

Nowy model optymalnego doustnego leczenia przeciwplatekowego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w Polsce. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

New model of the optimal oral antiplatelet treatment in patients with the ST-segment elevation myocardial infarction in Poland. Polish Cardiac Society statement

Dariusz Dudek¹, Krzysztof J. Filipiak², Janina Stępińska³, Artur Dziewierz¹, Andrzej Budaj⁴,
Maciej Lesiak⁵, Adam Witkowski⁶, Wiktor Kuliczkowski⁷, Grzegorz Opolski², Waldemar Banasiak⁸

¹Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

²Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁴Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa

⁵I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁶Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁷III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁸Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

Recenzenci/Reviewers:

prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze)

prof. dr hab. n. med. Witold Rużyłło (Instytut Kardiologii, Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Jerzy Sadowski (Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków)

WSTĘP

W maju 2010 r. w *Kardiologii Polskiej* opublikowano dokument omawiający organizację leczenia interwencyjnego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem (STEMI) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) na terenie Polski [1]. Przedstawiono w nim zasady kwalifikacji i optymalizacji transportu pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) do leczenia inwazyjnego. Celem wdrożenia powyższych rekomendacji jest poprawa osiąganych wyników terapii poprzez skrócenie czasu od rozpoznania MI do otwarcia tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za zawał.

Poza ulepszeniem logistyki związanej z bezpośrednim transportem chorych do ośrodków kardiologii inwazyjnej dalsza poprawa wyników leczenia OZW jest możliwa poprzez: skrócenie czasu od początku wystąpienia bólu do wezwania pomocy i modyfikację schematów farmakoterapii na podstawie nowych danych i leków prowadzących do dalszej redukcji powikłań sercowo-naczyniowych. Polskie To-

warzystwo Kardiologiczne prowadzi liczne akcje edukacyjne w celu skrócenia czasu od początku pojawienia się bólu zawałowego do wezwania pomocy medycznej.

Modyfikacja leczenia przeciwplatekowego, w tym użycie leków przeciwplatekowych nowej generacji, może istotnie poprawić wyniki terapii OZW. Należy jednak pamiętać, że intensywne leczenie przeciwplatekowe może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Uzasadnia to konieczność indywidualizacji stosowanej terapii poprzez ocenę ryzyka niedokrwienia (spodziewana korzyść) i krwawień (przewidywane ryzyko) w przypadku każdego z pacjentów.

W niniejszym opracowaniu omówiono rolę nowych leków przeciwplatekowych w leczeniu pacjentów z STEMI, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości ich zastosowania u pacjentów kierowanych na pilną diagnostykę/leczenie inwazyjne. Przedstawiono aktualnie obowiązujący model terapii (model A) oraz zaproponowano nowy (model B), uwzględniający wyniki najnowszych badań.

Adres do korespondencji:

prof. UJ, dr hab. n. med. Dariusz Dudek, Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel: +48 12 424 71 81, faks: +48 12 424 71 84, e-mail: mcdudek@cyfronet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

AKTUALNY MODEL TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ W STEMI — MODEL A

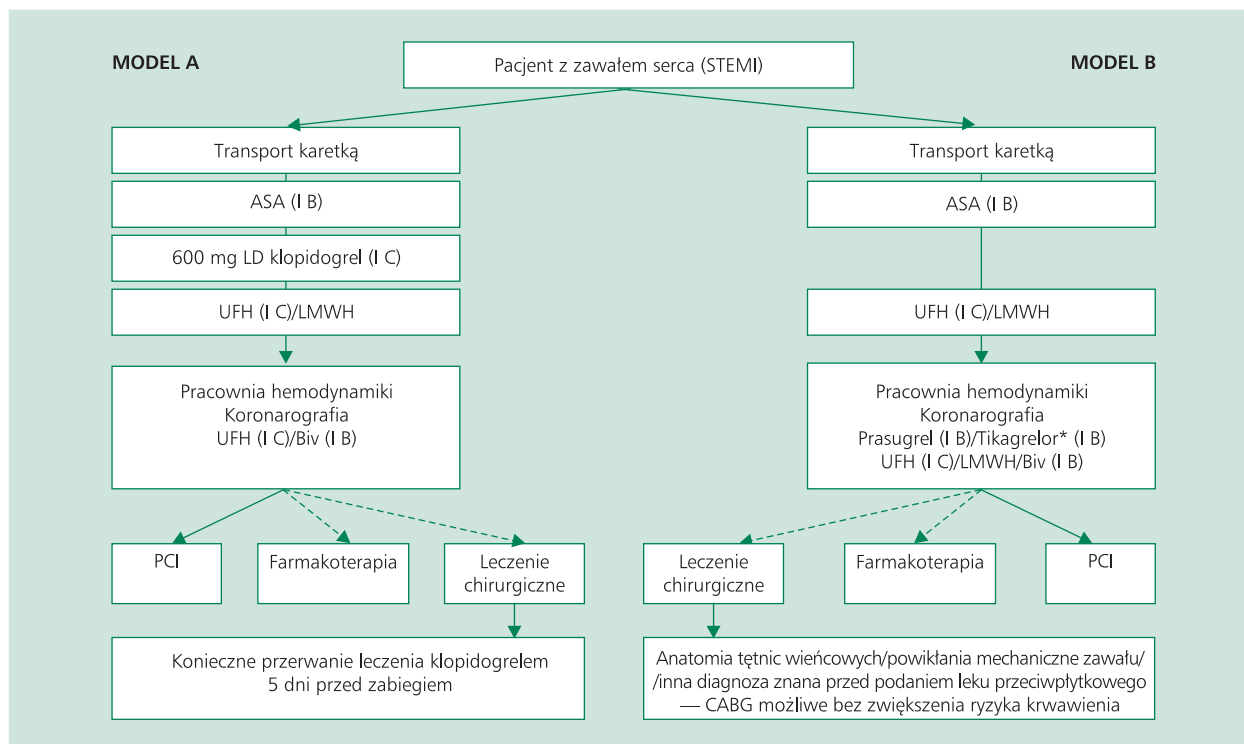
Zastosowanie połączenia nasycających dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA) i kłopidogrelu jest aktualnie standardem postępowania u pacjentów z STEMI poddawanych zabiegowi pierwotnej przeszłkowej interwencji wieńcowej (PCI) [2, 3]. Schemat terapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej dla pacjentów z STEMI kierowanych na diagnostykę/leczenie inwazyjne przedstawiono na rycinie 1 — model A.

