

Strategia leczenia abciksimabem u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Analiza przesłanek teoretycznych i wyników badań klinicznych

Aldona Kubica¹, Grzegorz Grzešek^{2,3}, Marek Koziński², Anna Andruszkiewicz¹,
Tamara Sukiennik², Halina Idczak¹, Aleksander Goch¹

¹Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Na podstawie korzyści klinicznych wykazanych w randomizowanych badaniach abciksimab stosuje się w terapii chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych przezskórnym zabiegom rewaskularyzacyjnym. Podaje się go dożylnie lub dowieńcowo. Ponieważ obowiązujące zalecenia nie odnoszą się do tego zagadnienia, droga podania tego leku zależy wyłącznie od decyzji lekarza wykonującego zabieg. Celem pracy jest analiza teoretycznych przesłanek oraz opublikowanych badań dotyczących skuteczności dożylnego i dowieńcowego stosowania abciksimabu u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 3: 189–194)

Słowa kluczowe: abciksimab, bolus dożylny, bolus dowieńcowy, ostre zespoły wieńcowe

Wstęp

Na podstawie korzyści klinicznych wykazanych w randomizowanych badaniach abciksimab stosuje się w terapii chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych przezskórnym zabiegom rewaskularyzacyjnym (ryc. 1, tab. 1) [1, 2]. Podaje się go dożylnie lub dowieńcowo. Ponieważ obowiązujące zalecenia nie odnoszą się do tego zagadnienia, droga podania tego leku zależy wyłącznie od decyzji lekarza wykonującego zabieg [2].

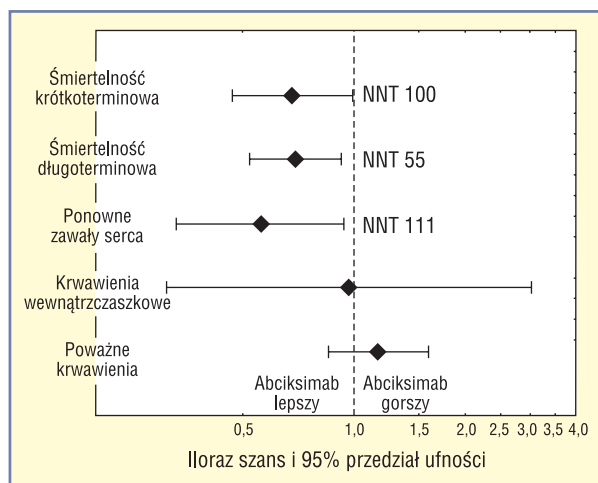
Celem pracy jest analiza teoretycznych przesłanek oraz opublikowanych badań dotyczących skuteczności dożylnego i dowieńcowego stosowania

abciksimabu u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Budowa i mechanizm działania abciksimabu

Abciksimab jest mysio-ludzkim chimerycznym fragmentem Fab monoklonalnego przeciwciała 7E3 IgG3 (c7E3 Fab) uzyskanym poprzez immunizację myszy ludzkimi płytkami krwi [3]. Lek ten jest inhibitorem glikoproteinowego receptora IIb/IIIa (GP IIb/IIIa, *glycoprotein IIb/IIIa receptor*). Receptor GP IIb/IIIa należy do superrodziny integryn, do której zalicza się co najmniej 21 receptorów o podobnej

Adres do korespondencji: Dr n. med. Aldona Kubica, Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, *Collegium Medicum* UMK, ul. Techników 3, 85–801 Bydgoszcz, tel.: (52) 585 21 93 wewn. 201, faks: (52) 585 40 24, e-mail: jwkubica@gmail.com



Rycina 1. Ocena korzyści klinicznych związanych z leczeniem abciksimabem i bezpieczeństwem terapii u pacjentów z ostrym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową w metaanalizie De Luci i wsp. [1]. Dla punktów końcowych, w przypadku których różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej, obliczono NNT (*number needed to treat*), czyli liczbę chorych, których należy leczyć abciksimabem, aby uniknąć 1 punktu końcowego

strukturze zawierającej podjednostki α oraz β [4]. Receptory z grupy integryn są ważną klasą komórkowych molekuł adhezyjnych, które pośrednicząc w interakcjach komórka–komórka, komórka–środo-wisko zewnątrzkomórkowe, odgrywają kluczową rolę nie tylko w procesie hemostazy, ale także przebiegu zapalenia i gojenia ran [5]. Integryny na pod-

stawie różnic w strukturze podjednostki β dzielą się na rodziny. Glikoproteinowy receptor IIb/IIIa (integryna α IIb β 3) należy do rodziny β 3. Abciximab jest przeciwciałem skierowanym właśnie przeciwko podjednostce β 3 tego receptora [6].

