

# Podwójna terapia przeciwplatekowa u pacjenta po zawale serca leczonego PCI – miejsce prasugrelu po badaniu ISAR-REACT 5

## Double antiplatelet therapy in a patient after myocardial infarction being treated with PCI: the place of prasugrel after ISAR-REACT 5

### STRESZCZENIE

Podwójna terapia przeciwplatekowa jest kluczowym elementem farmakoterapii okoł- i pozabiegowej u pacjenta po zawale serca i w przypadku ostrych zespołów wieńcowych leczonych metodą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). W niniejszym artykule dokonano przeglądu najważniejszych badań z ostatnich lat ze szczególnym uwzględnieniem badania ISAR-REACT 5, w którym po raz pierwszy na dużą skalę porównano strategię terapii przeciwplatekowej tikagrelor i prasugrelem.

**Słowa kluczowe:** podwójna terapia przeciwplatekowa, OZW, PCI, prasugrel

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 4–8

### ABSTRACT

Double antiplatelet therapy is a cornerstone of periprocedural therapy of acute myocardial infarction and acute coronary syndromes treated with PCI. In the present paper most important recent studies were reviewed with special consideration of ISAR-REACT 5 trial, first head-to-head large study, in which for the first time a strategy of ticagrelor and prasugrel therapy was directly compared.

**Key words:** double antiplatelet therapy, ACS, PCI, prasugrel

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 4–8

### Wstęp

Rozwój przezcewnikowych metod leczenia zawału serca (PCI, *percutaneous coronary intervention*) nie byłby możliwy bez odpowiedniej okołozabiegowej terapii przeciwzakrzepowej i przeciwplatekowej [1]. Zgodnie z patofizjologią pęknięcia lub erozji blaszki miażdżycowej i wytworzenia zakrzepu, samo mechaniczne udrożnienie lub poszerzenie naczynia wieńcowego bez odpowiedniego zahamowania funkcji płytek krwi jest obarczone dużym ryzykiem ponownego wystąpienia powikłań zakrzepowych w odcinku nasierdziowym (w szczególności zakrzepicy w stencie wieńcowym i ponownego zawału serca) oraz w mikrokrażeniu wieńcowym (potencjalny wpływ na pozawałową funkcję lewej komory serca). Dodatkowo nieodpowiednia terapia, na przykład na początku „ery” PCI kojarzenie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*) z doustnymi antykoagulantami, była nie tylko nieskuteczna, ale i niebezpieczna dla chorego z uwagi na duży odsetek znacznych powikłań krwotocznych.

### KLOPIDOGREL

Przełomem w terapii okazało się jednoczesne nieodwracalne zablokowanie cyklooksygenazy COX-1 i produkcji tromboksanu (aspiryna) i receptora P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> dla ADP — silnego agonisty płytek i aktywatora kompleksu glikoprotein GP IIb/IIIa (tiklopidyna, klopidogrel). Przez wiele lat podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) składająca się z ASA i klopidogrelu była „złotym

Zenon Huczek

I Klinika Kardiologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

standardem” leczenia przeciwplatekowego w standardach europejskich, amerykańskich i codziennej praktyce. Pomimo niezaprzeczalnych korzyści z zastosowania kłopidogrelu w połączeniu z ASA wykazanej w dużych grupach pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w badaniach z randomizacją przeprowadzonych metodą ślepej próby (np. *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* [CURE], *Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events* [PCI-CURE], *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction* [CLARITY TIMI-28]), zastosowanie tego typu terapii niosło również konkretne ograniczenia. Wśród głównych wad kłopidogrelu wymienia się powolny czas działania leku (bardzo istotny w warunkach OZW) i dużą międzyosobniczą zmienność w odpowiedzi na lek (kiedyś nazywaną potocznie „opornością na kłopidogrel”), która wynika z konieczności złożonego przekształcenia przyjmowanego przez pacjenta proleku do aktywnego metabolitu z udziałem wątrobowego cytochromu P450. Genetyczne zmienności poszczególnych podjednostek tego cytochromu, a w szczególności podjednostki CYP2C19 doprowadziły do identyfikacji subpopulacji chorych (nawet 30%), tak zwanych *poor metabolizers*, u których pomimo podawania leku występowało kilkakrotnie zwiększone ryzyko ponownego zawału serca i zakrzepicy w stencie [2]. Z tego względu rozpoczęto poszukiwania nowych molekuł, które miałyby się charakteryzować wyższą skutecznością przeciwplatekową.