Wprowadzenie dawki nasycającej 300 mg, a następnie 600 mg kłopidogrelu pozwoliło na skrócenie czasu do osiągnięcia maksymalnego efektu przeciwplatekowego leku [4, 5]. Kolejnym dokonaniem z ostatnich lat było coraz powszechniejsze zastosowanie wysokiej (600 mg) dawki kłopidogrelu w fazie leczenia przedszpitalnego (torowanie PCI lekami przeciwplatekowymi). Wcześniejsze rozpoczęcie terapii umożliwiło osiągnięcie silniejszego efektu przeciwplatekowego leku w trakcie samego zabiegu PCI czy też w okresie okołozabiegowym i wpłynęło na potencjalną poprawę wyników leczenia. Z kolei takie postępowanie może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych chorych, u których w pracowni kardiologii inwazyjnej wykluczono MI jako przyczynę dolegliwości lub u chorych wymagających pilnego zabiegu z zakresu chirurgii sercowo-naczyniowej.

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ Z ZASTOSOWANIEM NOWYCH LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH

Pochodna tienopirydyn trzeciej generacji (prasugrel)

Prasugrel jest nowym lekiem z grupy pochodnych tienopirydyn, dostępnym w Stanach Zjednoczonych i w Europie od 2009 r., który podobnie jak kłopidogrel wymaga przekształcenia do aktywnego metabolitu przez układ cytochromu P-450. Jednak w porównaniu z kłopidogrelem proces aktywacji zachodzi szybciej i wykazuje słabą zależność od aktywności samego układu cytochromu [6]. W konsekwencji działanie prasugrelu jest zdecydowanie szybsze (aktywny metabolit pojawia się w krążeniu już 15 min po przyjęciu dawki leku) i mocniejsze. Badania oceniające stopień zahamowania aktywności płytek krwi jednoznacznie potwierdziły, że prasugrel charakteryzuje się silniejszym i mniej zmiennym efektem przeciwplatekowym w stosunku do kłopidogrelu, stosowanego nawet w wysokiej dawce podtrzymującej (150 mg) [7, 8]. Również odsetek pacjentów ze słabą odpowiedzią (opornych) na stosowane leczenie przeciwplatekowe był niższy w przypadku leczenia prasugrelem niż kłopidogrelem [8, 9]. Może to mieć szczególne znaczenie dla pacjentów ze STEMI, u któ-



Rycina 1. Model A v. Model B leczenia przeciwplatekowego dla pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) kierowanych na diagnostykę/leczenie inwazyjne. W nawiasach podano klasę zaleceń i poziom wiarygodności danych dla poszczególnych leków wg wytycznych ESC/EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [2]; *tikagrelor może być podany po wcześniejszym podaniu kłopidogrelu; ASA — kwas acetylosalicylowy; Biv — bivalirudyna; CABG — zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego; LD — dawka nasycająca; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; PCI — przeszłkowa interwencja wieńcowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana

rych stwierdza się mniejszą biodostępność i osłabienie aktywności przeciwplatek kłopidogrelu nawet zastosowanego w wysokiej (600 mg) dawce nasycającej [10].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg) w porównaniu z kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg) w grupie 13 608 pacjentów z OZW poddawanych PCI oceniono w badaniu TRITON-TIMI-38 [11]. Obydwa leki podawano jednocześnie z ASA i innymi stosowanymi standardowo preparatami. Zastosowanie prasugrelu wiązało się z istotną redukcją pierwszorzędowego punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem łącznie) — 9,4% v. 11,5%; HR 0,81; 95% CI 0,73–0,90; $p < 0,001$. Korzyści ze stosowania prasugrelu były zauważalne już w ciągu pierwszych 3 dni i utrzymywały się do momentu zakończenia badania [12]. Stosowanie prasugrelu wiązało się z 50-procentowym ograniczeniem ryzyka zakrzepicy w stencie (1,1% v. 2,4%; HR 0,48; 95% CI 0,36–0,64; $p < 0,001$) podczas trwającej 15 miesięcy obserwacji. Zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy w stencie zaobserwowano zarówno w okresie wczesnym, jak i po 30 dniach u pacjentów po implantacji stentów metalowych (BMS, *bare metal stent*) oraz uwalniających lek przeciwproliferacyjny (DES, *drug eluting stent*) [13]. Większej skuteczności prasugrelu towarzyszyło zwiększenie częstości występowania ciężkich krwawień niezwiązanych z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) (2,4% v. 1,8%; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; $p = 0,03$), przy czym dotyczyło ono głównie chorych po przebytych udarze mózgu/przebiegiem niedokrwienia mózgu oraz chorych w wieku ≥ 75 lat i/lub z niską masą ciała (< 60 kg) [11]. Dzięki badaniu TRITON-TIMI-38 wiadomo również, że obserwowana różnica w częstości krwawień między grupami dotyczy okresu obserwacji odległej. W okresie pierwszych 30 dni podawanie prasugrelu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem krwawień w odniesieniu do standardowej terapii kłopidogrelem [11, 12]. Co ważne, zastosowanie prasugrelu prowadziło do istotnej redukcji powikłań niedokrwiennych, a obserwowana korzyść przewyższała ryzyko jego zastosowania [11, 13]. Subanaliza dotycząca grupy pacjentów z STEMI, czyli chorych o potencjalnie najwyższym ryzyku włączonych do badania TRITON-TIMI-38, wykazała 1-procentową bezwzględną redukcję śmiertelności (z 2,6% do 1,6%; HR 0,62; 95% CI 0,39–0,99; $p = 0,0445$) związaną z zastosowaniem prasugrelu, bez towarzyszącego jakiegokolwiek istotnego wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych (1,3% v. 1,0%; HR 0,74; 95% CI 0,39–1,38; $p = 0,34$) [14]. Inną grupą odnoszącą znaczącą korzyść ze stosowania prasugrelu jest podgrupa chorych na cukrzycę, leczonych zarówno insuliną, jak i lekami doustnymi. W tej grupie pacjentów redukcja ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego badania przewyższała ry-