Receptor IIb/IIIa nie jest wyłącznie miejscem wiązania fibrynogeny, lecz jest prawdziwym receptorem, którego naturalnym agonistą jest fibrynogen. Pobudzenie tego receptora jest niezbędne do pełnej agregacji, a także nasila aktywację płytek [7, 8].

Receptor GP IIb/IIIa jest obecny w dużej ilości (największej spośród wszystkich integryn) w błonie komórkowej i we wnętrzu płytek krwi. Cechuje go powinowactwo wobec kilku ligandów, przede wszystkim fibrynogeny, czynnika von Willebranda i protrombiny [9]. W nieaktywowanych płytkach krwi receptor ten nie ma zdolności wiązania rozpuszczonego fibrynogeny, może jednak wiązać unieruchomiony fibrynogen, biorąc udział w procesie adhezji płytek. Aktywacja płytek prowadzi do zmian konformacji GP IIb/IIIa, czyniąc go zdolnym do wiązania rozpuszczonego fibrynogeny. Fibrynogen jako dimer może się związać z dwoma receptorami GP IIb/IIIa na powierzchni dwóch płytek krwi, prowadząc do ich połączenia i zapoczątkowując w ten sposób proces agregacji [8, 9]. Przyłączenie fibrynogeny do GP IIb/IIIa jest niezbędne do agregacji płytek, dlatego inhibitory GP IIb/IIIa, działając na miejsce o strategicznym znaczeniu w procesie powstawania zakrzepu, blokują konsekwencje aktywacji płytek niezależnie od jej mechanizmów (niezależnie od agonisty). Z tego powodu inhibitory GP IIb/IIIa są najsilniejszymi spośród dostępnych obecnie leków przeciwplatekowych [8, 10].

Tabela 1. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące terapii abciksimabem [2]

	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Planowa angioplastyka wieńcowa		
Jako terapia ratunkowa w przypadku obecności skrzepliny, zjawiska braku lub zwolnienia przepływu, ostrego zamknięcia się naczynia i angioplastyki bardzo złożonych zmian miażdżycowych	IIa	C
Angioplastyka wieńcowa w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST		
Podanie abciksimabu jako dodatek do podwójnej terapii przeciwplatekowej u pacjentów z dużą ilością skrzeplin	I	B
Podanie abciksimabu przed transportem do pracowni kardiologii inwazyjnej	III	B
Skojarzone leczenie abciksimabem i heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów z dużym ryzykiem niedokrwienia	I	C
Angioplastyka wieńcowa w ostrych zespołach wieńcowych z przetrwałym uniesieniem odcinka ST		
Leczenie abciksimabem u pacjentów z dużą ilością skrzeplin	IIa	A
Podanie abciksimabu przed transportem do pracowni kardiologii inwazyjnej	III	B

Poza zdolnością do hamowania powiększania się istniejących skrzepliny oraz do rozpraszania agregatów płytkowych abciksimab posiada także zależną od dawki właściwość hamowania procesu formowania i stabilizowania struktury skrzepliny. Blokuje on przyłączanie transglutaminazy (czynnik XIIIa) do płytek krwi [11], zmniejszając tym samym łączenie włókien fibryny i przyłączanie 2-antyplazminy do fibryny, co osłabia retrakcję skrzepliny [12, 13]. Co więcej, abciksimab powoduje zależne od dawki hamowanie zależnej od płytek generacji trombiny, która jest silnym agonistą agregacji i uwalniania ziarnistości płytkowych. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszenia stężeń płytkowych inhibitorów fibrynolizy, takich jak: inhibitory aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitors type 1*) i α 2-antyplazmina, zwiększając endogenny potencjał fibrynolityczny w pobliżu skrzepliny [3]. Abciksimab hamuje także tworzenie kompleksów trombina–antytrombina, generację fragmentu F1-2 protrombiny, płytkowego czynnika wzrostu, włączanie trombiny do skrzepliny oraz tworzenie mikropartyj [14]. Wielokierunkowe działanie tego leku zmienia strukturę skrzepliny, zwiększając jej porowatość i zmniejszając elastyczność, co sprzyja skutecznej egzo- i endogennej fibrynolizie [15].

