko S.** Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150(6):405-10.
10. **Goldstein RE, Andrews M, Hall WJ, et al.** Marked reduction in long-term deaths with aspirin after a coronary event. *J. Am. Coll. Cardiol* 1996; 28, 326-330.
11. **Eisert WG.** Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol* 2012;47:78-86.
12. **Lenz TL, Hilleman DE.** Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 2000;34:1283-90.
13. **Picano E, Sicari R, Varga A.** Dipyridamole stress echocardiography. *Cardiol Clin* 1999;17(3):481-99.
14. **Lubbe DF, Berger PB.** The thienopyridines. *J Interv Cardiol* 2002;15(1):85-93.
15. **Laizure SC, Parker RB.** A comparison of the metabolism of clopidogrel and prasugrel. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6(11):1417-24.
16. **Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al;** ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2533-49.
17. **Creager MA.** Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Vasc Med* 1998;3(3):257-60.
18. **Mehta SR, Yusuf S;** Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease.

- Eur Heart J. 2000;21(24):2033-41.
19. **Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, et al.** Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 6;46(5):761-9.
 20. **Koo MH, Nawarskas JJ, Frishman WH.** Prasugrel: a new antiplatelet drug for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cardiol Rev.* 2008;16:314-8.
 21. **Ferri N, Corsini A, Bellosta S.** Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs* 2013;73(15):1681-709.
 22. **Golino P.** Characteristics of new P2Y12 inhibitors: selection of P2Y12 inhibitors in clinical practice. *J Cardiovasc Med* 2013;14 Suppl 1:S22-30.
 23. **Armstrong PC, Peter K.** GPIIb/IIIa inhibitors: from bench to bedside and back to bench again. *Thromb Haemost* 2012; 107(5):808-14.
 24. **Seitz RJ, Siebler M.** Platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists in human ischemic brain disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6(1):29-36.
 25. **Mazzaferrri EL Jr, Young JJ.** Abciximab: a review and update for clinicians. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008 Jun;6(5):609-18.
 26. **Genetta TB, Mauro VF.** AB-CIXIMAB: a new antiaggregant used in angioplasty. *Ann Pharmacother* 1996;30(3):251-7.
 27. **O'Shea JC, Tcheng JE.** Eptifibatid: a potent inhibitor of the platelet receptor integrin glycoprotein IIb/IIIa. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:1199-210.
 28. **Curran MP, Keating GM.** Eptifibatid: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2005;65(14):2009-35.
 29. **Newby LK, McGuire DK.** Oral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2(5):372-7.
 30. **Cohen M, Th eroux P, Borzak S, Frey MJ, et al;** ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. *The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin.* *Am Heart J.* 2002 Sep;144(3):470-477.
 31. **van't Hof AW, Valgimigli M.** Defining the role of platelet glycoprotein receptor inhibitors in STEMI: focus on tirofiban. *Drugs* 2009;69(1):85-100.