zyko krwawień związanych z terapią (istotny zysk kliniczny netto) [15].

W badaniu TRITON-TIMI-38 prasugrel nie był stosowany u pacjentów, którym przed przyjęciem do pracowni hemodynamiki podano dawkę nasycającą kłopidogrelu. Z badań opartych na ocenie agregacji płytek krwi wiadomo natomiast, że nawet podanie 10 mg prasugrelu (bez wstępnej dawki nasycającej) wiąże się z silniejszym efektem przeciwplatekowym w stosunku do dawki podtrzymującej 150 mg kłopidogrelu u pacjentów z OZW, którzy otrzymali dawkę nasycającą 900 mg kłopidogrelu [16]. Brakuje jednak danych klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną podania prasugrelu (z dawką nasycającą lub bez niej) u pacjentów uprzednio leczonych kłopidogrelem.

Dane z badania TRITON-TIMI-38 potwierdziły obecność zwiększonego ryzyka dużych krwawień u pacjentów leczonych prasugrelem poddawanych CABG w porównaniu z kłopidogrelem (13,4% v. 3,2%; HR 4,73; 95% CI 1,90–11,82; $p < 0,001$). Powyższa różnica w częstości krwawień może wskazywać na konieczność opóźnienia decyzji o podaniu prasugrelu do momentu potwierdzenia rozpoznania STEMI. Z kolei wśród pacjentów poddawanych CABG śmiertelność ogólna była mniejsza u osób leczonych prasugrelem niż kłopidogrelem. Wyniki powyższej analizy powinny być jednak interpretowane z ostrożnością ze względu na małą liczebność badanych grup.

Zgodnie z zatwierdzoną przez EMA charakterystyką produktu leczniczego lek ten jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z ASA w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z OZW (np. niestabilną dławicą piersiową, NSTEMI lub STEMI) poddawanych pierwotnej lub odroczonej PCI.

Leki nietienopirydynowe

Nietienopirydynowe inhibitory płytkowego receptora P2Y₁₂, w przeciwieństwie do tienopirydyn, blokują ten receptor w sposób odwracalny. Powrót podstawowej funkcji agregacyjnej płytek następuje szybciej niż po zaprzestaniu podawania tienopirydyn. Do leków z tej grupy należą: tikagrelor, kanagrelor i elinogrel.

Tikagrelor. Lekiem przeciwplatekowym nowej generacji jest tikagrelor, będący doustnym, nietienopirydynowym, odwracalnym, działającym bezpośrednio antagonistą receptora płytkowego P2Y₁₂. W przeciwieństwie do kłopidogrelu nie jest on metabolizowany przy udziale cytochromu P-450, a tym samym czynniki genetyczne i środowiskowe wpływające na działanie cytochromu P-450 będące potencjalnie jedną z przyczyn wystąpienia zjawiska oporności na leczenie kłopidogrelem nie wykazują oddziaływania na uzyskany efekt przeciwplatekowy tikagreloru [17]. W związku z tym lek ten może być pomocny w przełamywaniu oporności na stosowane leczenie kłopidogrelem [18]. W badaniu PLATO wykazano istotną redukcję łącznego punktu końcowego

obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończony zgonem oraz udar mózgu w grupie 18 624 pacjentów z OZW (z uniesieniem odcinka ST lub bez niego) poddawanych PCI lub leczonych zachowawczo związaną z zastosowaniem tikagreloru (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 razy dziennie) w porównaniu z kłopidogrelem (dawka nasycająca 300–600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d.) — tikagrelor v. kłopidogrel: 9,8% v. 11,7%; HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92; $p < 0,001$ [19]. Podanie nasycającej dawki kłopidogrelu nie wykluczało udziału w badaniu i otrzymało ją 47,1% chorych w grupie tikagreloru. Stosowanie tikagreloru wiązało się również z istotną redukcją zgonu (odpowiednio 4,5 v. 5,9%; $p < 0,001$), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,0 v. 5,1%; $p = 0,001$), MI (5,8% v. 6,9%; $p = 0,005$) i pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (2,2% v. 2,9%; $p = 0,02$). Strategia inwazyjna w czasie randomizacji była planowana u 13 408 (72%) chorych; PCI wykonano u 64,1% chorych w grupie tikagreloru i 64,6% w grupie kłopidogrelu. Nie wykazano istotnej różnicy w częstości wystąpienia dużych krwawień między grupami (11,6% v. 11,2%; $p = 0,43$), przy czym — co należy podkreślić — ryzyko krwawienia było wyższe u chorych leczonych tikagrelem w przypadku podgrupy pacjentów niepoddawanych leczeniu kardiologicznemu (4,5% v. 3,8%; $p = 0,03$). Obserwowano zwiększone ryzyko duszności związanej z przyjmowaniem tikagreloru w odniesieniu do kłopidogrelu (13,8% v. 7,8%; $p < 0,001$), przy czym zjawisko to miało charakter przejściowy. Stwierdzono zwiększoną częstość działań niepożądanych pod postacią zaburzeń przewodzenia (bez różnic pod względem częstości zasłabnięć i konieczności wszczęcia stymulatora) oraz podwyższenia osoczonego stężenia kreatyniny i kwasu moczowego. Zwiększona częstość działań niepożądanych wiązała się z częstszym przerwaniem leczenia tikagrelem w porównaniu z kłopidogrelem (7,4% v. 6,0%; $p < 0,001$). Konieczność stosowania leku 2-krotnie w ciągu dnia może zwiększać ryzyko pominięcia dawki/ograniczenia w przyjmowaniu leku, a tym samym wystąpienia następstw przerwania terapii — zakrzepicy w stencie czy też nowego incydentu wieńcowego. Podobne do całej populacji badania PLATO wyniki uzyskano w STEMI i NSTEMI, u leczonych inwazyjnie i zachowawczo, u chorych na cukrzycę niezależnie od rodzaju cukrzycy i kontroli glikemii, a także u chorych z niewydolnością nerek [20–22]. W badaniu PLATO wykazano wyraźną przewagę tikagreloru nad kłopidogrelem w zakresie redukcji powikłań niedokrwiennych, w tym obniżenia śmiertelności, kosztem jedynie wzrostu częstości poważnych powikłań krwotocznych niezwiązanych z CABG. Do CABG zakwalifikowano 1 889 chorych; u 1 261 wykonano operację w czasie krótszym niż 7 dni od podania ostatniej dawki leku. Obserwowano redukcję zgonów z 9,7% do 4,7% (HR 0,49; 95% CI 0,32–0,77; $p < 0,01$) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych z 7,9% do

4,1% (HR 0,52; 95% CI 0,32–0,85; $p < 0,001$) w grupie pacjentów leczonych tikagrelem [23]. Częstość krwawień była zbliżona wśród pacjentów leczonych kłopidogrelem i tikagrelem.

Tikagrelor uzyskał pozytywne rekomendacje ekspertów, rejestrację przez EMA w krajach Unii Europejskiej w grudniu 2010 r., a w czerwcu 2011 r. przez Health Canada na terytorium Kanady i w lipcu 2011 r. przez FDA na terytorium Stanów Zjednoczonych. Zgodnie z zatwierdzoną przez EMA charakterystyką produktu leczniczego lek ten jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z ASA w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z OZW (niestabilna dławica piersiowa, NSTEMI, STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą PCI lub CABG.

Kangrelor. Kolejnym lekiem przeciwplatekowym, niedostępny komercyjnie jest kangrelor (AR-C69931MX) — dożylny, nietienopirydynowy, odwracalny inhibitor receptora platekowego P2Y₁₂, o krótkim czasie półtrwania (3–5 min). Ponieważ kangrelor jest lekiem niewymagającym przemiany do aktywnej formy, pozwala na bardzo szybkie osiągnięcie niemal całkowitego zahamowania zależnej od ADP agregacji płytek krwi [24]. Jego działanie ustaje w krótkim czasie po zaprzestaniu infuzji dożylniej.

Dwa badania III fazy z zastosowaniem powyższego leku w trakcie PCI u pacjentów z OZW — CHAMPION-PCI [25] i CHAMPION-PLATFORM [26] — zostały przerwane przed zakończeniem rekrutacji w związku z brakiem spodziewanej korzyści dotyczącej redukcji ryzyka pierwotnego punktu końcowego badania (zgon, MI, ponowna rewaskularyzacja związana z niedokrwieniem łącznie w okresie 48 h) wykazanej w analizie pośredniej wyników badania. W badaniu CHAMPION-PLATFORM łącznie 5 362 pacjentów z NSTEMI-ACS losowo włączono do leczenia kangrelem lub placebo przed PCI. Wszyscy chorzy otrzymali po zabiegu kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg [26]. W powyższym badaniu stosowanie kangreloru nie prowadziło do istotnej redukcji ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego badania. Użycie kangreloru wiązało się natomiast z istotną redukcją ryzyka zakrzepicy w stencie (odpowiednio 0,2% v. 0,6%; HR 0,31; 95% CI 0,11–0,85; $p = 0,02$) i zgonu (0,2% v. 0,7%; HR 0,33; 95% CI 0,13–0,83; $p = 0,02$) w okresie 48 godzin. Z kolei kangrelor zwiększał ryzyko dużych krwawień.

Możliwość szybkiego i całkowitego odwrócenia działania leku w okresie 20–50 min może mieć szczególne znaczenie dla pacjentów z OZW wymagających zastosowania leków przeciwplatekowych przed koronarografią, a następnie poddawanych w trybie pilnym CABG i pozwolić na redukcję ryzyka powikłań krwotocznych związanych z zabiegiem kardiologicznym. Koncepcja ta jest testowana w odbywającym się aktualnie badaniu BRIDGE.

Wyniki badań laboratoryjnych wskazują, że łączne podanie kangreloru i kłopidogrelu może prowadzić do ograni-

czenia efektu przeciwpłytkowego kłopidogrelu poprzez blokowanie możliwości wiązania jego aktywnej formy do receptora P2Y₁₂ przez kangrelor. Tym samym sugeruje się, by dawka nasycająca kłopidogrelu była podawana już po zakończeniu infuzji kangreloru [27]. Ta farmakologiczna interakcja i brak pozytywnych wyników dużych badań prawdopodobnie mogą doprowadzić do zaprzestania prowadzenia badań z tym lekiem.