W przeciwieństwie do innych inhibitorów GP IIb/IIIa abciksimab nie jest specyficznym inhibitorem wyłącznie tego receptora, lecz wiąże się także z innymi receptorami należącymi do superrodziny integryn, które posiadają w swojej strukturze podjednostkę β cechującą się wysokim stopniem strukturalnego podobieństwa między rodzinami [16]. W wyniku tego podobieństwa c7E3 Fab cechuje silne powinowactwo do receptorów dla witronektyny (α V β 3, CD51/CD61) zlokalizowanych między innymi w śródbłonku, komórkach mięśni gładkich, monocytach, leukocytach wielojądrzastych i limfocytach T [17]. Abciksimab poprzez interakcję z receptorem dla witronektyny na aktywowanych płytkach krwi hamuje ich adhezję do osteopontyny obecnej na powierzchni blaszki miażdżycowej [18]. Ponadto blokowanie receptora dla witronektyny znajdującego się na powierzchni komórek mięśni gładkich, prawdopodobnie poprzez hamowanie aktywności metaloproteinaz, zmniejszyło przerost neointymy oraz późną redukcję światła naczynia po angioplastyce balonowej oraz po wszczępieniu stentu w doświadczeniach na zwierzętach [19, 20]. Jednak tej możliwości zmniejszenia ryzyka restenozy u ludzi przy użyciu abciksimabu jednoznacznie nie potwierdzono [21–24].

Podobne powinowactwo abciksimab wykazuje w stosunku do integryny Mac-1 (α M β 2, CD11b/CD18) występującej na błonie komórkowej monocytów i neutrofilów [25, 26]. Pozytywna interakcja abciksimabu ze śródbłonkiem naczyniowym oraz szlakami zapalenia może być źródłem dodatkowych korzyści klinicznych dzięki zmniejszeniu uszkodzenia spowodowanego reperfuzyą. Krążące monocyty są jednymi z najwcześniej pojawiających się komórek w miejscu uszkodzenia ściany naczynia [3]. Mają one zdolność interakcji z innymi komórkami poprzez uwalnianie czynników wzrostu i cytokin [3]. Liczba monocytów przylegających i naciekających ścianę naczynia w miejscu uszkodzenia koreluje z nasileniem procesu hiperplazji neointymy [27]. Leukocytarna integryna Mac-1 moduluje interakcje między leukocytami a płytkami oraz indukowaną uszkodzeniem naczynia odpowiedź zapalną obejmującą adhezję i agregację neutrofilów oraz migrację przez śródbłonek [28]. Mobilizowany w odpowiedzi na różnych agonistów receptor Mac-1 jest w stanie wiązać ligandy, takie jak: cząsteczka przylegania międzykomórkowego typu 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecules type 1*), fibryna, fibrynogen i czynnik X. Połączenie Mac-1 z ICAM-1 i fibrynogenem powoduje adhezję neutrofilów i monocytów do śródbłonka oraz depozytów fibryny [29, 30]. Natomiast abciksimab hamuje adhezję i migrację leukocytów oraz zmniejsza uszkodzenie tkanki [3, 31]. Trzeba jednak podkreślić, że powinowactwo abciksimabu do receptora Mac-1 jest zdecydowanie mniejsze niż do GP IIb/IIIa [3].

Przesłanki za dowieńcowym podawaniem abciksimabu

Jak wspomniano, w wyniku różnic powinowactwa do różnych receptorów działania abciksimabu zależą od jego stężenia w docelowym miejscu działania, czyli w tętnicy wieńcowej poddawanej zabiegowi rewaskularyzacji. Po podaniu dożylnym stężenie wolnego abciksimabu bardzo szybko spada w wyniku gwałtownego wiązania z płytkowymi receptorami GP IIb/IIIa [3, 32, 33]. Wysokie miejscowe stężenie tego leku można osiągnąć, podając go dowieńcowo przez cewnik prowadzący lub specjalne cewniki do miejscowego stosowania leków. Użycie takiego superselektywnego cewnika pozwala na osiągnięcie nawet 500 razy większego stężenia leku w tętnicy wieńcowej niż po podaniu dożylnym [32]. Teoretycznie, w przeciwieństwie do wyłącznie antyagregacyjnego działania abciksimabu (działanie zależne od receptora GP IIb/IIIa) po jego podaniu

dożylnym, dowieńcowe zastosowanie tego leku powinno przynieść dodatkowe korzyści związane z działaniami zależnymi od jego stężenia (działania niezależne od receptora GP IIb/IIIa), w szczególności przeciwwzpalnymi i zmieniającymi strukturę skrzepliny [3].