### Nowe inhibitory $P_2Y_{12}$ — prasugrel i tikagrelor kontra kłopidogrel

Pierwszym lekiem cechującym się wyższą skutecznością przeciwplatekową okazał się prasugrel, tienopirydyna III generacji, która charakteryzuje się prostszym i zdecydowanie mniej zależnym od cytochromów CYP450 przekształceniem do aktywnego metabolitu [3]. Po obiecujących wynikach uzyskanych w badaniu 2 fazy *The Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally — Thrombolysis in Myocardial Infarction 26* (JUMBO-TIMI 26) potwierdzających bezpieczeństwo średniej dawki (60/10 mg) przy jednocześnie widocznym trendzie w skuteczności, zaplanowano badanie 3 fazy [4]. Kluczowym testem klinicznym dla prasugelu i jego miejsca w obecnych wytycznych leczenia OZW było badanie *TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38* (TRITON TIMI-38) [5]. Populację badaną stanowiło 13 608 chorych z OZW bez i z uniesieniem odcinka ST, u których planowane było wykonanie koronarografii i PCI. Porównywano dawkę nasycającą 60 mg prasugrelu z dawką nasycającą kłopidogrelu 300 mg i dawkę podtrzymującą 10 mg prasugrelu

z dawką 75 mg kłopidogrelu. Autorzy badania zdecydowali się nie porównywać działania prasugrelu do zwiększonej dawki nasycającej kłopidogrelu 600 mg (obowiązująca do dziś) z uwagi na ówczesny brak przekonujących dowodów z dużych badań na bezpieczeństwo takiego dawkowania. Pierwotnym punktem końcowym skuteczności było wystąpienie któregokolwiek z elementów: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Krwawienia klasyfikowane w skali TIMI były punktem końcowym bezpieczeństwa terapii, a obserwację planowano na okres 15 miesięcy. W znakomitej większości przypadków dawka nasycająca leków przeciwplatekowych była podawana już po rozpoczęciu PCI, którą wykonano u 99% chorych (u 95% z implantacją co najmniej jednego stentu).

W grupie chorych leczonych prasugrelem obserwowano rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego w porównaniu z otrzymującymi kłopidogrel (9,9% v. 12,1%,  $p < 0,001$ ). Różnica ta wynikała głównie z redukcji częstości wystąpienia ponownego zawału serca podczas terapii prasugrelem (7,3 v. 9,5%). Nie obserwowano różnic w śmiertelności. Warto podkreślić, że stosowanie prasugrelu wiązało się z imponującą 52-procentową względną redukcją wystąpienia pewnej lub prawdopodobnej (*Academic Research Consortium*) zakrzepicy w stencie (68 v. 142 przypadki,  $p < 0,001$ ). Korzystny efekt prasugrelu na punkt końcowy skuteczności był widoczny zarówno w okresie ostrym do 3. dnia po OZW, jak i w okresie od 3. doby do końca obserwacji. Analiza częstości występowania powikłań krwotocznych wykazała natomiast, że silniejszy efekt przeciwplatekowy i skuteczność w redukcji powikłań niedokrwiennych mają swoją cenę. Główny punkt końcowy bezpieczeństwa, czyli niezwiązane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass graft*) duże krwawienia wystąpiły istotnie częściej w grupie prasugrelu (32-procentowy względny wzrost ryzyka), włączając w to krwawienia zagrażające życiu i te zakończone zgonem. Pomimo większej liczby krwawień w analizie efektu klinicznego netto (*net clinical benefit*), na który składały się: zgon ze wszystkich przyczyn, zawał niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i duże krwawienia według *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), ciągle obserwowano przewagę prasugrelu (12,2% v. 13,9%, odpowiednio dla prasugrelu i kłopidogrelu,  $p = 0,004$ ). Na podstawie dodatkowych analiz zidentyfikowano 3 podgrupy, u których powikłania krwotoczne powodowały brak skuteczności lub szkodę z zastosowania silnego antagonisty  $P_2Y_{12}$ . W przypadku chorych powyżej 75. roku życia i chorych z masą ciała poniżej 60 kg zastosowanie prasugrelu nie było skuteczne w kontekście efektu netto (HR [*hazard ratio*] 0,99 i HR 1,03, odpowiednio). Natomiast obecność w wywiadzie udaru mózgu lub

przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischemic attack*) — w badaniu związana była nawet z efektem netto istotnie szkodliwym (23% prasugrel v. 16% klopido-grel; HR 1,54,  $p = 0,04$ ).