Elinogrel (PRT060128) jest bezpośrednim, odwracalnym inhibitorem receptora płytkowego P2Y₁₂ dostępnym w formie doustnej i parenteralnej, również niewprowadzonym jeszcze na rynek farmaceutyczny. Dostępność formy parenteralnej i odwracalność działania leku stwarzają potencjał jego stosowania w sytuacjach potrzeby szybkiego zahamowania agregacji i jej szybkiego przywrócenia, w warunkach leczenia pilnego oraz przewlekłego. Dotychczas elinogrel testowano w dwóch badaniach fazy II [28, 29]. Stwierdzono szybszy i mocniejszy efekt zahamowania agregacji płytek krwi w grupie leczonej dożylnie, a następnie doustnie podawanym elinogrelem w trzech różnych dawkach w porównaniu z kłopidogrelem [29]. Nie stwierdzono natomiast większej częstości poważnych powikłań krwotocznych, jedynie więcej krwawień związanych z dostępem do tętnicy. Planowane jest badanie III fazy, z udziałem 24 000 pacjentów po przebyciu MI, w którym elinogrel z ASA podawany doustnie będzie porównany z placebo i ASA, u chorych, którzy byli przez pierwsze 6 miesięcy leczenia połączeniem ASA i kłopidogrelu.

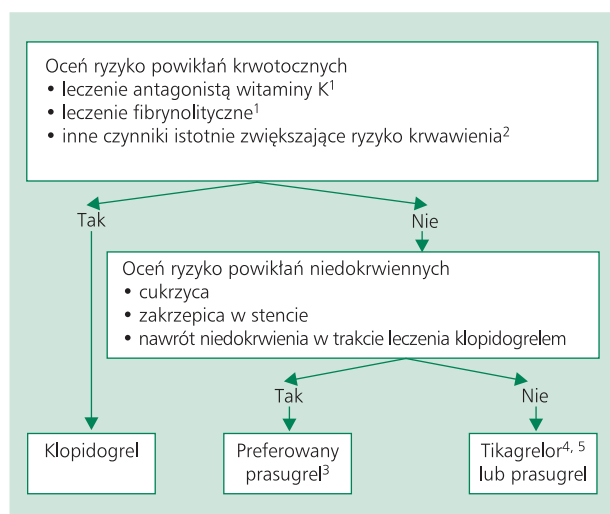
AKTUALNE WYTYCZNE DOTYCZĄCE ZASTOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPŁYTKOWYCH

Aktualne zalecenia dotyczące zastosowania leków przeciwpłytkowych w STEMI są oparte na nowych wytycznych ESC/EACTS dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [2] oraz zaktualizowanych w listopadzie 2009 r. wytycznych amerykańskich dla STEMI (ACC/AHA) (tab. 1) [3]. Zgodnie z nimi rekomenduje się zastosowanie ASA u wszystkich chorych z STEMI bez przeciwwskazań do jego zastosowania w dawce nasycającej 150–300 mg doustnie (250–500 mg dożylnie), a następnie kontynuację terapii dawką 75–100 mg/d. Zaleca się podanie kłopidogrelu w dawce nasycającej 600 mg, najszybciej jak to możliwe, a następnie w dawce 75 mg/d. (lub 150 mg/d. przez 7 dni, a następnie 75 mg/d.) przez 12 miesięcy [2, 30]. Terapia prasugrelem może być alternatywą dla kłopidogrelu u chorych ze STEMI i NSTEMI, przy czym dla pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST klasa zaleceń dla prasugrelu (IIa B) jest niższa niż w przypadku kłopidogrelu (I C) i tikagreloru (I B). Prasugrel stosuje się w dawce nasycającej 60 mg i podtrzymującej 10 mg; osobom o masie ciała < 60 kg zaleca się redukcję dawki do 5 mg. Prasugrel jest szczególnie zalecany w STEMI, u chorych na cukrzycę i po przebyciu, mimo leczenia kłopidogrelem, incydencie zakrzepicy w stencie. Prasugrel jest przeciwwskazany u osób po przebyciu udaru lub epizodzie przejściowego niedokrwienia mózgu. Ze względu na większe ryzyko krwawień nie zale-

Tabela 1. Zalecenia towarzystw kardiologicznych dotyczące zastosowania leków przeciwpłytkowych i przeciwzakrzepowych u pacjentów poddawanych leczeniu inwazyjnemu w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST

	ESC/EACTS [2]		ACC/AHA [3]	
	Klasa	Poziom	Klasa	Poziom
Leki przeciwpłytkowe				
Kwas acetylosalicylowy (150–300 mg <i>p.o.</i> /250–500 <i>i.v.</i>)	I	B	I	A
Kłopidogrel (600 mg najszybciej jak to możliwe)	I	C	I	C
Prasugrel	I	B	I	B
Tikagrelor	I	B	–	–
+ inhibitor GP IIb/IIIa (u pacjentów z obecnością dużej skrzepliny w naczyniu wieńcowym)				
Abcixymab	IIa	A	IIa	A
Eptifibatyd	IIa	B	IIa	B
Tirofiban	IIb	B	IIa	B
Użycie inhibitora GP IIb/IIIa przed angioplastyką (<i>upstream</i>)	III	B	IIb	B
Leki przeciwzakrzepowe				
Biwalirudyna (monoterapia)	I	B	I	B
Heparyna niefrakcjonowana	I	C	I	C
Enoksaparyna*	–	–	–	–
Fondaparynuks	III	B	–	–