Przegląd badań klinicznych

W ciągu ostatnich 8 lat przeprowadzono badania porównujące skuteczność dożylnego i dowieńcowego podawania abciksimabu u pacjentów poddawanych przezskórnym zabiegom rewaskularyzacyjnym [35–46]. W kilku publikacjach [35–39] autorzy wykazali, że dowieńcowy bolus abciksimabu w porównaniu z dożylnym pozwala na poprawę przepływu w tętnicy dozawałowej i/lub zmniejszenie wielkości martwicy u chorych leczonych z zastosowaniem pierwotnej angioplastyki z powodu zawału serca. Galache Osuna i wsp. [42] stwierdzili, że w populacji pacjentów z dławicą niestabilną dowieńcowe podanie bolusa abciksimabu wiązało się ze zmniejszeniem okołozabiegowego uwalniania tropiny w porównaniu z podaniem dożylnym.

Tylko w niektórych badaniach uzyskano kliniczne dowody wskazujące, że dowieńcowe podawanie abciksimabu wiąże się z większymi korzyściami niż podawanie leku drogą dożylną [36, 40, 41, 46]. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na prospektywne, randomizowane badanie opublikowane przez Iversena i wsp. [46], którzy jako jedyni wykazali, że u chorych z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST dowieńcowe podanie abciksimabu wiązało się ze znamienym zmniejszeniem śmiertelności w porównaniu z leczeniem dożylnym. Spostrzeżenie to potwierdzono w metaanalizie opublikowanej przez Hansena i wsp. [47]. Jednak w badaniu CICERO (*Comparison of Intracoronary Versus Intravenous Abciximab in ST-segment Elevation Myocardial Infarction*), największej do tej pory opublikowanej prospektywnej, randomizowanej próbie klinicznej, porównującym obie strategie podawania abciksimabu u chorych z zawałem z przetrwałym uniesieniem odcinka ST wykazane zmniejszenie wielkości martwicy przy dowieńcowym bolusie nie przełożyło się na uchwytne różnice w klinicznych punktach końcowych [35]. Bardzo prawdopodobne, że brak różnic klinicznych mógł być spowodowany rutynowym stosowaniem trombektomii u chorych włączonych do tego badania [35].

Thiele i wsp. [36] zwrócili uwagę na fakt, że prawdopodobnie większe korzyści z dowieńcowego podawania abciksimabu odnoszą pacjenci wyjściowo obciążeni większym ryzykiem: z zawałem

ściany przedniej, poddawani reperfuzji powyżej 4 godzin od początku bólu zawałowego oraz osoby z gorszym przepływem w tętnicy odpowiedzialnej za zawał ocenianym w skali z badania TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*). W badaniu opublikowanym przez Wöhrle i wsp. [39] korzyści z dowieńcowego podania leku, określone na podstawie redukcji częstości występowania poważnych incydentów sercowych w obserwacji odległej, odnieśli wyłącznie pacjenci z wyjściowo niedrożną tętnicą dozawałową.

Większość opublikowanych prac [35–42, 44, 46] wskazuje na większe korzyści z dowieńcowej strategii leczenia abciksimabem, jedyne dwa badania [43, 45], w których nie wykazano różnic pomiędzy bolusem dowieńcowym i dożylnym, pochodzą z tego samego ośrodka. Jedną z tych prac jest analiza *post hoc* badania EASY [43]. Przyczyną braku różnic może być fakt, że do tego badania włączano wyłącznie pacjentów z małym ryzykiem, z wykluczeniem chorych z zawałem z przetrwałym uniesieniem odcinka ST [43]. Niemniej jednak także w prospektywnym randomizowanym badaniu EASY-MI *Study*, obejmującym wyłącznie pacjentów z zawałem z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, ci sami badacze także nie stwierdzili różnic między porównywanymi strategiami leczenia [45].

Podsumowanie

Podsumowując, należy stwierdzić, że większość naukowych dowodów wskazuje na większą skuteczność dowieńcowego podawania abciksimabu u chorych poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej z powodu zawału serca, szczególnie w grupie wysokiego ryzyka. Niemniej jednak dotychczas opublikowane badania mają poważne ograniczenia — wszystkie są jednośrodkowe, niektóre są badaniami retrospektywnymi, we wszystkich badano relatywnie małe grupy pacjentów. Pomimo logicznych przesłanek i sugestii na korzyść strategii dowieńcowego stosowania abciksimabu wspomniane ograniczenia nie pozwalają obecnie na zajęcie jednoznacznego stanowiska co do optymalnej drogi podawania abciksimabu.