Równolegle do badań nad nowymi tienopirydynami testowano również bardzo ciekawą nową molekułę w odwracalny sposób hamującą receptor  $P_2Y_{12}$ , będącą analogiem nukleozydowym przypominającym budową samą adenozyne — tikagrelor. Dwa lata po opublikowaniu wyników badania TRITON-TIMI 38 pojawiły się wyniki analogicznego badania w populacji chorych z OZW z zastosowaniem tikagreloru. W badaniu *Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes: a randomised double-blind study* (PLATO) inaczej niż w badaniu TRITON-TIMI 38, które było zaprojektowane jako typowy test działania terapii u chorych poddawanych PCI (99% chorych, randomizacja po koronarografii), jedynie 60% chorych w obu ramionach miało wykonane PCI (randomizacja przed koronarografią) — pozostali pacjenci byli leczeni zachowawczo lub poddani CABG [6]. Wyniki (dla całej badanej populacji: PCI, CABG i leczenie zachowawcze) również wykazały istotną przewagę tikagreloru nad klopido-grelem, jeśli chodzi o redukcję pierwotnego punktu końcowego złożonego ze zgonu naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu (9,8% v. 11,7%,  $p < 0,001$ ). Co więcej, dla tikagreloru udało się również wykazać redukcję śmiertelności ogólnej (4,5% v. 5,9%,  $p < 0,001$ ) i naczyniowej (4,0% v. 5,1%,  $p = 0,001$ ). Ponadto, ta wysoka skuteczność nie była związana w całej populacji ze zwiększeniem ryzyka krwawień, niezależnie od zastosowanej definicji (dla dużych krwawień TIMI — 7,9% v. 7,7%,  $p = 0,57$ ). Kolejnym potencjalnym atutem na korzyść tikagreloru był fakt stosowania w grupie chorych poddawanych PCI łącznej dawki 600 mg klopido-grelu — co lepiej odzwierciedlało codzienną praktykę w czasie prowadzenia badania. Pogłębiona analiza wyników badania PLATO wskazuje jednak, że zarówno w kwestii skuteczności (redukcja pierwotnego punktu końcowego), jak i krwawień wyniki nie są tak jednoznaczne. Chodzi tu przede wszystkim o brak przewagi tikagreloru nad klopido-grelem w grupie chorych ze STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) oraz największe numerycznie korzyści w NSTEMI/UA (*non-ST-elevation myocardial infarction/unstable angina*) w grupie niepoddawanej rewaskularyzacji [7, 8]. W przypadku krwawień nie sposób nie zauważyć, że w po wyłączeniu krwawień związanych z CABG (czyli głównie u chorych poddawanych PCI, tikagrelor był związany z istotnie większą liczbą powikłań krwotocznych (4,5% v. 3,8%,  $p = 0,03$ ), co więcej, krwawienia domózgowe zakończone zgonem wystąpiły w stosunku 11 (tikagrelor) do 1 (klopido-grel) ( $p = 0,02$ ) [6].

## Bezpośrednie porównanie prasugrelu i tikagreloru (*head-to-head*) — badanie ISAR-REACT 5

Pomimo zbliżonych wskazań w oficjalnych wytycznych, długo w środowisku kardiologicznym panowało przeświadczenie, że prasugrel jest wprawdzie lekiem silnie działającym przeciw płytkowo, ale powodującym więcej krwawień w porównaniu z tikagrelem — choć nie było to poparte żadnymi bezpośrednimi badaniami porównawczymi. Dopiero po 7 latach opublikowano wyniki pierwszego wielo-środkowego badania przeprowadzonego głównie (95%) wśród pacjentów ze STEMI ( $n = 1230$ ), u których terapia prasugrelem (60 mg/10 mg) i tikagrelem (180 mg/90 mg 2 × dziennie) była inicjowana przed zabiegiem PCI [9]. Wyniki analizy złożonego punktu końcowego: zgon, ponowny zawał serca, udar mózgu, pilna rewaskularyzacja lub poważne krwawienie wymagające przetoczenia krwi, lub przedłużające hospitalizacje w okresie 7 dni od randomizacji były niemal identyczne w obu grupach. Niestety, z uwagi na uwarunkowania ekonomiczne obserwowano dużą częstość zamiany terapii w obu ramionach na klopido-grel, co ograniczało interpretację rocznych wyników badania — niemniej badanie to było pierwszym sygnałem co najmniej porównywalnego bezpieczeństwa prasugrelu, przynajmniej u chorych ze STEMI [10].