*Brak rekomendacji w aktualnych wytycznych; na podstawie wyników badania ATOLL [35] enoksaparyna może stanowić alternatywę dla heparyny niefrakcjonowanej w trakcie pierwotnej PCI w STEMI



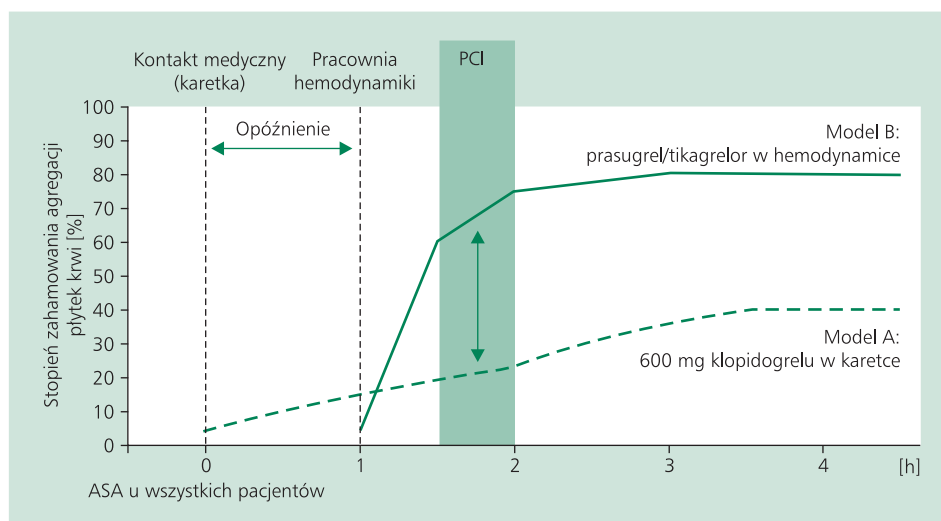
Rycina 2. Schemat wyboru antagonisty receptora P2Y₁₂ w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) — propozycja autorów; ¹dane dotyczące bezpieczeństwa połączenia prasugrelu lub tikagreloru z antagonistą witaminy K oraz lekami fibrynolitycznymi są ograniczone, w tym przypadku leczeniem z wyboru pozostaje klopidogrel; ²przebyty udar/epizod przejściowego niedokrwienia mózgu stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do zastosowania prasugrelu, w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat i/lub masą ciała < 60 kg należy zredukować dawkę podtrzymującą do 5 mg/d.; ³brak badań bezpośrednio porównujących prasugrel i tikagrelor w terapii STEMI — dane z metaanalizy pośredniej wskazują na wyższą skuteczność prasugrelu niż tikagreloru w zapobieganiu zakrzepicy w stencie; ⁴tikagrelor może być preferowany u chorych, którzy przed transportem do pracowni hemodynamiki otrzymali dawkę nasycającą klopidogrelem; ⁵w przypadku zastosowania tikagreloru trzeba zachować ostrożność u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i/lub zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego

ca się go u chorych w wieku > 75 lat (ryc. 2) [3]. Tikagrelor stosuje się w dawce nasycającej 180 mg, a następnie podtrzymującej 2 × 90 mg. Jest zalecany u chorych z OZW leczonych inwazyjnie i zachowawczo. Zdaniem wielu ekspertów terapię klopidogrelem, prasugrelem i tikagrelorem, jeśli konieczne, należy przerwać odpowiednio: 5, 7 i 3 dni przed planowanym zabiegiem chirurgii sercowo-naczyniowej. Wskazują na to dane farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i bezpośrednie badania porównawcze (ONSET/OFFSET study) [31], niezależnie od wskázówek i sformułowań zawartych w zarejestrowanych charakterystykach tych produktów leczniczych, które z większą ostrożnością podchodzą do ryzyka krwawień, zalecając dłuższe okresy konieczności odstawienia leku przed zabiegiem (5 dni dla klopidogrelu, 7 dni dla prasugrelu i tikagreloru). Kangrelor i elinogrel pozostają nadal w fazie badań klinicznych i nie znalazły się jeszcze w zaleceniach.

PROPONOWANY NOWY MODEL TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ W STEMI — MODEL B

Proponowany schemat farmakoterapii dla pacjentów ze STEMI kierowanych na diagnostykę/leczenie inwazyjne, uwzględniający nowe leki przeciwplatekowe, przedstawiono na rycinie 1 — model B. Założenia nowego modelu leczenia opierają się na zastąpieniu dawki nasycającej 600 mg klopidogrelu podawanego w fazie przedszpitalnej/przy przyjęciu do pracowni hemodynamiki, prasugrelem (dawka nasycająca 60 mg) lub tikagrelorem (dawka nasycająca 180 mg) podawanymi w pracowni hemodynamiki przy przyjęciu/po badaniu angiograficznym. Tikagrelor może być zastosowany wcześniej, przed badaniem angiograficznym, oraz po wcześniejszym podaniu klopidogrelu. Terapia przeciwplatekowa antagonistą receptora P2Y₁₂ jest w tym modelu inicjowana dopiero po wykluczeniu innych niż MI przyczyn objawów lub powikłań mechanicznych MI. Mimo opóźnienia jej rozpoczęcia spodziewany efekt przeciwplatekowy w trakcie samego zabiegu PCI/w okresie okołozabiegowym może się okazać nawet silniejszy w przypadku zastosowania prasugrelu lub tikagreloru niż dawki 600 mg klopidogrelu podanej w fazie przedszpitalnej, co zilustrowano na rycinie 3. Dotychczas brakuje badań bezpośrednio porównujących prasugrel i tikagrelor w terapii STEMI. Dane z metaanalizy pośredniej wskazują na wyższą skuteczność prasugrelu niż tikagreloru w zapobieganiu zakrzepicy w stencie wśród pacjentów poddawanych PCI, lecz także na większe ryzyko wystąpienia wszystkich poważnych powikłań krwotocznych i powikłań krwotocznych związanych z CABG. Ryzyko powikłań krwotocznych wśród osób niepoddawanych leczeniu kardiologicznemu kształtowało się na zbliżonym poziomie [32]. Oba leki natomiast wykazują wyższą niż klopidogrel skuteczność w zapobieganiu wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych. Warto podkreślić, że prasugrel i tikagrelor posiadają aktualnie wyższy (I B) niż klopidogrel (I C) poziom rekomendacji dla terapii STEMI, oparty na wynikach badań randomizowanych, a nie jedynie na opinii ekspertów [2, 3]. Ostateczny wybór leku powinien się opierać na ocenie spodziewanego ryzyka powikłań krwotocznych (ryc. 2).