Obecnie trwa kilka dużych, wielośrodkowych, randomizowanych badań porównujących skuteczność dowieńcowego i dożylnego podawania abciksimabu u chorych poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym, których celem jest rozwianie wątpliwości dotyczących optymalnej strategii leczenia osób z ostrymi zespołami wieńcowymi. Wśród tych badań na szczególną uwagę zasługują: AIDA STEMI [48] oraz INFUSE-AMI [49]. Wyników należy oczekiwać wkrótce.

Piśmiennictwo

- De Luca G., Suryapranata H., Stone G.W. i wsp. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759–1765.
- Wijns W., Kolh P., Danchin N. i wsp. 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.
- Romagnoli E., Burzotta F., Trani C. i wsp. Rationale for intracoronary administration of abciximab. *J. Thromb. Thrombolysis* 2007; 23: 57–63.
- Cox D., Aoki T., Seki J., Motoyama Y., Yoshida K. The pharmacology of the integrins. *Med. Res. Rev.* 1994; 14: 195–228.
- Hynes R.O. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11–25.
- Gold H.K., Gimple L.W., Yasuda T. i wsp. Pharmacodynamic study of F(ab')₂ fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 651–659.
- Phillips D.R., Prasad K.S., Manganello J., Bao M., Nannizzi-Alaimo L. Integrin tyrosine phosphorylation in platelet signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001; 13: 546–554.
- Kubica J., Koziński M., Grzešek G. Mechanizmy działania leków przeciwplateletowych. *Folia Cardiol. Excerpta* 2009; 4: 10–17.
- Schorr K., Weber A.A. Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists. *J. Thromb. Thrombolysis* 2003; 15: 71–80.
- Nachman R.L., Leung L.L. Complex formation of platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa with fibrinogen. *J. Clin. Invest.* 1982; 69: 263–269.
- Cox A.D., Devine D.V. Factor XIIIa binding to activated platelets is mediated through activation of glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1994; 83: 1006–1016.
- Cohen I., Berk D.L., White J.G. The effect of peptides and monoclonal antibodies that bind to platelet glycoprotein IIb/IIIa complex on the development of clot tension. *Blood* 1989; 73: 1880–1887.
- Hantgan R.R., Moussa S.A. Inhibition of platelet-mediated clot retraction by integrin antagonists. *Thromb. Res.* 1998; 89: 271–279.
- Reverter J.C., Beguin S., Kessels H., Kumar R., Hemker H.C., Collier B.S. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and “clinical restenosis”. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 863–874.
- Collet J.P., Mishal Z., Soria J., Soria C., Thomas D., Montalescot G. Disaggregation of in vitro platelet-rich clots by abciximab increases fibrinogen exposure and promotes fibrinolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 142–148.
- Hynes R.O. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; 48: 549–554.
- Tam S.H., Sassoli P.M., Jordan R.E., Nakada M.T. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and avb3 integrins. *Circulation* 1998; 98: 1085–1091.
- Byzova T.V., Plow E.F. Activation of alphaVbeta3 on vascular cells controls recognition of prothrombin. *J. Cell. Biol.* 1998; 143: 2081–2092.
- Bendeck M.P., Nakada M.T. The beta3 integrin antagonist m7E3 reduces matrix metalloproteinase activity and smooth muscle cell migration. *J. Vasc. Res.* 2001; 38: 590–599.
- Bishop G.A., McPherson J.A., Sanders J. i wsp. Vb3 receptor blockade reduces restenosis following balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit (abstract). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 31A.
- The EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein receptor in high-risk coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 956–961.
- Mehilli J., Kastrati A., Schuhlen H. i wsp. Intracoronary stenting and antithrombotic regimen: is abciximab a superior way to eliminate elevated thrombotic risk in diabetics (isar-sweet) study investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110: 3627–3635.
- Gibson C.M., Goel M., Cohen D.J. i wsp. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 28–34.
- Tcheng J.E., Kandzari D.E., Grines C.L. i wsp. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003; 108: 1316–1323.
- Altieri D.C., Edgington T.S. A monoclonal antibody reacting with distinct adhesion molecules defines a transition in the functional state of the receptor CD11b/CD18 (Mac-1). *J. Immunol.* 1988; 141: 2656–2660.
- Neumann F.J., Zohlnhofer D., Fakhoury L., Ott I., Gawaz M., Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1420–1426.
- Rogers C., Welt F.G., Karnovsky M.J., Edelman E.R. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits. Coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 1312–1318.
- Coller B.S. Binding of abciximab to avb3 and activated aMb2 receptors: with a review of platelet-leukocyte interactions. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 326–335.
- Diamond M.S., Staunton D.E., Morlin S.D., Springer T.A. Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. *Cell* 1991; 65: 961–971.
- Altieri D.C., Bader R., Mannucci P.M., Edgington T.S. Oligospecificity of the cellular adhesion receptor Mac-1 encompasses an inducible recognition specificity for fibrinogen. *J. Cell Biol.* 1988; 107: 1893–1900.
- Simpson P.J., Todd R.F., Fantone J.C., Mickelson J.K., Griffin J.D., Lucchesi B.R. Reduction of experimental myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti Mo1, anti CD11b) that inhibits leukocyte adhesion. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 624–629.
- Tcheng J.E., Ellis S.G., George B.S. i wsp. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 1757–1764.
- Mascelli M.A., Lance E.T., Damaraju L. i wsp. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GPIIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998; 97: 1680–1688.