Już w 2013 roku badacze niemieccy i włoscy zainicjowali duże porównawcze badanie z randomizacją *The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment* (ISAR-REACT 5 trial) w szerokim spektrum chorych z OZW — STEMI, NSTEMI i niestabilnej chorobie wieńcowej [11]. Do badania włączono 4018 chorych, z czego 2012 otrzymało tikagrelor (dawka nasycająca podawana bezpośrednio po randomizacji, przed koronarografią), a 2006 pacjentów zostało zrandomizowanych do podania prasugrelu (dawka nasycająca w STEMI bezpośrednio po randomizacji, natomiast w NSTEMI/UA dopiero po poznaniu anatomii naczyń wieńcowych i kwalifikacji do PCI). Można zatem stwierdzić, że w przypadku grupy chorych bez uniesienia ST było to porównanie strategii leczenia, a nie tylko samych leków. Należy podkreślić, że taki sposób zaprojektowania badania wynikał z obserwowanych korzyści z wcześniejszego podania tikagreloru w badaniu PLATO i jednocześnie braku korzystnego efektu przy wczesnym podaniu prasugrelu w badaniu *A Comparison of Prasugrel at PCI or Time of Diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction* (ACCOAST). Około zabiegowe zahamowanie funkcji płytek krwi ma udowodniony wpływ na redukcję ostrego ryzyka zakrzepowego w trakcie PCI — dlatego nie dziwi, że hipoteza badawcza zakładała spodziewaną przewagę strategii tikagreloru nad prasugrelem! Jednakże, niespodzie-

wanie dla badaczy, strategia terapii prasugrelem okazała się związana po okresie rocznej obserwacji z istotną redukcją pierwszorzędnego punktu końcowego (36-procentowa redukcja ryzyka względnego) pod postaciami: zgonu, zawału serca i udaru mózgu, a — co najważniejsze — takie postępowanie nie łączyło się ze zwiększeniem poważnych powikłań krwotocznych (krwawienia wg *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC] 3, 4 lub 5) (tab. 1). Przewaga w skuteczności wynikała głównie z mniejszej liczby ponownych zawałów serca — warto zwrócić uwagę na 2 razy większą liczbę przypadków potwierdzonej zakrzepicy w stencie (tab. 1) czy zawałów STEMI (31 dla tikagreloru v. 14 dla prasugrelu). Pomimo pewnych zarzutów natury metodologicznej — badanie nie było przeprowadzone

metodą ślepej próby (tzw. *open-label*), a *follow-up* po wypisie ze szpitala realizowany był głównie w formie kontaktu telefonicznego, wyniki badania ISAR-REACT 5 są na pewno bardzo interesujące i cenne dla środowiska kardiologicznego. Z czego może wynikać tak dobry wynik strategii prasugrelu w porównaniu z tikagrelem? Na pewno znaczenie miał intencjonalnie duży odsetek chorych leczonych PCI (prawie 85%) — w kontekście dobrych wyników w grupie chorych leczonych zachowawczo w badaniu PLATO (tikagrelor) i braku korzyści w badaniu *Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes* (TRILOGY ACS) (prasugrel). Drugim elementem, który należy wziąć pod uwagę, jest zdecydowanie mniejszy odsetek stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa

**Tabela 1.** Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru i prasugrelu u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

Punkt końcowy (%)	Tikagrelor	Prasugrel	Współczynnik szans	p
Zgon ze wszystkich przyczyn, zawał serca lub udar mózgu*	9,3	6,9	1,36 (1,09–1,70)	0,006
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu	8,1	6,3	1,32 (1,04–1,66)	–
Zgon z wszystkich przyczyn	4,5	3,7	1,23 (0,91–1,68)	–
Zawał serca	4,8	3,0	1,63 (1,18–2,25)	–
Udar mózgu	1,1	1,0	1,17 (0,63–2,15)	–
Potwierdzona lub prawdopodobna zakrzepica w stencie	1,3	1,0	1,30 (0,72–2,33)	–
Potwierdzona zakrzepica w stencie	1,1	0,6	–	–
Krwawienie BARC 3, 4 lub 5	5,4	4,8	1,12 (0,83–1,51)	0,46