Biorąc pod uwagę możliwe ograniczenia doustnych leków przeciwplatekowych, zwłaszcza opóźnienie do momentu osiągnięcia pełnego efektu przeciwplatekowego, nadal jest możliwe zastosowanie dożylnych inhibitorów receptora platekowego GP IIb/IIIa w trakcie trwania zabiegu pierwotnej PCI w STEMI. Podanie inhibitora receptora GP IIb/IIIa należy rozważyć szczególnie u pacjentów ze STEMI wysokiego ryzyka (np. obecność masywnej skrzepliny, zaburzenia hemodynamiczne, wystąpienie zjawiska *no reflow*). Aktualnie w Polsce stosuje się je w trakcie 38,8% zabiegów pierwotnej PCI w STEMI (na podstawie bazy danych zabiegów PCI Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK za rok 2010). W świetle wyników dostępnych badań, podanie dowieńco-



Rycina 3. Hipotetyczne krzywe przedstawiające stopień zahamowania agregacji płytek krwi w odpowiedzi na terapię przeciwplatekową w Modelu A v. Modelu B. Dane dla prasugrelu na podstawie publikacji: Brandt JT et al. *Am Heart J*, 2007; 153: 66.e9–16; badanie przeprowadzone w grupie 68 zdrowych ochotników. Dane dla klopidogrelu na podstawie publikacji: Montalescot G et al. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 931–938, uzyskane dla 34 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. W przypadku pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) efekt przeciwplatekowy obu leków może być mniej wyraźny w związku ze stwierdzanymi zaburzeniami wchłaniania leków i ich metabolizmu w przebiegu zawału serca. Zastosowanie prasugrelu/tikagreloru wydaje się pozwalać na osiągnięcie pełniejszego i szybszego efektu przeciwplatekowego w okresie wykonywania przezskórnej interwencji wieńcowej; ASA — kwas acetylosalicylowy; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa

we bolusa inhibitora GP IIb/IIIa wydaje się skuteczniejsze od podania leku drogą dożylną [33]. Aktualnie trwają badania (np. INFUSE AMI) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lokalnego podania abcixymbabu bezpośrednio w obrębie skrzepliny [34].

PRZEWLEKŁA TERAPIA PRZECIWPŁYTKOWA W MODELU B

Terapia prasugrelem lub tikagrelorem powinna być kontynuowana przez 12 miesięcy niezależnie od rodzaju implantowanego stentu wieńcowego. Biorąc pod uwagę stosunkowo wysoką cenę leku dla pacjentów, mogą zdarzyć się sytuacje wymagające zamiany prasugrelu/tikagreloru na klopidogrel w terapii przewlekłej. Takie postępowanie nie powinno być rekomendowane, ponieważ dotychczas brakuje danych klinicznych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa tego typu zamiany leków. Uwzględniając dane z badań oceniających stopień zahamowania agregacji płytek krwi, można się spodziewać osłabienia efektu przeciwplatekowego terapii przy zamianie prasugrelu/tikagreloru na klopidogrel [16]. Z kolei zjawisko zakrzepicy w stencie występuje najczęściej w okresie kilkunastu dni od jego implantacji, więc nawet krótkotrwała (przez 1 miesiąc) terapia prasugrelem lub tikagrelorem może się wiązać z istotną redukcją powikłań niedokrwiennych w porównaniu z terapią klopidogrelem. Mimo braku danych naukowych dotyczących zamiany leków przeciwplatekowych w przypadku konieczności przerwania przez pacjenta terapii prasugrelem/tikagre-

lorem ze względów finansowych należy kontynuować leczenie przeciwplatekowe, stosując połączenie ASA i klopidogrelu w rekomendowanym okresie.

REKOMENDACJA EKSPERTÓW

Uwzględniając ograniczenia w dostępności nowych leków, w początkowej fazie, wdrożenie modelu B powinno szczególnie być rekomendowane:

- 1) dla pacjentów, którzy nie otrzymali klopidogrelu przed rozpoczęciem transportu do pracowni hemodynamiki;
- 2) dla chorych z niejednoznaczną diagnozą STEMI, u których decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwplatekowego jest podejmowana z opóźnieniem w wyniku prowadzenia dodatkowej diagnostyki różnicowej;
- 3) dla chorych leczonych przewlekłe klopidogrelem i/lub zakrzepicą w stencie, u których dotychczasowe leczenie przeciwplatekowe okazało się nieskuteczne;
- 4) dla chorych ze współistniejącą cukrzycą.