34. Prati F., Capodanno D., Pawlowski T. i wsp. Local delivery versus intracoronary infusion of abciximab in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 928–934.
35. Gu Y.L., Kampinga M.A., Wieringa W.G. i wsp. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation* 2010; 122: 2709–2717.
36. Thiele H., Schindler K., Friedenberger J. i wsp. 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.
37. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Avanzas P. i wsp. Intracoronary versus intravenous abciximab administration in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention — effects on soluble CD40 ligand concentrations. *Atherosclerosis* 2009; 206: 523–527.
38. Romagnoli E., Burzotta F., Trani C. i wsp. Angiographic evaluation of the effect of intracoronary abciximab administration in patients undergoing urgent PCI. *Int. J. Cardiol.* 2005; 105: 250–255.
39. Bellandi F., Maioli M., Gallopin M. i wsp. Increase of myocardial salvage and left ventricular function recovery with intracoronary abciximab downstream of the coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004; 62: 186–192.
40. Wöhrle J., Grebe O.C., Nusser T. i wsp. Reduction of major adverse cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2003; 107: 1840–1843.
41. Kakkor A.K., Moustapha A., Hanley H.G. i wsp. Comparison of intracoronary vs. intravenous administration of abciximab in coronary stenting. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004; 61: 31–34.
42. Galache Osuna J.G., Sánchez-Rubio J., Calvo I. i wsp. Does intracoronary abciximab improve the outcome of percutaneous coronary interventions? A randomized controlled trial [in Spanish]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59: 567–574.
43. Bertrand O.F., De Larochelière R., Rodés-Cabau J. i wsp. A randomized study comparing same-day home discharge and abciximab bolus only to overnight hospitalization and abciximab bolus and infusion after transradial coronary stent implantation. *Circulation* 2006; 114: 2636–2643.
44. Bertrand O.F., Rodés-Cabau J., Larose E. i wsp. Effects of intracoronary compared to intravenous abciximab administration in patients undergoing transradial percutaneous coronary intervention: A sub-analysis of the EASY trial. *Int. J. Cardiol.* 2009; 136: 165–170.
45. Bertrand O.F., Rodés-Cabau J., Larose E. i wsp. Intracoronary compared to intravenous Abciximab and high-dose bolus compared to standard dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing transradial primary percutaneous coronary intervention: a two-by-two factorial placebo-controlled randomized study. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 1520–1527.
46. Iversen A., Abildgaard U., Galloe A. i wsp. Intracoronary compared to intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients reduces 30-day mortality and target vessel revascularization: a randomized trial. *J. Interv. Cardiol.* 2011; 24: 105–111.
47. Hansen P.R., Iversen A., Abdulla J. Improved clinical outcomes with intracoronary compared to intravenous abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J. Invasive Cardiol.* 2010; 22: 278–282.
48. Thiele H., Wöhrle J., Neuhaus P. i wsp. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction (AIDA STEMI) trial. *Am. Heart J.* 2010; 159: 547–554.
49. Gibson C.M., Maehara A., Lansky A.J. i wsp. 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.* 2010; 161: 478–486.e7.