\*Pierwszorzędowy punkt końcowy; BARC — *Bleeding Academic Research Consortium*

**Tabela 2.** Prasugrel w ostatnich wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w rewaskularyzacji mięśnia sercowego, 2018	Klasa wskazań i poziom dowodu
NSTEMI	
Prasugrel (w połączeniu z ASA przez 12 miesięcy) u pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitora receptora $P_2Y_{12}$ , u których zamierza się wykonać PCI (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.)	I B
Nie zaleca się wcześniejszego leczenia prasugrelem u pacjentów, u których nie jest znana anatomia zmian w tętnicach wieńcowych	III B
STEMI	
Zaleca się podanie przed PCI (lub najpóźniej w momencie PCI) silnego inhibitora receptora $P_2Y_{12}$ (prasugrelu lub tikagreloru) bądź klopidogrelu, jeżeli prasugrel lub tikagrelor są niedostępne lub przeciwwskazane, a następnie kontynuację tego leczenia przez 12 miesięcy, chyba że występują przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia	I A

ASA (*acetylosalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; PCI (*percutaneous coronary interventions*) — przezskórna interwencja wieńcowa; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

w obecnym badaniu (12%), co doskonale odzwierciedla obecną praktykę kliniczną (dla przypomnienia ponad 50% w TRITON-TIMI 38). Wreszcie, korzystny profil bezpieczeństwa można również przypisać „wyciągnięciu lekcji” z badania TRITON-TIMI 38 i zaleceniu stosowania 5 mg dawki podtrzymującej u pacjentów starszych (> 75. rż.) i z niską masą ciała (< 60 kg), czyli grupy szczególnie narażonej na powikłania krwotoczne. Ponadto, analizując kryteria wyłączenia badania, należy zauważyć, że nie włączano chorych z wywiadem udaru mózgu lub TIA — grupy chorych wysokiego ryzyka krwawień dla prasugrelu według badania TRITON-TIMI 38. Wydaje się, że mogło się to też przyczynić do dobrego profilu bezpieczeństwa w tej grupie badanej i na pewno jest pewnym ograniczeniem badania w kontekście wszystkich pacjentów z OZW (tzw. *all-comers*). Większą skuteczność prasugrelu w zapobieganiu zakrzepicy w stencie można natomiast tłumaczyć nieodwracalnym blokowaniem receptora P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> i jednorazowym podawaniem. W przypadku konkurenta podawanego 2 razy dziennie i odwracalnego — nawet przejściowe odstawienie leku może mieć poważne konsekwencje.

## Podsumowanie

Prasugrel jest tienopirydyną nowej generacji dającą pewność silnego zahamowania prozakrzepowej funkcji płytek krwi i jednocześnie zalecaną w obowiązujących wytycznych (tab. 2). Dodatkowo, dane z badania ISAR-REACT 5 opublikowanego niedawno na łamach „New England Journal of Medicine” wskazują, że przy zachowaniu ostrożności w dawkowaniu (dawka nasycająca po decyzji o wykonaniu PCI w OZW bez uniesienia ST, redukcja dawki podtrzymującej u chorych obarczonych wysokim ryzykiem krwawień, wyłączenie chorych po incydentach mózgowych), charakteryzuje się większą skutecznością i porównywalnym profilem bezpieczeństwa w zestawieniu z tikagrelorem.

## Piśmiennictwo:

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40: 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).
2. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360(4): 354–362, doi: [10.1056/NEJMoa0809171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809171), indexed in Pubmed: [19106084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106084/).
3. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008; 29(1): 21–30, doi: [10.1093/eurheartj/ehm545](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm545), indexed in Pubmed: [18055486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18055486/).
4. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation.* 2005; 111(25): 3366–3373, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815), indexed in Pubmed: [15967851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967851/).
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007: 357.
6. Shimada YJ, Bansilal S, Wiviott SD, et al. PLATO Investigators, PLATO study group, PLATO Study Group, PLATO investigators, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
7. Velders MA, Abtan J, Angiolillo DJ, et al. PLATO Investigators. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2016; 102(8): 617–625, doi: [10.1136/heartjnl-2015-308963](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308963), indexed in Pubmed: [26848185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848185/).
8. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014; 35(31): 2083–2093, doi: [10.1093/eurheartj/ehu160](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160), indexed in Pubmed: [24727884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727884/).
9. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Investigators, PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation.* 2016; 134(21): 1603–1612, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823), indexed in Pubmed: [27576777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576777/).
10. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(4): 371–381, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008), indexed in Pubmed: [29154813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154813/).
11. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1524–1534, doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973), indexed in Pubmed: [31475799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475799/).

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Zenon Huczek  
I Klinika Kardiologii WUM  
e-mail: zhuczek@wp.pl