W kolejnym etapie uzasadnione wydaje się rozszerzenie zastosowania Modelu B o większą populację pacjentów z rozpoznaniem STEMI (nowe leki przeciwplatekowe są rekomendowane na wyższym poziomie zaleceń niż klopidogrel zgodnie z aktualnymi europejskimi i amerykańskimi wytycznymi w kardiologii) i przesunięcie momentu podania nowych leków przeciwplatekowych w wybranej grupie chorych do fazy przedszpitalnej leczenia STEMI, przy czym całkowite zastąpienie Modelu A Modelem B wymaga dalszych badań klinicznych. Dotychczas brakuje wyników badań oceniających

skuteczność i bezpieczeństwo podania prasugrelu w pracowni hemodynamiki w porównaniu z wczesnym zastosowaniem (przed transportem) dawki 600 mg klopidogrelu. Podobnie możliwość zastosowania prasugrelu w fazie przedszpitalnej leczenia STEMI nie była przedmiotem randomizowanego badania klinicznego. Ich przeprowadzenie może wymusić konieczność modyfikacji przedstawionych modeli terapeutycznych. Obecnie oba modele leczenia przeciwplatekowego znajdują uzasadnienie kliniczne w wybranych populacjach chorych. Tym samym kluczowa wydaje się indywidualizacja stosowanej terapii przez lekarzy kierujących pacjentów z rozpoznaniem STEMI na leczenie inwazyjne, poprzez ocenę ryzyka krwawień/niedokrwienia i wybór optymalnego modelu terapii przeciwplatekowej.

PODSUMOWANIE

Nowe leki przeciwplatekowe są coraz powszechniej stosowane w terapii OZW. Proponowany model leczenia przeciwplatekowego uwzględniający leki nowej generacji stanowi próbę indywidualizacji terapii przeciwplatekowej u pacjentów ze STEMI planowanych do strategii leczenia za pomocą pierwotnej PCI. W efekcie powinien on przyczynić się do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwplatekowej, a przez to poprawić wyniki leczenia chorych ze STEMI.

Konflikt interesów: Współautorzy dokumentu otrzymywali honoraria z tytułu grantów badawczych, udziału w ciałach doradczych, badań klinicznych lub udziału w sponsorowanych sesjach naukowych następujących producentów leków przeciwplatekowych: Dariusz Dudek — Adamed, AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Medicines Company, MSD, Sanofi-Aventis; Krzysztof J. Filipiak — Adamed, AstraZeneca, Bayer, Egis, Eli Lilly, Krka, Polfa Warszawa, Polpharma, Sanofi-Aventis, Zentiva; Janina Stępińska — AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi-Aventis; Artur Dziewierz — Adamed, Eli Lilly, Sanofi-Aventis; Andrzej Budaj — AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi-Aventis; Maciej Lesiak — AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi-Aventis; Adam Witkowski — AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi-Aventis; Wiktor Kuliczkowski (nie deklaruje); Grzegorz Opolski — Adamed, AstraZeneca, Bayer, Egis, Krka, Polpharma, Sanofi-Aventis; Waldemar Banasiak — AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi-Aventis.

Piśmiennictwo

- Dudek D, Legutko J, Siudak Z et al. Invasive treatment strategies in patients with myocardial infarction in Poland. *Kardiologia Pol*, 2010; 68: 618–624.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr. et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2205–2241.
- Montalescot G, Sideris G, Meuleman C et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 931–938.
- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*, 2005; 112: 2946–2950.
- Farid NA, Payne CD, Small DS et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 81: 735–741.
- Jakubowski JA, Matsushima N, Asai F et al. A multiple dose study of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor, compared with clopidogrel in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 63: 421–430.
- Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*, 2007; 116: 2923–2932.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1166–1173.
- Heestermans AA, van Werkum JW, Taubert D et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res*, 2008; 122: 776–781.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
- Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 2028–2033.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*, 2008; 371: 1353–1363.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009; 373: 723–731.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2008; 118: 1626–1636.

16. Montalescot G, Sideris G, Cohen R et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 213–223.
17. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1038–1047.
18. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*, 2010; 121: 1188–1199.
19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
20. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 2010; 375: 283–293.
21. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 3006–3016.
22. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2010; 122: 1056–1067.
23. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 672–684.
24. Storey RF, Wilcox RG, Heptinstall S. Comparison of the pharmacodynamic effects of the platelet ADP receptor antagonists clopidogrel and AR-C69931MX in patients with ischaemic heart disease. *Platelets*, 2002; 13: 407–413.
25. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2330–2341.
26. Harrington RA, Stone GW, McNulty S et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2318–2329.
27. Steinhubl SR, Oh JJ, Oestreich JH et al. Transitioning patients from cangrelor to clopidogrel: pharmacodynamic evidence of a competitive effect. *Thromb Res*, 2008; 121: 527–534.
28. Berger JS, Roe MT, Gibson CM et al. Safety and feasibility of adjunctive antiplatelet therapy with intravenous elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y₁₂ ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Early Rapid ReversAL of platelet thromboSis with intravenous Elinogrel before PCI to optimize reperfusion in acute Myocardial Infarction (ERASE MI) pilot trial. *Am Heart J*, 2009; 158: 998–1004.
29. Rao SV. A randomized, double-blind, active controlled trial to evaluate intravenous and oral PRT060128 (elinogrel), a selective and reversible P2Y₁₂ receptor inhibitor vs clopidogrel as a novel antiplatelet therapy in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary interventions. European Society of Cardiology 2010 Congress; August 30, 2010; Stockholm, Sweden.
30. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. 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: 1233–1243.
31. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009; 120: 2577–2585.
32. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2011; 150: 325–331.
33. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation*, 2008; 118: 49–57.
34. Gibson CM, Maehara A, Lansky AJ et al. Rationale and design of the INFUSE-AMI study: A 2 × 2 factorial, randomized, multicenter, single-blind evaluation of intracoronary abciximab infusion and aspiration thrombectomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 2011; 161: 478–486.
35. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 2011; 378: 693–703.